



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

**Repatha (ewolokumab)**  
**we wskazaniu:**  
**hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01)**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.24.2020

Data ukończenia: 15.04.2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**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 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>Apo A1</b>	apolipoproteina A1
<b>Apo B</b>	apolipoproteina B
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChSN</b>	choroby sercowo-naczyniowe
<b>CV</b>	choroba sercowo-naczyniowa
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>EVO</b>	ewolokumab
<b>EZE</b>	ezetymib
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>HDL-C</b>	cholesterol lipoproteinowy o wysokiej gęstości
<b>HeFH</b>	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
<b>HoFH</b>	hipercholesterolemia rodzinna
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>Lp (a)</b>	lipoproteiny (a)
<b>MACE</b>	poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular event)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>nie HDL-C</b>	cholesterol lipoproteinowy o niskiej gęstości (ang. non-HDL-C)
<b>NODM</b>	pierwsze wystąpienie cukrzycy (new onset diabetes mellitus)
<b>PCSK9</b>	konwertaza proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (ang. proproteinconvertase subtilisin kexin 9).
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>TC</b>	cholesterol całkowity
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>TG</b>	trójglicerydy
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>WMD</b>	różnica średnich ważonych
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>11</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	11
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2.3 Dodatkowe informacje .....	22
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>24</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>25</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>28</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>29</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>30</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>32</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	32

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.03.2020 r., znak PDL.4530.620.2020.AK (data wpływu do Agencji 25.03.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, we wskazaniu: hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta:

- „stan po kilkukrotnym leczeniu operacyjnym, oraz leczeniu rozuwastyną (maksymalna tolerowana dawka) + ezetymib (40mg + 10mg)”.

Ponadto pismem z dnia 3.04.2020 r., znak PLD.4530.620.2020.3.AK Minister Zdrowia poinformował iż „pacjent nie jest kandydatem do włączenia leczenia ewolokumabem finansowanym ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78.01)” ze względu na niespełnienie kryterium kwalifikacji do leczenia aferezą na podstawie stężenia cholesterolu LDL >160 mg/dl (4,1 mmol/dl) – pomimo dotychczasowego intensywnego leczenia stężenia LDL utrzymywały się w przedziale 100 – 157 mg/dl. Ponadto pacjent znajduje się w grupie bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (nasiloną miażdżycą w tętnicach wieńcowych, przebyty w 28 roku życia zawał serca”.

## Problem zdrowotny

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

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

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego ekspertów, do których wystąpiono z taką prośbą.

## Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo

### Wyniki skuteczności

#### Mu 2020

Stwierdzono znaczące różnice między przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9, a kontrolą dla poziomów bezwzględnej zmiany WMD = -1,77 [95% CI: -1,87; -1,66],  $p < 0,001$ ) i zmiany procentowej (WMD = -49,56 [95% CI, -53,13; -45,99;  $p < 0,001$ ) w poziomach LDL-C. Leczenia przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 było również związane ze znaczną procentową zmianą innych profili lipidowych, w tym TC, HDL-C, non-HDL-C, Apo B, Apo A1, TG i Lp (a). Analiza podgrup w zależności od rodzajów przyjmowanych leków i ich zalecanych dawek wykazała znaczące różnice w profilu lipidowym między przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 w stosunku do kontroli.

Ewolokumab przyjmowany co 2 tygodnie w dawce 140 mg wywierał względnie silniejszy efekt na wpływ poziomu LDL-C niż 150 mg alirokumabu co 2 tygodnie pod względem zmiany bezwzględnej (WMD = -0,36; 95% CI; -0,71 do 0,01;  $p = 0,041$ ) i zmiany procentowej (WMD = -19,53; 95% CI; -32,02 do -7,04;  $p = 0,002$ ). W odniesieniu do poprawy innych profili lipidów, pacjenci leczeni ewolokumabem w dawce 140 mg co 2 tygodnie wykazywali lepsze efekty niż pacjenci leczeni alirokumabem pod względem procentowej zmiany TC, HDL-C, non-HDL-C i Apo B ( $p < 0,05$ ). Nie odnotowano zmian procentowych w Apo A1 i Lp (a) między alirokumabem a ewolokumabem.

W porównaniu z placebo, u pacjentów z homozygotycznym FH leczenie ewolokumabem 420 mg przyjmowanym co 4 tygodnie znacznie obniżyło poziomy LDL-C (zmiana bezwzględna: -2,4 (-3,7 do -1,1),  $p = 0,004$ ; zmiana procentowa: -30,9 (-43,9 do -18,0),  $p < 0,001$ ) i Apo B (zmiana procentowa: -23,1 (-34,8 do -11,5),  $p < 0,001$ ) po 12 tygodniach stosowania.

W odniesieniu do istotnie klinicznych punktów końcowych pacjenci z wysokim ryzykiem choroby CV, którzy otrzymali przeciwciała monoklonalne PCSK9, wykazywali niższe ryzyko poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) (RR = 0,87; 95% CI; 0,83–0,91;  $p < 0,001$ ). W szczególności ryzyko zawału mięśnia sercowego (MI) (RR = 0,78; 95% CI; 0,67–0,92  $p = 0,003$ ), udaru mózgu (RR = 0,77; 95% CI; 0,67–0,89;  $p < 0,001$ ) oraz zastosowania procedury rewaskularyzacji wieńcowej wskutek wystąpienia niedokrwienia (RR = 0,84; 95% CI; 0,78–0,91;  $p < 0,001$ ). Ryzyko śmierci z powodu problemów z sercem, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji oraz zastoinowej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji nie uległy znacznemu zmniejszeniu, ani nie zwiększyła się liczba pacjentów z objawami cukrzycy ( $p > 0,05$ ).

Ponadto nie było różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny między pacjentami leczonymi przeciwciałem monoklonalnym PCSK9 i pacjentami, którzy otrzymali leczenie kontrolne (RR = 0,88; 95% CI 0,72–1,07;  $P = 0,182$ ). Analiza badań, w których grupą kontrolną było placebo wykazała także brak znaczących różnic (RR 0,90; 95% CI; 0,74–1,11;  $P = 0,322$ ) pomiędzy grupami. Leczenie zarówno alirokumabem, jak i ewolokumabem było związane z niższym ryzykiem MACE, udarem mózgu i koniecznością zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej spowodowanej niedokrwieniem, a leczenie alirokumabem istotnie zmniejszało także ryzyko niestabilnej duszniczy bolesnej wymagającej hospitalizacji (RR 0,61; 95% CI; 0,41–0,92;  $p = 0,017$ ), ale nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia MI (RR = 0,80; 95% CI; 0,52–1,22;  $p = 0,298$ ).

### **Sabatine 2018**

Terapia bezstatynowa obniżyła LDL-C o 0,3 do 1,2 mmol / L (11 mg / dL do 45 mg / dL). Obniżenie LDL-C o 1 mmol / L (38,7 mg / dL) zmniejszało ryzyko wystąpienia głównych zdarzeń naczyniowych (RR = 0,79 [95% CI: 0,70-0,88]).

#### *Wyniki bezpieczeństwa*

### **Mu 2020**

Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 nie było związane ze znaczącą zmianą w częstości występowania TEAE (RR = 1,00; 95% CI; 0,98–1,02;  $p = 0,971$ ). W porównaniu z kontrolą, leczenie przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 znacznie zwiększało ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia (RR = 1,54; 95% CI; 1,38–1,71;  $p < 0,001$ ). W przeprowadzonej analizie podgrup dla TEAE i zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju stosowanego leku stwierdzono, iż alirokumab wykazywał nieznaczne zmniejszenie pojawiających się poważnych zdarzeń niepożądanych (TESAE) (RR = 0,94; 95% CI 0,90–0,99;  $p = 0,011$ ) podczas gdy zarówno leczenie alirokumabem, jak i ewolokumabem znacząco zwiększało ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia (alirokumab: RR = 1,67; 95% CI 1,45–1,92;  $p < 0,001$ ; ewolokumab: RR = 1,37; 95% CI; 1,15–1,62;  $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono istotnej różnicy (RR = 1,22; 95% CI; 0,97–1,52;  $p = 0,084$ ) pomiędzy alirokumabem i ewolokumabem w odniesieniu do ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Poza tym nie zaobserwowano żadnej innej korelacji między leczeniem przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 a zwiększonym występowaniem zdarzeń niepożądanych.

### **Sabatine 2018**

Obniżenie poziomu LDL-C nie było związane ze zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych, bólami mięśni i / lub zapaleniem mięśni, podwyższeniem poziomu aminotransferaz, cukrzycą, udarem krwotocznym lub rakiem zarówno w badaniach analizowanych pojedynczo jak i po przeprowadzeniu metaanalizy.

### **Bajaj 2018**

Zaobserwowano znacznie niższe ryzyko udaru niedokrwinnego wśród osób leczonych inhibitorami PCSK9 w porównaniu z tymi którzy ich nie przyjmowali (RR = 0,77, 95% CI: 0,64–0,93). Nie zaobserwowano żadnej różnicy w częstości występowania deficytów neurokognitywnych, porównując grupy pacjentów przyjmujące i nie przyjmujące inhibitory PCSK9 (RR = 1,11, 95% CI: 0,93–1,32).

### **Cao 2018**

Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w grupach leczonych inhibitorami PCSK9 pod względem NODM (RR = 1,05; 95% CI: 0,95-1,16), FPG (MD = 0,00 mmol / L, 95% CI: -0,02 do 0,02) lub HbA1c (MD = 0,00% [0 mmol / L], 95% CI: -0,01 do 0,01) w porównaniu z grupami kontrolnymi.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

### Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

W odnalezionych wytycznych podkreślano, że w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej istotna jest modyfikacja stylu życia wraz ze zmianą diety. U chorych z FH statyny są podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii. W przypadku braku skuteczności statyn, należy rozważyć zastosowanie leczenia skojarzonego składającego się ze statyn oraz innych leków hipolipemizujących. Najczęściej zalecanym lekiem dołączanym do statyn jest ezetymib (zamiennie żywice jonowymiennie, rzadziej fibraty albo kwas nikotynowy) lub inhibitory PCSK9 (ewolokumab lub alirokumab). Pacjenci charakteryzujący się bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, osoby z HeFH (i niektóre z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną), przyjmujące maksymalnie tolerowane dawki leków pierwszego i drugiego rzutu i/lub leczone aferezą, jak również te, które nie tolerują statyn z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C, to kandydaci do stosowania inhibitorów PCSK9 (ewolokumab, alirokumab).

Wszystkie wymienione w wytycznych interwencje (statyny, ezetymib, LDL-afereza, ewolokumab, alirokumab) są aktualnie refundowane w Polsce. W związku z czym nie ma aktywnego komparatora dla ewolokumabu w ocenianym wskazaniu.

### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: [REDACTED] (brutto). Koszt ten jest [REDACTED] na podstawie Obwieszczenia MZ.

### Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 1 pacjenta przez okres 3 miesięcy wyniesie: [REDACTED] wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ (6 842,79 PLN brutto według Obwieszczenia MZ).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.03.2020 r., znak PDL.4530.620.2020.AK (data wpływu do Agencji 25.03.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, we wskazaniu: hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta:

- „stan po kilkukrotnym leczeniu operacyjnym, oraz leczeniu rozuwastyną (maksymalna tolerowana dawka) + ezetymib (40mg + 10mg)”.

Ponadto pismem z dnia 3.04.2020, znak PLD.4530.620.2020.3.AK Minister Zdrowia poinformował iż „pacjent nie jest kandydatem do włączenia leczenia ewolokumabem finansowanym ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78.01)” ze względu na niespełnienie kryterium kwalifikacji do leczenia aferezą na podstawie stężenia cholesterolu LDL >160 mg/dl (4,1 mmol/dl) – pomimo dotychczasowego intensywnego leczenia stężenia LDL utrzymywały się w przedziale 100 – 157 mg/dl. Ponadto pacjent znajduje się w grupie bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (nasilona miażdżyca w tętnicach wieńcowych, przebyty w 28 roku życia zawał serca”.

W 2019 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego zbliżonym wskazaniu co analizowane, „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”<sup>1</sup> w ramach programu lekowego. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 35/2019, RPA 33/2019]<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5927-37-2019-zlc>

<sup>2</sup> SRP - Stanowisko Rady Przejrzystości, RPA - Rekomendacja Prezesa Agencji

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

Hipercholesterolemia (ICD-10: E78.0 - czysta hipercholesterolemia; E78.01 - hipercholesterolemia rodzinna) to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. Wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego za nieprawidłowe u ludzi zdrowych uznaje się stężenie LDL-C  $\geq 3$  mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego  $\geq 5,0$  mmol/l (190 mg/dl).

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

### Klasyfikacja

Z punktu widzenia praktyki klinicznej do najczęściej wyróżnianych zaburzeń lipidowych należą:

- hipercholesterolemia (zbyt wysokie stężenie LDL-C),
- dyslipidemia aterogenna (obniżone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. high density lipoproteins, HDL) występujące wraz z podwyższonym stężeniem tri glicerydów i niekorzystnymi zmianami w subfrakcjach cholesterolu frakcji LDL - zwiększenie stężenia małych, gęstych, aterogennych cząsteczek frakcji LDL);
- dyslipidemia mieszana (podwyższonemu stężeniu triglicerydów i obniżonemu stężeniu cholesterolu frakcji HDL towarzyszy podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL).

Inne, ugruntowane podziały zaburzeń lipidowych tracą obecnie na znaczeniu i nie mają zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.

Hipercholesterolemię można podzielić na:

#### 1) pierwotną:

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

#### 2) wtórna

Do głównych przyczyn podwyższonego poziomu st. LDL-C w osoczu należą: inne choroby (m. in. niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, choroby wątroby z cholestazą), stosowanie określonych leków (np. progestagenów, kortykosteroidów, niektórych  $\beta$ -blokerów), zespół Cushinga oraz jadłowstręt psychiczny.



## Epidemiologia

Zgodnie z szacowaniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) w 2008 r. ok. 39% osób powyżej 25 roku życia (37% kobiet i 40% mężczyzn) miało podwyższony poziom cholesterolu (definiowany jako stężenie cholesterolu całkowitego we krwi  $> 5,0$  mmol/l). Największe rozpowszechnienie problemu zauważono w krajach wysoko rozwiniętych, gdzie wynosiło ono 59% czyli ponad dwukrotnie więcej niż w krajach najmniej rozwiniętych. Pod względem obszarów geograficznych problem hipercholesterolemii jest najbardziej rozpowszechniony w krajach Europy Środkowej, Ameryki Północnej i Australii, a także w Rosji. Średnie stężenie TC na świecie oceniono odpowiednio na 4,8 mmol/l u kobiet i 4,6 mmol/l u mężczyzn.

### *Hipercholesterolemia rodzinna*

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

## Rokowanie

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

## Leczenie

Leczenie farmakologiczne opiera się na stosowaniu:

- statyn,
- żywic jonowymiennych,
- ezetymibu,
- inhibitorów PCSK9.

Leki te stosuje się w monoterapii, a w razie nieskuteczności (nieosiągnięcia docelowego stężenia LDL-C) w terapii skojarzonej.

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

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

Źródła: Szczeklik 2015, IAS 2014, SFEL 2013, PTK/PGR 2012, Filipiak 2011

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Repatha]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Repatha (ewolokumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym, 140mg
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01)
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana</li> </ul> <p>Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, a bo</li> <li>- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, a bo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii</li> </ul> <p>Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.</p>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	140 mg s.c. co 2 tygodnie
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcie podskórne
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania ewolokumabu w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.04.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	ewolokumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; badania RCT; badania jednoramienne; badania obserwacyjne.	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono najnowszy z odnalezionych przeglądów systematycznych z metaanalizą (**Mu 2020**) dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej. W celu uwzględnienia dodatkowych informacji uwzględniono także przegląd **Sabatine 2018** dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa dalszego obniżania poziomu LDL-C w populacjach pacjentów z niskim poziomem LDL-C (mediana LDL-C wynosząca 1,8 mmol / L [70 mg / dL] lub mniej).

Ponadto, w celu przedstawienia większej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa, w niniejszym opracowaniu zdecydowano się przedstawić także 2 dodatkowe przeglądy (**Bajaj 2018**, **Cao 2018**).

Ostatecznie w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki z 4 publikacji:

- **Mu 2020** - przegląd systematyczny z metaanalizą 25 randomizowanych badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PCSK9 u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.
- **Sabatine 2018** - przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa dalszego obniżania poziomu LDL-C w populacjach pacjentów z medianą poziomów LDL-C wynoszącą 1,8 mmol / L (70 mg / dL) lub mniej.
- **Bajaj 2018** - przegląd systematyczny randomizowanych badań dot. oceny częstości występowania udarów i deficytów neurokognitywnych u pacjentów leczonych inhibitorami PCSK9.
- **Cao 2018** - przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań dot. oceny wpływu stosowania inhibitorów PCSK9 na metabolizm glukozy i wpływ na pierwsze wystąpienie cukrzycy (NODM, new onset diabetes mellitus).

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Mu 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> granty z The National Science and Technology Major Projects for "Major New Drugs Innovation and Development" (2017ZX09304028006, 2017ZX09101001 i 2018ZX09201014), National Key R&amp;D Program of China (2016YFC0904900), National Natural Science Foundation of China (81673509 i 81573504) oraz Natural Science Foundation of Beijing Municipality (7171012).</p>	<p><u>Rodzaju badania:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą 25 randomizowanych badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PCSK9 u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov</p> <p><u>Data odcięcia wyszukiwania:</u> listopad 2019</p> <p><u>Interwencja:</u> inhibitory PCSK9</p> <p>W przeglądzie uwzględniony tylko badania 2 i 3 fazy.</p> <p>Wszystkie uwzględnione badania musiały być badaniami RCT.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli pacjenci z hipercholesterolemią przy wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym</li> <li>- pacjenci leczeni przeciwciałem monoklonalnym PCSK9, w tym alirokumabem, ewolokumabem bądź bococizumabem, niezależnie od tego, czy był on stosowany w połączeniu z innymi lekami obniżającymi poziom lipidów czy nie</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak</p> <p><u>Kontrola:</u> pacjenci, którzy otrzymali placebo lub inne leki obniżające poziom lipidów.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- średnia lub procentowa zmiana wartości LDL-C</li> <li>- częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- procentowa zmiana w profilu lipidowym, w tym cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu lipoproteinowego o wysokiej gęstości (HDL-C), cholesterolu lipoproteinowego o niskiej gęstości (non-HDL-C), apolipoproteiny B (Apo B), apolipoproteiny A1 (Apo A1), trójglicerydów (TG), lipoproteiny (a) i Lp (a)</li> <li>- inne zdarzenia niepożądane</li> </ul>
<p><b>Sabatine 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Rodzaju badania:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa dalszego obniżania poziomu LDL-C w populacjach pacjentów z medianą poziomów LDL-C wynoszącą 1,8 mmol / L (70 mg / dL) lub mniej</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline od 2015 r. do kwietnia 2018 r.</p> <p>Wszystkie uwzględnione badania musiały być badaniami RCT, podwójnie zaślepionymi.</p> <p><u>Włączone badania:</u> IMPROVE-IT (ezetymib), FOURIER (ewolokumab), REVEAL (anacetrapib)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> brak</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- śmierć z powodu choroby wieńcowej</li> <li>- zawał mięśnia sercowego</li> <li>- udar niedokrwieny</li> <li>- rewaskularyzacja wieńcowa</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poważne zdarzenia niepożądane</li> <li>- bóle mięśni i (lub) zapalenie mięśni</li> <li>- podwyższenie poziomu aminotransferaz</li> <li>- cukrzyca</li> <li>- udar krwotoczny</li> <li>- rak</li> </ul>
<p><b>Bajaj 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> granty z: National Institutes of Health (NIH): 5T32HL094301-07 i 1T32HL129948-01A1; Walter B. Frommeyer, Junior Fellowship in Investigative Medicine by the University of Alabama at Birmingham</p>	<p><u>Rodzaju badania:</u> przegląd systematyczny</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> SCOPUS. SCOPUS w tym: Medline, Embase, Compendex, World Textile Index, Fluidex, Geobase, and Biobase; od 1966 do marca 2017 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> inhibitory PCSK9</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- raportowanie danych dot. występowania udarów i deficytów neurokognitywnych</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak raportowania danych dot. występowania udarów i deficytów neurokognitywnych</li> </ul>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- występowanie udarów i deficytów neurokognitywnych</li> </ul>
<p><b>Cao 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Capital Health Development Fund, Nr Grantu: 201614035; CAMS Major Collaborative Innovation Project, Nr Grantu: 2016-I2M-1-011</p>	<p><u>Rodzaju badania:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane databases, ClinicalTrials.gov</p> <p><u>Data odcięcia wyszukiwania:</u> Grudzień 2017 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> inhibitory PCSK9</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- raportowanie danych dot. występowania NODM</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak raportowania danych dot. występowania NODM</li> </ul>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpienie NODM</li> </ul>

**NODM** (new onset diabetes mellitus) - pierwsze wystąpienie cukrzycy

### 3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### ANALIZA SKUTECZNOŚCI

##### **Mu 2020**

##### Metodyka

Dwadzieścia siedem publikacji opisujących 25 RCT zostało uwzględniono w analizie jakościowej i metaanalizie. Szesnaście badań dotyczyło pacjentów, którzy otrzymali alirokumab, dziewięć - pacjentów, którzy otrzymali ewolokumab, a pozostałe dwa badania dotyczyły pacjentów, którzy otrzymali bococizumab<sup>3</sup>. Wielkość próby każdego badania wahała się od 62 do 27 564. Średni wiek pacjentów włączonych do badań wahał się od 49,6 do 63,4 lat.

##### Wyniki – analiza skuteczności

##### *Wyniki dot. poziomu lipidów*

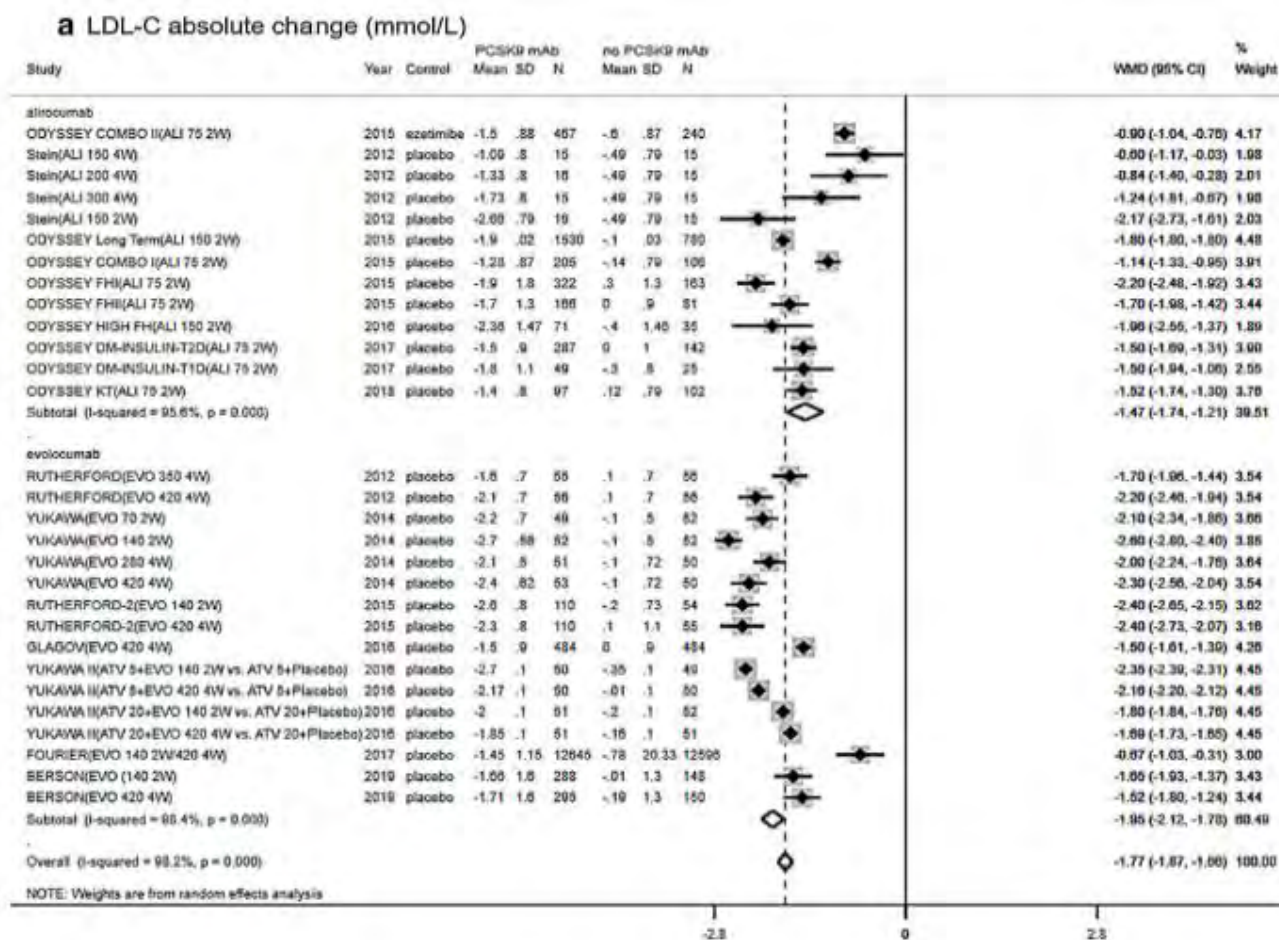
Stwierdzono znaczące różnice między przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9, a kontrolą dla poziomów bezwzględnej zmiany WMD<sup>4</sup> = -1,77 ([95% CI: -1,87; -1,66], p < 0,001) i zmiany procentowej (WMD = -49,56 [95% CI, -53,13; -45,99; p < 0,001) w poziomach LDL-C. Leczenia przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 było również związane ze znaczną procentową zmianą innych profili lipidowych, w tym TC (WMD = -32,81; 95% CI; -35,21 do -30,42; p < 0,001), HDL-C (WMD = 7,40; 95% CI; 5,77 do 9,03; p < 0,001), non-HDL-C (WMD = -43,75; 95% CI; od -47,17 do -40,34; p < 0,001), Apo B (WMD = -40,10; 95% CI; od -43,43 do -36,77; p < 0,001), Apo A1 (WMD = 4,75; 95% CI; 3,60 do 5,90; p < 0,001), TG (WMD = -11,58; 95% CI; -14,17 do -8,98; p < 0,001) i Lp (a) (WMD = -23,88; 95% CI; -26,40 do -21,35; p < 0,001).

Analiza podgrup w zależności od rodzajów przyjmowanych leków i ich zalecanych dawek wykazała znaczące różnice w profilu lipidowym między przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 w stosunku do kontroli. Jednakże u pacjentów, którzy otrzymywali 300 mg alirokumabu co 4 tygodnie, nie zanotowano istotnie statystycznego wpływu na procentową zmianę HDL-C, TG lub Lp (a) (p > 0,05). Ponadto pacjenci przyjmujący 150 mg alirokumabu co 2 tygodnie osiągnęli większy spadek LDL-C (zmiana procentowa: -51,96; 95% CI; -64,00 do -39,92 niż pacjenci przyjmujący 300 mg alirokumabu co 4 tygodnie (zmiana procentowa: -31,88; 95% CI; -45,92 do -17,84).

Ewolokumab (EVO) przyjmowany co 2 tygodnie w dawce 140 mg wywierał względnie silniejszy efekt na wpływ poziomu LDL-C niż 150 mg alirokumabu co 2 tygodnie pod względem zmiany bezwzględnej (WMD = -0,36; 95% CI; -0,71 do -0,01; p = 0,041) i zmiany procentowej (WMD = -19,53; 95% CI; -32,02 do -7,04; p = 0,002). W odniesieniu do poprawy innych profili lipidów, pacjenci leczeni 140 mg EVO co 2 tygodnie wykazywali lepsze efekty niż pacjenci leczeni alirokumabem pod względem procentowej zmiany TC, HDL-C, non-HDL-C i Apo B (p < 0,05). Nie odnotowano zmian procentowych w Apo A1 (WMD = -0,16; 95% CI; -8,18 do 7,85; p = 0,969), TG (WMD = -8,06; 95% CI; -18,24 do 2,13; p = 0,111) i Lp (a) (WMD = -12,23; 95% CI; -25,23 do 0,77; p = 0,065) między alirokumabem a ewolokumabem. Ewolokumab (420 mg) co 2 tygodnie wykazywał podobną skuteczność w porównaniu z 150 mg alirokumabu przyjmowanym co 2 tygodnie pod względem większości profili lipidowych.

<sup>3</sup> W publikacji zaznaczono, że bococizumab został wycofany z rejestracji, dlatego wyniki dla niego zostały pominięte.

<sup>4</sup> WMD – różnica średnich ważonych (weighted mean difference)



Rysunek 1. Wpływ przeciwciał monoklonalnych PCSK9 na zmianę poziomu LDL-C. Forest plot przedstawia bezwzględną zmianę LDL-C (mmol/L) po zastosowaniu leczenia przeciwciałem monoklonalnym PCSK9 vs kontrola.

#### Skuteczność ewolokumabu stosowanego u pacjentów z homozygotycznym FH

W porównaniu z placebo, 420 mg ewolokumabu przyjmowanego co 4 tygodnie znacznie obniżyło poziom LDL-C (zmiana bezwzględna: -2,4 (-3,7 do -1,1),  $p = 0,004$ ; zmiana procentowa: -30,9 (-43,9 do -18,0),  $p < 0,001$ ) i Apo B (zmiana procentowa: -23,1 (-34,8 do -11,5),  $p < 0,001$ ) po 12 tygodniach stosowania.

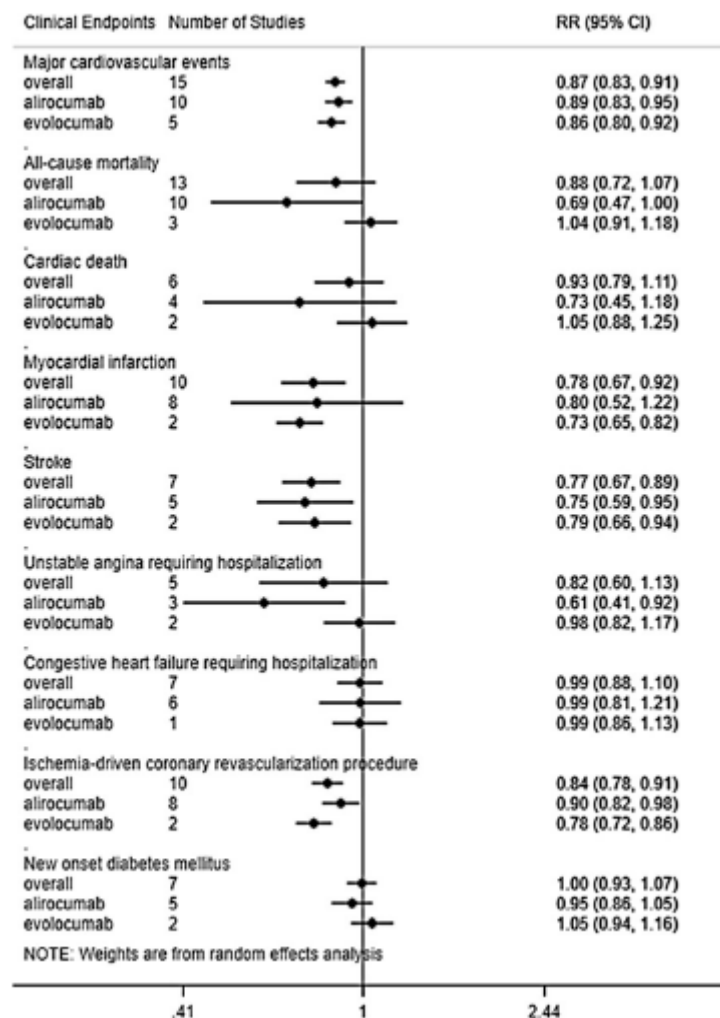
#### Wyniki dot. istotnie klinicznych punktów końcowych

Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby CV, którzy otrzymali przeciwciała monoklonalne PCSK9, wykazywali niższe ryzyko poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) (RR = 0,87; 95% CI; 0,83–0,91;  $p < 0,001$ ). W szczególności ryzyko zawału mięśnia sercowego (MI) (RR = 0,78; 95% CI; 0,67–0,92  $p = 0,003$ ), udaru mózgu (RR = 0,77; 95% CI; 0,67–0,89;  $p < 0,001$ ) oraz zastosowania procedury rewaskularyzacji wieńcowej wskutek wystąpienia niedokrwienia (RR = 0,84; 95% CI; 0,78–0,91;  $p < 0,001$ ). Ryzyko śmierci z powodu problemów z sercem („cardiac death”), niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji oraz zastoinowej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji nie uległy znacznemu zmniejszeniu, ani nie zwiększyła się liczba pacjentów z objawami cukrzycy ( $p > 0,05$ ).

Ponadto nie było różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny między pacjentami leczonymi przeciwciałem monoklonalnym PCSK9 i pacjentami, którzy otrzymali leczenie kontrolne (RR= 0,88; 95% CI 0,72–1,07;  $P = 0,182$ ). Analiza badań, w których grupą kontrolną było placebo wykazała także brak znaczących różnic (RR 0,90; 95% CI; 0,74–1,11;  $P = 0,322$ ) pomiędzy grupami.

Leczenie zarówno alirokumabem, jak i ewolokumabem było związane z niższym ryzykiem MACE, udarem mózgu i koniecznością zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej spowodowanej niedokrwieniem, a leczenie alirokumabem istotnie zmniejszało także ryzyko niestabilnej duszniczy bolesnej wymagającej hospitalizacji (RR 0,61; 95% CI; 0,41–0,92;  $p = 0,017$ ), ale nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia MI (RR = 0,80; 95% CI; 0,52–1,22;  $p = 0,298$ ) (rysunek powyżej). Ochronny wpływ leczenia na wystąpienie MACE był zauważalny u pacjentów z historią poprzednich zdarzeń sercowo-naczyniowych (grupa alirokumabu: 0,88; 95% CI; 0,82–0,95;  $P < 0,001$ ; grupa

evolokumabu: RR 0,86; 95% CI; 0,80–0,92;  $P < 0,001$ ). Jednak wpływ na osoby z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej (CV) przy prewencji pierwotnej był niejasny.



Rysunek 2. Związek między leczeniem różnymi przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 a występowaniem klinicznych punktów końcowych. Wykres wskazuje częstości występowania poważnych skutków sercowo-naczyniowych i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny po leczeniu przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 vs. kontrolę.

### Wnioski autorów

Autorzy wskazują, że pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, którzy otrzymali przeciwciała monoklonalne PCSK9 jako dodane do standardowej terapii, wykazywali znaczną poprawę profilu lipidowych. Wpływ przeciwciał monoklonalnych PCSK9 był różny w zależności od rodzaju leku i schematu dawkowania. Zarówno leczenie alirocumabem, jak i evolokumabem cechowało się wysoką skutecznością w kontrolowaniu poziomu lipidów, jednakże zaobserwowano niższą skuteczność u osób stosujących alirocumab 300 mg co 4 tygodnie w porównaniu z osobami leczonymi alirocumabem 150 mg co 2 tygodnie. W przypadku pacjentów leczonych evolokumabem nie wykazano takiej zależności.

### Sabatine 2018

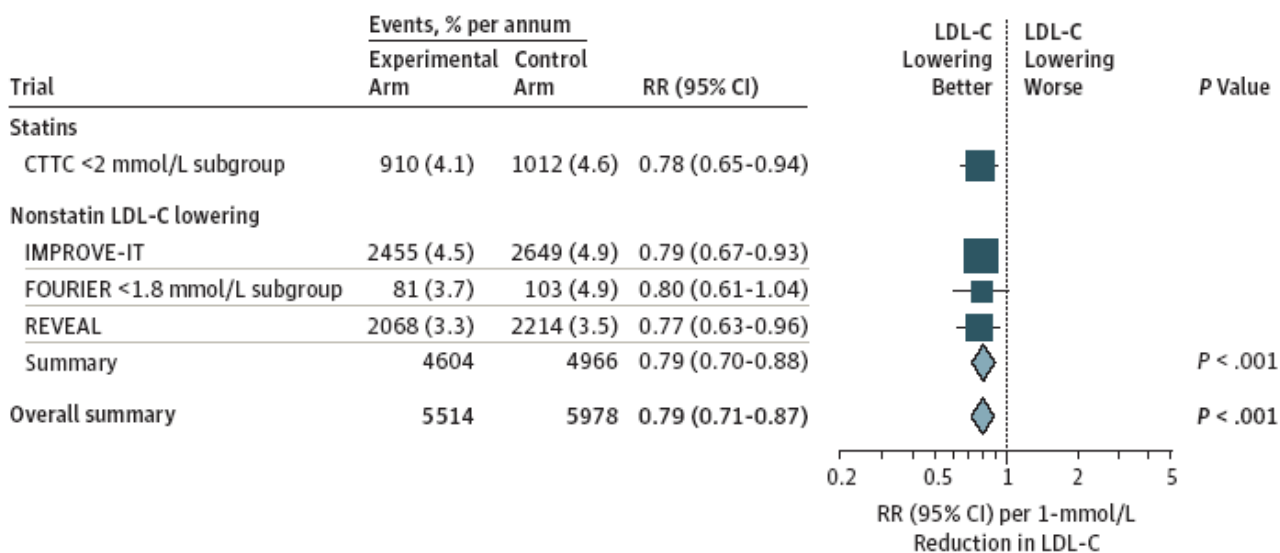
#### Metodyka

Zidentyfikowano 32 badania dotyczące niestatynowej terapii obniżającej poziom LDL-C, z których tylko 3 były badaniami randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi z kontrolą w postaci placebo. Wszystkie 3 badania dotyczyły wtórnej profilaktyki, w których uczestniczyli pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową. Tylko jedno badanie (FOURIER) dotyczyło zastosowania evolokumabu u 27 564 pacjentów ze stabilną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (po wcześniejszym zawale mięśnia sercowego, udarze mózgu lub objawowej chorobie tętnic obwodowych). Kolejne dwa badania IMPROVE-IT i REVEAL dotyczyły zastosowania odpowiednio ezetymibu i anacetrapibu.

## Wyniki

Terapia bezstatynowa obniżyła LDL-C o 0,3 do 1,2 mmol / L (11 mg / dL do 45 mg / dL). Obniżenie LDL-C o 1 mmol / L (38,7 mg / dL) zmniejszało ryzyko wystąpienia głównych zdarzeń naczyniowych (RR = 0,79 [95% CI: 0,70-0,88]).

**A** Meta-analysis of effect of 1-mmol/L LDL-C lowering on the risk of major vascular events



**Rysunek 3. Wpływ obniżenia poziomu cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C) na ryzyko poważnych zdarzeń naczyniowych. Badania: IMPROVE-IT (ezetymib), FOURIER (ewolokumab), REVEAL (anacetrapib).** [„Aby przeliczyć LDL-C z milimoli na litr na miligramy na decylitr, należy pomnożyć przez 38,67”] [źródło: Sabatine 2018]

## Wnioski autorów

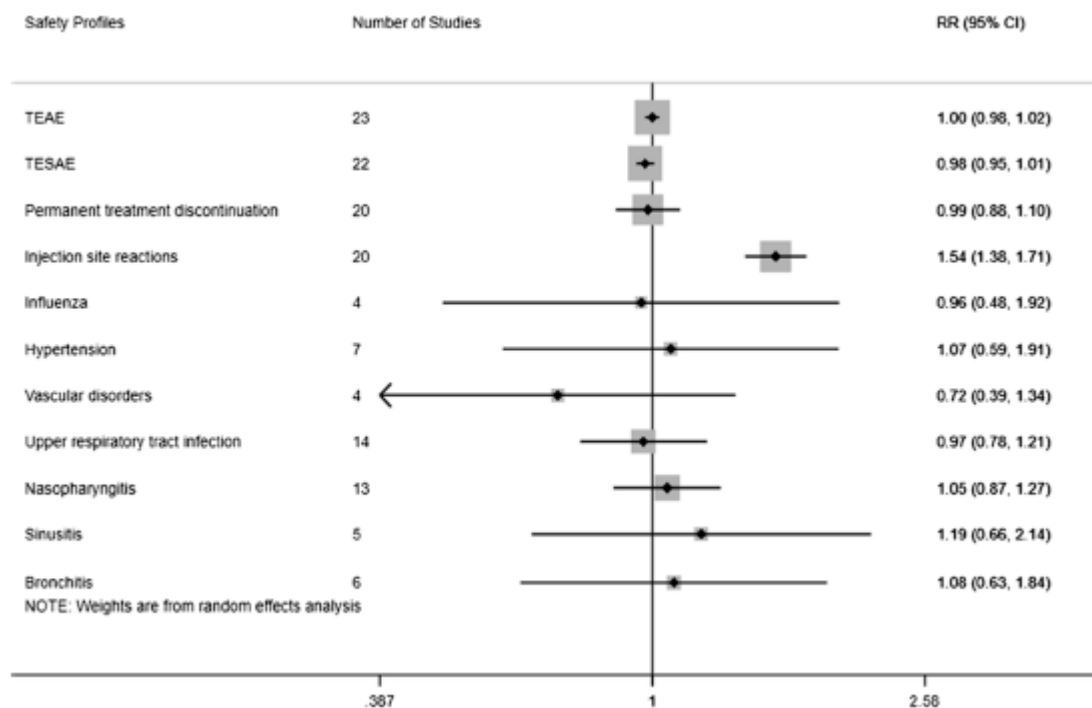
Badania wykazały, że obniżenie stężenia LDL-C w populacjach pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie z medianą LDL-C 1,6 mmol / L (63 mg / dL) i osiągających medianę stężenia LDL-C 0,5 mmol / L ( 21 mg / dl) po leczeniu wpływa na zmniejszenie ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych. U pacjentów nie zaobserwowano wystąpienia dodatkowych zdarzeń niepożądanych. Uzyskane wyniki sugerują, że dalsze obniżenie poziomu LDL-C dodatkowo zmniejszyłoby ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

## ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### Mu 2020

Dwadzieścia pięć badań, w których raportowano wynik zdarzeń niepożądanych zostały uwzględnione w metaanalizie. Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 nie było związane ze znaczącą zmianą w częstości występowania TEAE (RR = 1,00; 95% CI; 0,98–1,02; p = 0,971). W porównaniu z kontrolą, leczenie przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 znacznie zwiększało ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia (RR = 1,54; 95% CI; 1,38–1,71; p < 0,001). W przeprowadzonej analizie podgrup dla TEAE i zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju stosowanego leku stwierdzono, iż alirokumab wykazywał nieznaczne zmniejszenie pojawiających się poważnych zdarzeń niepożądanych (TESAE) (RR = 0,94; 95% CI 0,90–0,99; p = 0,011) podczas gdy zarówno leczenie alirokumabem, jak i ewolokumabem znacząco zwiększało ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia (alirokumab: RR = 1,67; 95% CI 1,45–1,92; p < 0,001; ewolokumab: RR = 1,37; 95% CI; 1,15–1,62; p < 0,001). Nie stwierdzono istotnej różnicy (RR = 1,22; 95% CI; 0,97–1,52; p = 0,084) pomiędzy alirokumabem i ewolokumabem w odniesieniu do ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Poza tym nie zaobserwowano żadnej innej korelacji między leczeniem przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 a zwiększonym występowaniem zdarzeń niepożądanych.





Rysunek 4. Zależność pomiędzy leczeniem różnymi przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 a występowaniem zdarzeń niepożądanych. Forest plot przedstawia częstości występowania zdarzeń niepożądanych pojawiających się podczas leczenia (TEAE), poważnych zdarzeń niepożądanych (TESAE) i zdarzeń niepożądanych występujących po leczeniu przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 w porównaniu z grupą kontrolną.

#### Bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu u pacjentów z homozygotycznym FH

Częstość występowania TEAE (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem) była mniejsza w grupie przyjmującej ewolokumab (36%) niż w grupie placebo (63%), ale bez istotności statystycznej (RR 0,58; 95% CI; 0,32–1,05;  $P = 0,072$ ) i nie wystąpiły żadne poważne kliniczne ani laboratoryjne zdarzenia niepożądane.

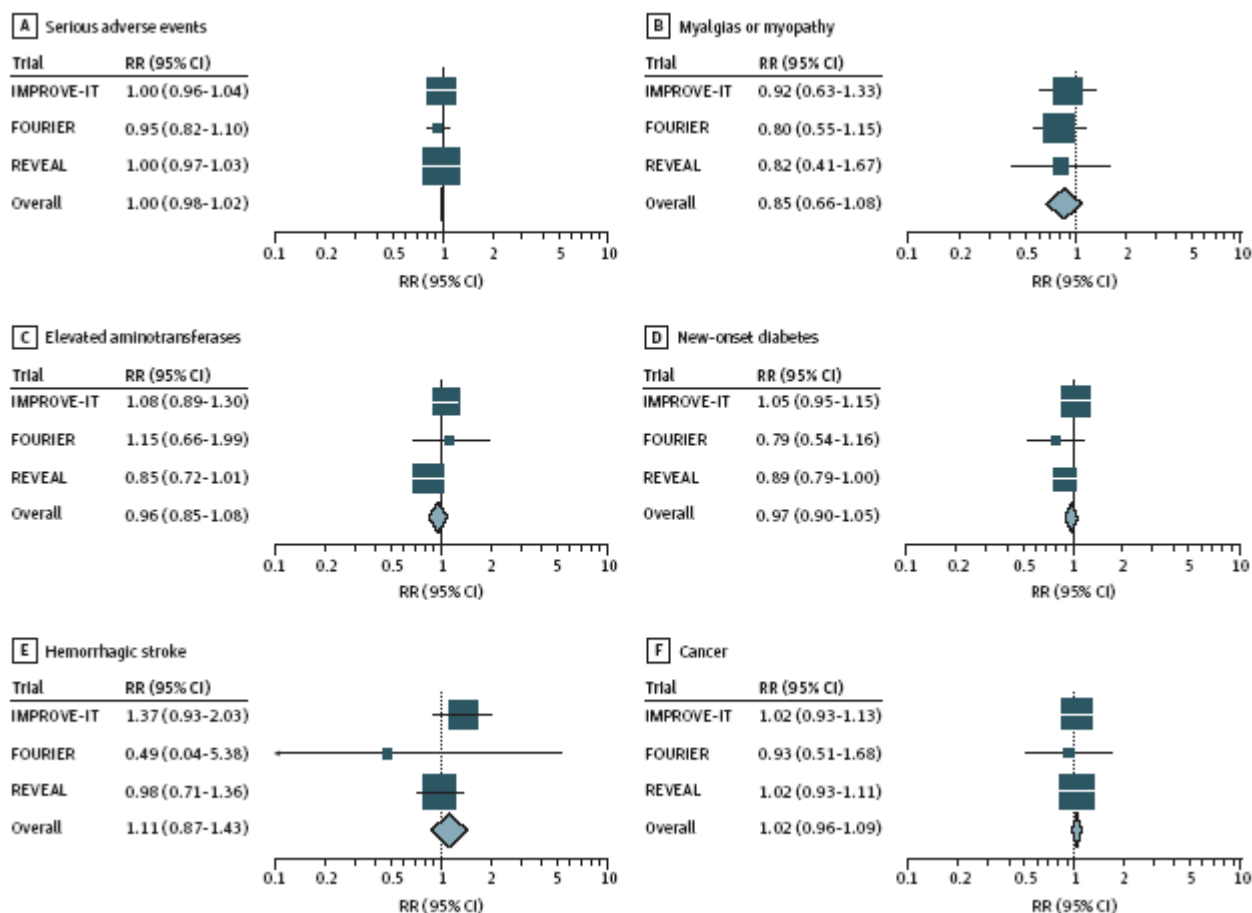
#### Wnioski autorów

Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, którzy otrzymywali przeciwciała monoklonalne PCSK9 jako dodatkowe leczenie wykazywali mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia MACE. Ponadto, leczenie przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 obniżyło ryzyko wystąpienia MACE nie powodujących zgonu, szczególnie wśród populacji, u której zastosowano wtórną prewencję. Jedynym znaczącym zdarzeniem niepożądany był odczyn w miejscu wstrzyknięcia. Wpływ na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny pozostaje niepewny.

#### Sabatine 2018

##### Wyniki

Obniżenie poziomu LDL-C nie było związane ze zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych, bólami mięśni i / lub zapaleniem mięśni, podwyższeniem poziomu aminotransferaz, cukrzycą, udarem krwotocznym lub rakiem zarówno w badaniach analizowanych pojedynczo jak i po przeprowadzeniu metaanalizy.



**Rysunek 5. Wyniki bezpieczeństwa. Badania: IMPROVE-IT (ezetymib), FOURIER (ewolokumab), REVEAL (anacetrapib).**

### Wnioski autorów

Badania wykazały, że obniżenie stężenia LDL-C w populacjach pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie z medianą LDL-C 1,6 mmol / L (63 mg / dL) i osiągających medianę stężenia LDL-C 0,5 mmol / L ( 21 mg / dl) po leczeniu wpływa na zmniejszenie ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych. U pacjentów nie zaobserwowano wystąpienia dodatkowych zdarzeń niepożądanych. Uzyskane wyniki sugerują, że dalsze obniżenie poziomu LDL-C dodatkowo zmniejszyłoby ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

### **DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA**

#### **Bajaj 2018**

#### Metodyka

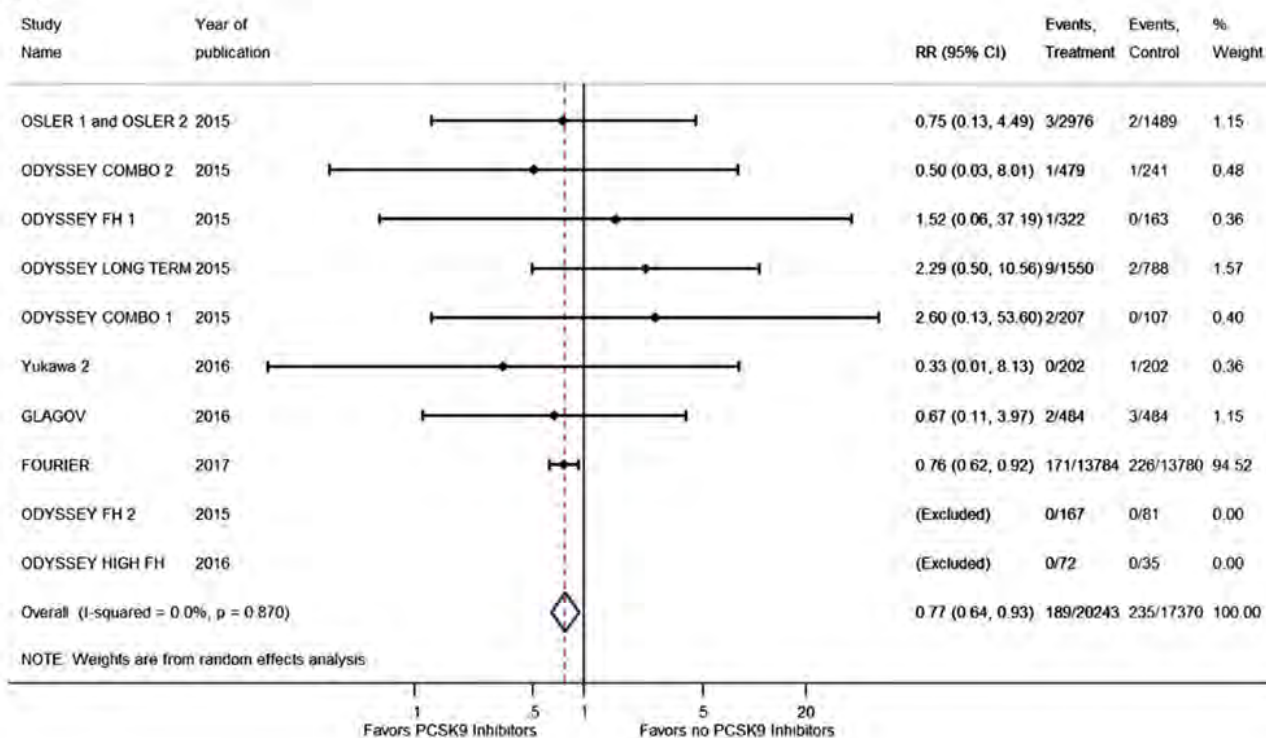
Do przeglądu włączano randomizowane badania kontrolowane (RCT) raportujące występowanie udarów i deficytów neurokognitywnych u pacjentów stosujących inhibitory PCSK9. Zastosowano standardowe techniki metaanalizy do porównania tych wyników wśród pacjentów leczonych inhibitorami PCSK9 (ewolokumabem i alirokumabem) z wynikami pacjentów, którzy tych leków nie przyjmowali.

Uwzględniono szesnaście RCT, w których wzięło udział 39 104 pacjentów. Ewolokumab zastosowano w sześciu RCT (33 450 pacjentów), a alirokumab w 10 RCT (5 654 pacjentów).

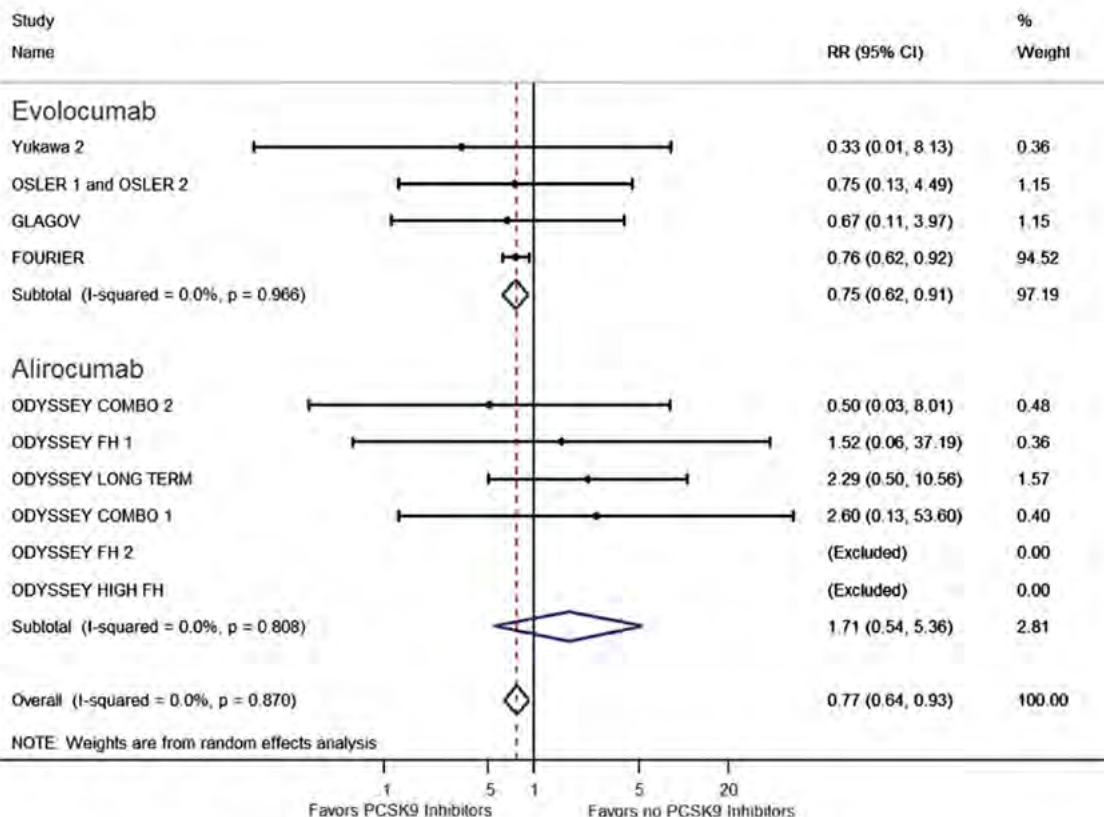
#### Wyniki

Częstość występowania udaru niedokrwiennego mózgu odnotowano w 11 RCT (37 613 pacjentów). Zaobserwowano znacznie niższe ryzyko udaru niedokrwiennego wśród osób leczonych inhibitorami PCSK9 w porównaniu z tymi którzy ich nie przyjmowali (RR = 0,77, 95% CI 0,64–0,93). Efekt ten wynikał głównie z danych z badania FOURIER (szczegółowe dane zaprezentowano na Rysunkach poniżej).

**A**



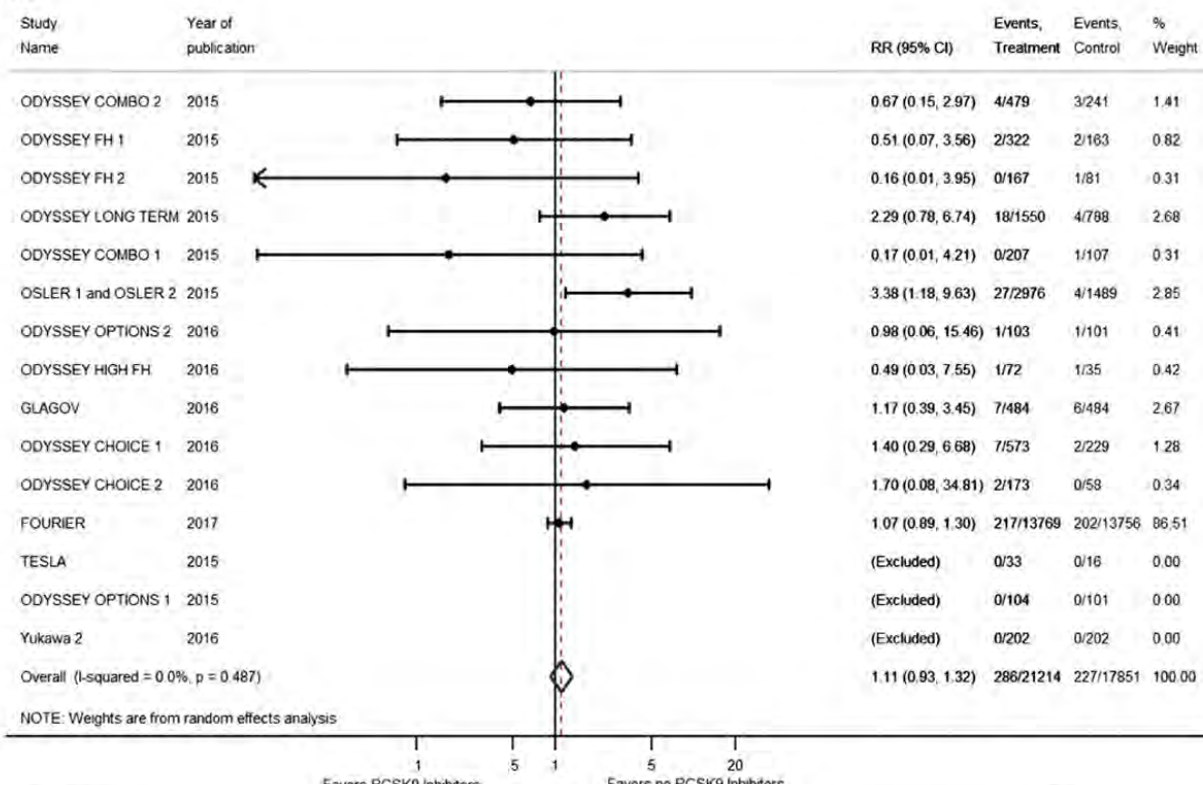
**B**



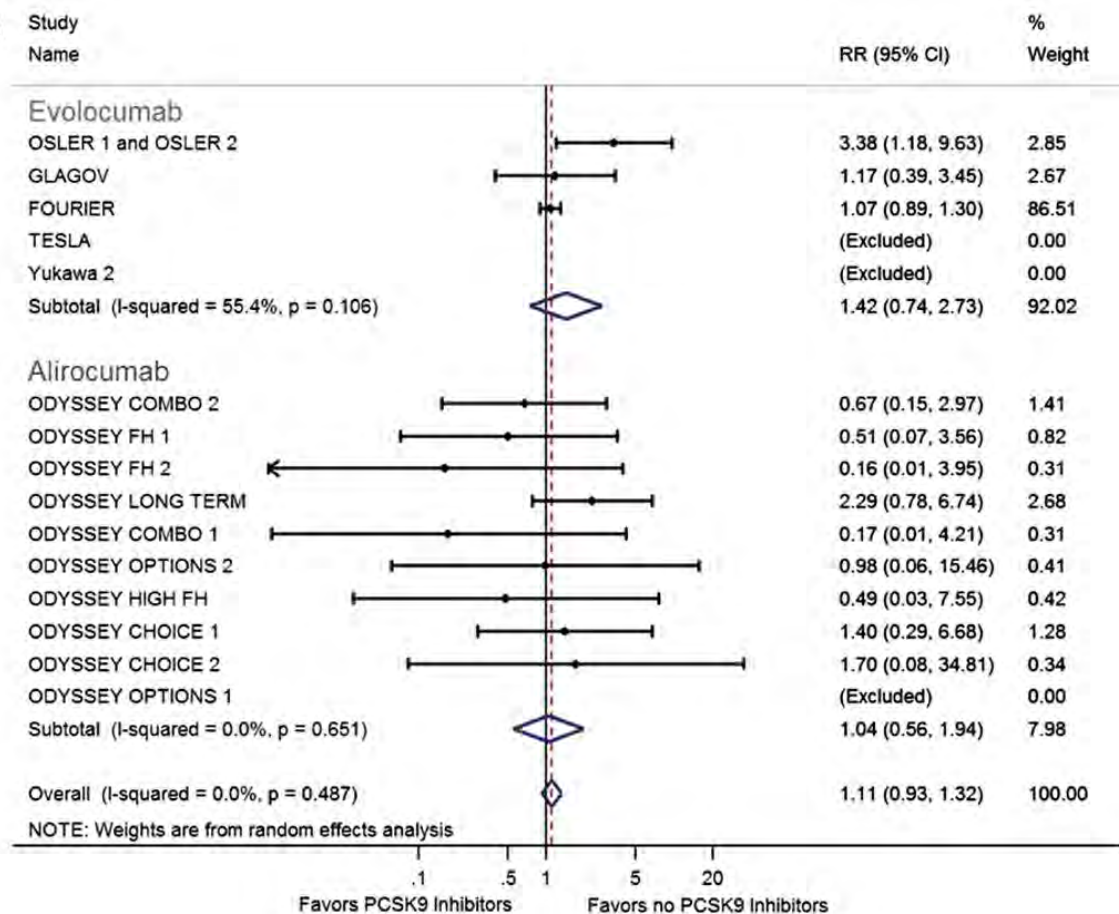
**Rysunek 6. Forest plot porównujący częstość występowania udaru niedokrwiennego mózgu pomiędzy grupami nie przyjmującymi i przyjmującymi inhibitory PCSK9: ogółem (A), w podziale na przyjmowany inhibitor PCSK9 (B).**

Częstość występowania deficytów neurokognitywnych zgłoszono w 16 RCT (39 065 pacjentów). Nie zaobserwowano żadnej różnicy w częstości występowania deficytów neurokognitywnych, porównując grupy przyjmujące i nie przyjmujące inhibitory PCSK9 (RR = 1,11, 95% CI: 0,93–1,32).

**A**



**B**



Rysunek 7. Forest plot porównujący częstość występowania deficytów neurokognitywnych pomiędzy grupami nie przyjmującymi i przyjmującymi inhibitory PCSK9: ogółem (A), w podziale na przyjmowany inhibitor PCSK9 (B).

**Wnioski autorów**

Podsumowując, inhibitory PCSK9 są nową klasą leków, które powodują znaczne zmiany w profilach lipidowych. Autorzy, w swoich metaanalizach stwierdzają, że stosowanie inhibitorów PCSK9 zmniejsza częstość udaru niedokrwinnego. Autorzy nie odnaleźli żadnych dowodów na zwiększenie występowania deficytów neurokognitywnych u pacjentów stosujących inhibitory PCSK9. Trwające badania pomogą wyjaśnić długoterminową skuteczność neurologiczną i wyniki bezpieczeństwa tych leków.

**Cao 2018**

**Metodyka**

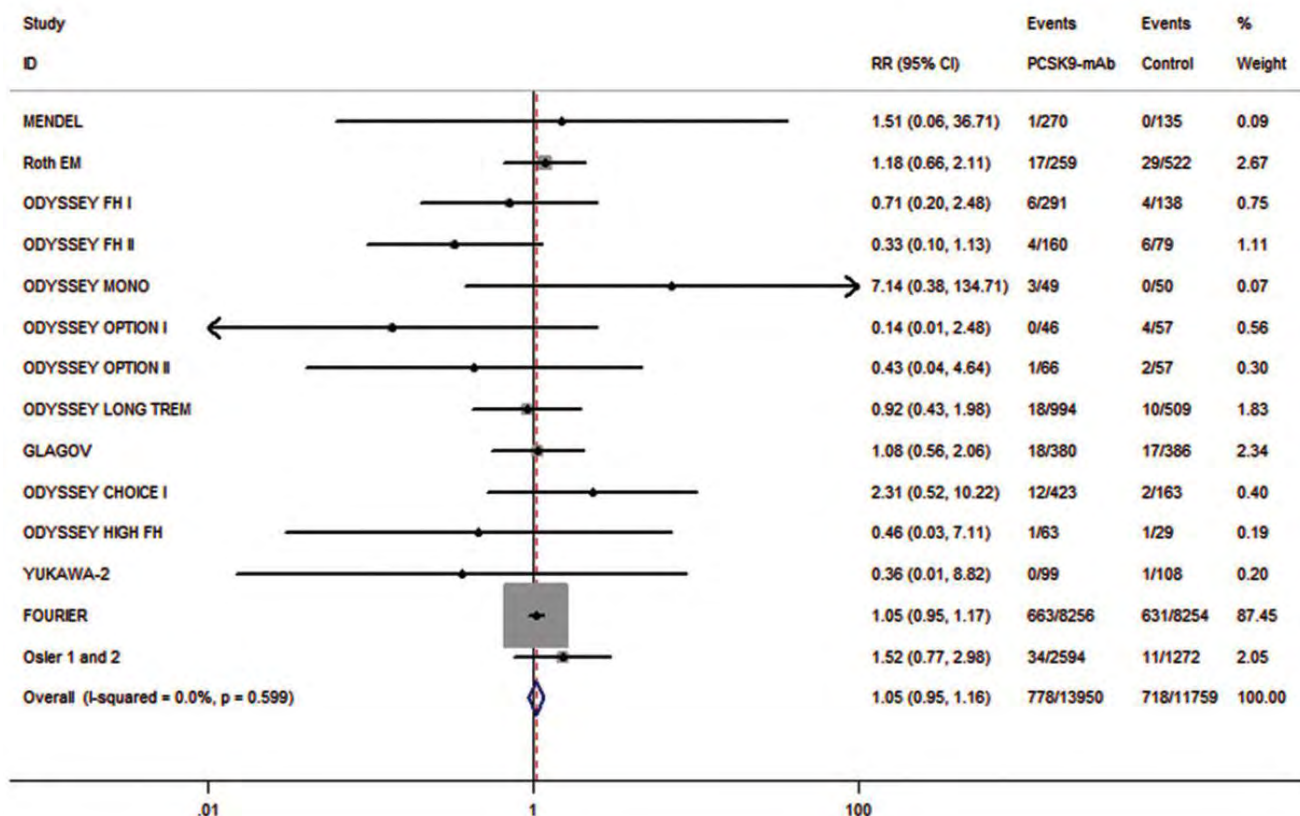
Biorąc pod uwagę diabetogenne działanie statyn, inhibitory PCSK9, które mają silniejszy wpływ na obniżanie lipidów (niż statyny), mogą zwiększać ryzyko rozwoju cukrzycy.

Bazy PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane i ClinicalTrials.gov były systematycznie przeszukane w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, w których zgłaszano dane dotyczące glikemii na czczo (FPG), hemoglobiny glikowanej (HbA1c) lub występowania NODM.

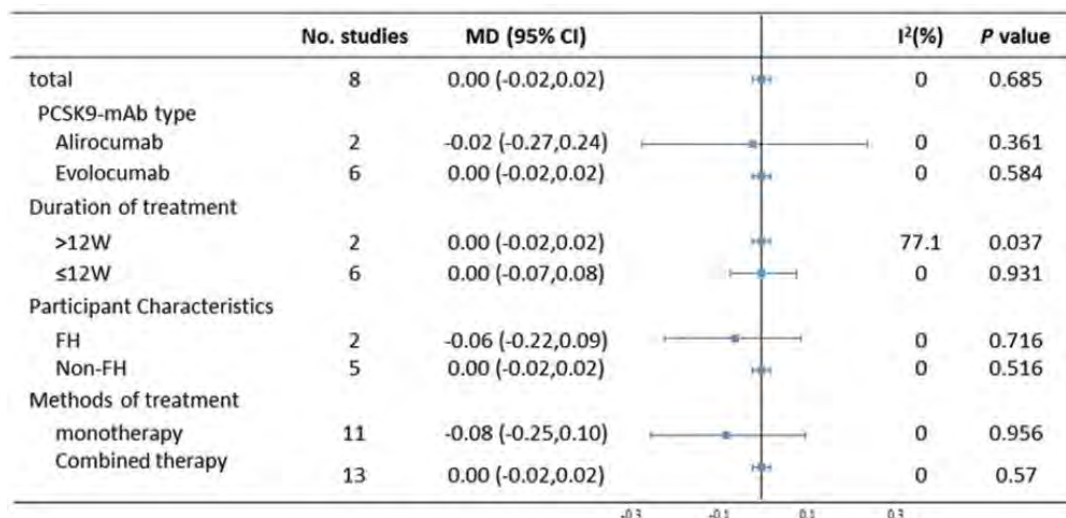
Zidentyfikowano 18 badań, w tym 26 123 pacjentów (bez diagnozy cukrzycy).

**Wyniki**

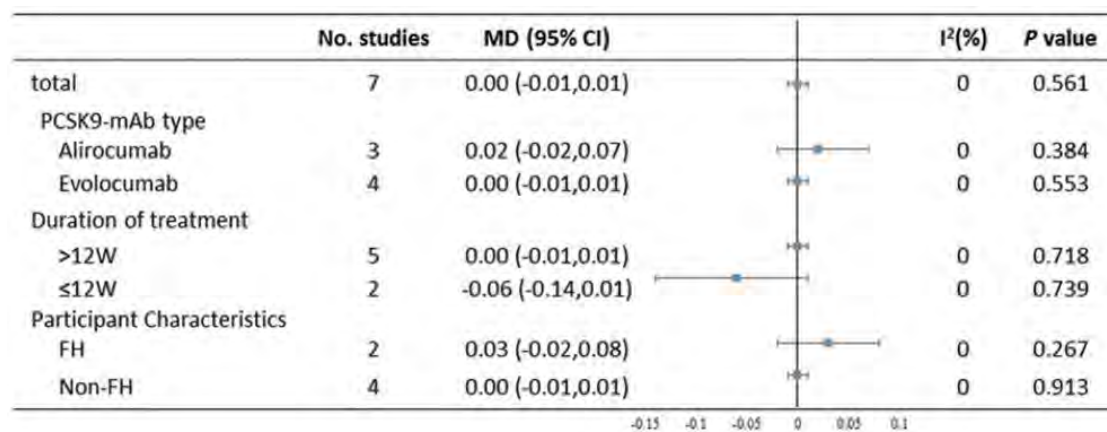
Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w grupach leczonych inhibitorami PCSK9 pod względem NODM (RR = 1,05; 95% CI: 0,95-1,16), FPG (MD = 0,00 mmol / L, 95% CI: -0,02 do 0,02) lub HbA1c (MD = 0,00% [0 mmol / L], 95% CI: -0,01 do 0,01) w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wyniki w podgrupach (z podziałem na typ przyjmowanego inhibitora PCSK9, charakterystykę wejściową pacjentów, czas trwania leczenia, metodę leczenia i różnicę w leczeniu w grupie kontrolnej) i analiza wrażliwości nie wpływały znacząco na wyniki. Analizy metaregresji wykazały, że ryzyko NODM nie było związane z początkowym wiekiem, początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI), odsetkiem mężczyzn, czasem trwania leczenia ani procentem obniżenia poziomu cholesterolu LDL.



Rysunek 8. Zbiorcza analiza (pooled analysis) występowania NODM



Rysunek 9. Zbiorcza analiza (pooled analysis) efektu inhibitorów PCSK9 na stężenie glukozy w osoczu na czczo



Rysunek 10. Zbiorcza analiza (pooled analysis) efektu inhibitorów PCSK9 na stężenie hemoglobiny glikowanej

### Wnioski autorów

Według autorów przeglądu przeprowadzona zbiorcza analiza 18 badań RCT obejmujących 26 123 pacjentów bez cukrzycy sugeruje, że dwa zatwierdzone inhibitory PCSK9 (ewolokumab, alirocumab) nie miały widocznego wpływu na występowanie cukrzycy i homeostazę glukozy. Wyniki te nie były związane ze stosowanym inhibitorem PCSK9, charakterystyką wejściową pacjentów, czasem trwania leczenia, metodą leczenia ani różnicami w ramieniu kontrolnym. Niniejsze analiza wskazuje również, że wyjściowy wiek, BMI, odsetek mężczyzn i procentowa zmiana cholesterolu LDL nie wpłynęły na ryzyko cukrzycy związane z terapią inhibitorami PCSK9. Biorąc pod uwagę doświadczenie ze statynami, w przyszłości wymagane będą dowody na większej liczbie pacjentów i badania kliniczne z dłuższym okresem obserwacji.

### 3.2.3 Dodatkowe informacje

#### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów, do których wystąpiono z taką prośbą.

#### Informacje na podstawie ChPL Repatha

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

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

**Tabela 4. Działania niepożądane produktu Repatha [ChPL Repatha]**

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

Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta.

#### **Informacje ze stron URPL, EMA i FDA**

##### URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

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

##### EMA (Europejskiej Agencji Leków)

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

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Repatha (mogące wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów) to zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (stan zapalny nosa i gardła), zakażenie górnych dróg oddechowych (zakażenie nosa i gardła), ból pleców, ból stawów, grypa i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

##### FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)

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

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

## **4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.



## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniach 30-31.03.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Odnaleziono następujące wytyczne:

- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTL/KLRwP/PTK) z 2016 r.,
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) z 2018 r.,
- ogólnoeuropejskie: Grupa Robocza do spraw leczenia dyslipidemii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS) z 2019 r.,
- The International Atherosclerosis Society (IAS) z 2016 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
PTL/KLRwP/PTK 2016	W HeFH należy zastosować intensywne leczenie statynami – atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę lub rosuwastatynę 40 mg/dobę. Jeśli docelowe stężenie LDL-C [ $< 100$ mg/dl (2,6 mmol/l) lub $< 70$ mg/dl (1,8 mmol/l)] u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową nie zostanie osiągnięte z zastosowaniem optymalnej, maksymalnie tolerowanej dawki statyn, należy dodać ezetymib. W przypadku nieuzyskania docelowych wartości LDL-C w wyniku terapii dwulekowej można rozważyć dodanie inhibitorów PCSK9 – ewolokumabu lub alirokumabu.		
	Rekomendacje	Klasa/poziom rekomendacji	
	LDL-C jest rekomendowany jako najważniejszy cel leczenia w prewencji choroby niedokrwiennej serca		I/A
	Zaleca się statyn w największych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach, by osiągnąć cel terapeutyczny		I/A
	Jeśli cel terapii nie został osiągnięty należy rozważyć połączenie statyny z ezetym bem.		IIa/B
	Jeśli cel terapii nie został osiągnięty można rozważyć połączenie statyn z żywicą jonowymienną*		IIb/C
	U pacjentów z nietolerancją statyn należy rozważyć stosowanie ezetymibu lub żywicy jonowymiennych*, a bo ich połączeń*.		IIa/C
	<p>Inhibitory PCSK9** można rozważyć u pacjentów z bardzo dużym i dużym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowym, z utrzymującymi się dużymi stężeniami LDL -C pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, w połączeniu z ezetymibem, lub u pacjentów z nietolerancją statyn w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z FH i chorobą sercowo-naczyniową lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, wywiadem rodzinnym wczesnego występowania choroby sercowo-naczyniowej albo dużym stężeniem Lp(a);</li> <li>• u pacjentów z FH bez choroby sercowo-naczyniowej i z co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo -naczyniowego, u których pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w połączeniu z ezetymibem, nie osiągnięto docelowych stężeń LDL-C;</li> <li>• u pacjentów po incydencie sercowo -naczyniowym lub z cukrzycą. z powłkami i utrzymującym się poziomem LDL-C <math>&gt;160</math>mg/dl (4,2 mmol/l) pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego.</li> </ul>		IIb/C
	Leczenie statynami można rozważyć jako postępowanie pierwszego rzutu u chorych z grupy dużego ryzyka z hipertriglicerydemią w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.		IIb/B
	Można rozważyć dodanie fenofibratu do terapii statyną u pacjentów z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka z utrzymującym się stężeniem TG $>200$ mg/dl (2,3 mmol/l) pomimo terapii statynami		IIb/C
* W Polsce niestosowane; ** ewolokumab i alirokumab			
Poziomy wiarygodności danych			
A	Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz		
B	Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																				
	C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych i rejestrów																			
	Klasy rekomendacji obowiązujące w wytycznych																				
	I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna.	Jest zalecane/ Jest wskazane																		
	II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/ skuteczności danej metody leczenia/procedury																			
	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																	
PTK 2018	<p>1. Statyny są nadrzędną i najistotniejszą metodą farmakoterapii hipolipemizującej. Zgodnie z brzmieniem poprzednich Deklaracji Sopotkich należy utrzymać i jeszcze raz podkreślić, że statyny są podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii. Stanowią ponad 90% wszystkich leków hipolipemizujących przepisywanych w Polsce, a ich zastosowanie z roku na rok wzrasta.</p> <p>2. Pozostałe filary farmakoterapii, poza statynami, stanowią ezetymib, inhibitory PCSK9 i afereza. Należy zauważyć, że mimo ogromnej skuteczności wyłącznie leczenie — nawet najsilniejszymi statynami — nie zawsze pozwala na osiągnięcie docelowych stężeń lipidów.</p> <p>3. Alternatywną dla zwiększania dawek i wybierania najsilniejszej statyny metodą osiągania celów terapii w zakresie docelowego stężenia LDL-C jest dołączenie do statyny selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu — ezetym bu.</p> <p>4. Kolejną metodą leczenia, na którą z pewnością z roku na rok trzeba zwracać coraz baczniejszą uwagę, jest stosowanie inh bitorów PCSK9, zwanych potocznie kumabami. Kumaby będące przeciwciałami monoklonalnymi dla PCSK9 obniżają stężenie LDL-C o około 60%, niezależnie od zastosowania innej terapii hipolipemizującej. Najnowsze badania z udziałem inh bitorów PCSK9 wskazują, że osiągnięte bardzo istotne obniżenie LDL-C wiąże się ze zmniejszeniem incydentów sercowo-naczyniowych i redukcją nasilenia zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (zmniejszenie objętości blaszek).</p> <p>5. Pacjenci charakteryzujący się bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, osoby z HeFH (i niektóre z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną), przyjmujące maksymalnie tolerowane dawki leków pierwszego i drugiego rzutu i/lub leczone aferezą, jak również te, które nie tolerują statyn z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C, to kandydaci do stosowania inh bitorów PCSK9.</p> <p>6. Aferezę lipoproteinową rozważa się u pacjentów, którzy mimo stosowania maksymalnej dawki leku i diety obniżającej osoczowe stężenie cholesterolu nadal charakteryzują się wysokim stężeniem LDL-C. Afereza jest zabiegiem bardzo skutecznym jednak musi być cyklicznie powtarzana. Ze względu na swoją inwazyjność obecnie jest ona zarezerwowana głównie dla chorych z FH oraz hiperlipoproteinemią (a). Po wprowadzeniu inh bitorów PCSK9 do rutynowego leczenia FH afereza lipoproteinowa pozostanie jednak terapią z wyboru u pacjentów, u których stężenie Lp(a) pozostaje wysokie (&gt; 100 mg/dl [ &gt; 3,6 mmol/ ], ponieważ nowe leki obniżające stężenie Lp(a) nawet o 90% są dopiero w fazie badań klinicznych.</p>																				
ESC/EAS 2019 (Europa)	<p><b>Zalecenia dotyczące wykrywania i leczenia pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.</b></p> <table border="1" data-bbox="339 1440 1460 2029"> <thead> <tr> <th data-bbox="339 1440 1241 1485">Zalecenie</th> <th data-bbox="1241 1440 1337 1485">Klasa<sup>a</sup></th> <th data-bbox="1337 1440 1460 1485">Poziom<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="339 1485 1241 1641">Zaleca się, aby rozważyć rozpoznanie FH u pacjentów z CHD w wieku &lt;55 lat w przypadku mężczyzn i &lt;60 lat w przypadku kobiet, osób mających krewnych z przedwczesną CVD (zakończoną lub niezakończoną zgonem), osób mających krewnych z kępkami żółtymi ścięgien, a także osób ze znacznie zwiększonym stężeniem LDL - C (u dorosłych &gt;5 mmol/l [ &gt;190 mg/dl], u dzieci &gt;4 mmol/l [ &gt;150 mg/dl]) oraz u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaną FH.</td> <td data-bbox="1241 1485 1337 1641">I</td> <td data-bbox="1337 1485 1460 1641">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="339 1641 1241 1765">U pacjentów z FH z ASCVD należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL- C o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL- C &lt;1,4 mmol/l (&lt;55 mg/dl). Jeżeli nie uda się osiągnąć celów leczenia, zaleca się terapię skojarzoną.</td> <td data-bbox="1241 1641 1337 1765">I</td> <td data-bbox="1337 1641 1460 1765">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="339 1765 1241 1854">W prewencji pierwotnej u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia należy rozważyć zmniejszenie stężenia LDL- C o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL- C &lt;1,4 mmol/l (&lt;55 mg/dl).</td> <td data-bbox="1241 1765 1337 1854">IIa</td> <td data-bbox="1337 1765 1460 1854">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="339 1854 1241 1944">Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka, jeżeli nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetym bem.</td> <td data-bbox="1241 1854 1337 1944">I</td> <td data-bbox="1337 1854 1460 1944">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="339 1944 1241 2029">Dzieci z FH należy edukować, aby stosowały odpowiednią dietę, i włączyć leczenie statyną w wieku 8–10 lat. W wieku &gt;10 lat docelowe stężenia LDL- C powinny być &lt;3,5 mmol/l (&lt;135 mg/dl).</td> <td data-bbox="1241 1944 1337 2029">IIa</td> <td data-bbox="1337 1944 1460 2029">C</td> </tr> </tbody> </table>			Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	Zaleca się, aby rozważyć rozpoznanie FH u pacjentów z CHD w wieku <55 lat w przypadku mężczyzn i <60 lat w przypadku kobiet, osób mających krewnych z przedwczesną CVD (zakończoną lub niezakończoną zgonem), osób mających krewnych z kępkami żółtymi ścięgien, a także osób ze znacznie zwiększonym stężeniem LDL - C (u dorosłych >5 mmol/l [ >190 mg/dl], u dzieci >4 mmol/l [ >150 mg/dl]) oraz u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaną FH.	I	C	U pacjentów z FH z ASCVD należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL- C o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL- C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl). Jeżeli nie uda się osiągnąć celów leczenia, zaleca się terapię skojarzoną.	I	C	W prewencji pierwotnej u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia należy rozważyć zmniejszenie stężenia LDL- C o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL- C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl).	IIa	C	Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka, jeżeli nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetym bem.	I	C	Dzieci z FH należy edukować, aby stosowały odpowiednią dietę, i włączyć leczenie statyną w wieku 8–10 lat. W wieku >10 lat docelowe stężenia LDL- C powinny być <3,5 mmol/l (<135 mg/dl).	IIa	C
Zalecenie	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>																			
Zaleca się, aby rozważyć rozpoznanie FH u pacjentów z CHD w wieku <55 lat w przypadku mężczyzn i <60 lat w przypadku kobiet, osób mających krewnych z przedwczesną CVD (zakończoną lub niezakończoną zgonem), osób mających krewnych z kępkami żółtymi ścięgien, a także osób ze znacznie zwiększonym stężeniem LDL - C (u dorosłych >5 mmol/l [ >190 mg/dl], u dzieci >4 mmol/l [ >150 mg/dl]) oraz u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaną FH.	I	C																			
U pacjentów z FH z ASCVD należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL- C o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL- C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl). Jeżeli nie uda się osiągnąć celów leczenia, zaleca się terapię skojarzoną.	I	C																			
W prewencji pierwotnej u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia należy rozważyć zmniejszenie stężenia LDL- C o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL- C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl).	IIa	C																			
Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka, jeżeli nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetym bem.	I	C																			
Dzieci z FH należy edukować, aby stosowały odpowiednią dietę, i włączyć leczenie statyną w wieku 8–10 lat. W wieku >10 lat docelowe stężenia LDL- C powinny być <3,5 mmol/l (<135 mg/dl).	IIa	C																			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>a- klasa zaleceń, b- poziom wiarygodności danych. Skróty: ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, CHD – choroba niedokrwienności serca, CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, FH – hipercholesterolemia rodzinna, HoFH – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9. I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne, IIa- dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu, poziom C- uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</p> <p><b>Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna</b></p> <p>Pacjenci powinni otrzymywać intensywne farmakoterapię zmniejszającą stężenie LDL-C. Należy ich także poddawać (w miarę dostępności tej metody) aferezie lipoprotein, która – jeśli się ją przeprowadza co 1–2 tygodnie – może zmniejszyć stężenie LDL-C w osoczu o 55–70%. Częstotliwość przeprowadzania zabiegu można dostosowywać do indywidualnych potrzeb pacjenta, uwzględniając zmiany stężenia lipidów, objawy oraz inne parametry związane z chorobą. Należy utrzymać leczenie farmakologiczne w maksymalnych tolerowanych dawkach.</p>
IAS 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokument przedstawia stanowisko grupy ekspertów IAS dotyczące definicji ciężkiej hipercholesterolemii rodzinnej oraz jej wpływ na postępowanie kliniczne.</li> <li>• Eksperti proponują 3 wartości graniczne stężenia LDL-C definiujące ciężką hipercholesterolemię rodzinną: LDL-C <math>\geq 10</math> mmol/l (400 mg/dl) lub LDL-C <math>\geq 8,0</math> mmol/l (310 mg/dl) w połączeniu z jednym czynnikiem wysokiego ryzyka lub <math>\geq 5</math> mmol/l (190 mg/dl) w połączeniu z dwoma czynnikami wysokiego ryzyka.</li> <li>• W pierwszej linii leczenia eksperci zaproponowali stosowanie statyny w maksymalnej tolerowanej dawce (atorwastatyna lub rozuwastatyna).</li> <li>• Docelowy poziom LDL-C określono jako <math>&lt;100</math> mg/dl lub <math>&lt;70</math> mg/dl w przypadku występowania w przeszłości miażdżycowego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zaawansowanej subklinicznej miażdżycy.</li> <li>• <b>W przypadku braku osiągnięcia docelowego poziomu LDL-C lub braku 50% redukcji LDL-C można rozważyć stosowanie inhibitorów PCSK9 (biorąc pod uwagę dostępność, profil bezpieczeństwa i koszty, zamiennie można rozważyć żywice wiążące kwasy żółciowe lub niacynę).</b></li> <li>• Jeśli docelowy poziom LDL-C został osiągnięty lub osiągnięto 50% redukcję wyjściowego poziomu LDL-C, należy kontynuować terapię.</li> </ul>

FH – hipercholesterolemia rodzinna, HoFH – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9, PTL – Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, KLRwP – Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, ESC – European Society of Cardiology (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne), EAS – European Atherosclerosis Society (Europejskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą), IAS – International Atherosclerosis Society

W odnalezionych wytycznych podkreślano, że w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej istotna jest modyfikacja stylu życia wraz ze zmianą diety. U chorych z FH **statyny** są podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii. W przypadku braku skuteczności statyn, należy rozważyć zastosowanie leczenia skojarzonego składającego się ze statyn oraz innych leków hipolipemizujących. Najczęściej zalecanym lekiem dołączanym do statyn jest **ezetymib** (zamiennie żywice jonowymiennie, rzadziej fibraty albo kwas nikotynowy) lub **inhibitory PCSK9 (ewolokumab lub alirokumab)**. Pacjenci charakteryzujący się bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, osoby z HeFH (i niektóre z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną), przyjmujące maksymalnie tolerowane dawki leków pierwszego i drugiego rzutu i/lub leczone aferezą, jak również te, które nie tolerują statyn z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C, to kandydaci do stosowania inhibitorów PCSK9.

Wytyczne europejskie (ESC/EAS) z 2019 r. nadmienią, iż program rozwoju trzeciego inhibitora PCSK9, **bococizumabu** (humanizowane przeciwciało), przerwano z powodu stwierdzenia częstszego występowania przeciwciał neutralizujących, co z upływem czasu osłabiało działanie zmniejszające stężenie LDL-C, a także przyczyniało się do częstszego występowania odczynu w miejscu wstrzyknięcia.

### Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Wybór komparatorów został dokonany na podstawie wytycznych klinicznych przedstawionych powyżej.

Wszystkie wymienione w wytycznych interwencje (statyny, ezetymib, LDL-afereza, ewolokumab, alirokumab) są aktualnie refundowane w Polsce. Jediną interwencją, która nie ma refundacji jest bococizumab – jednak z powodu wycofania go z rejestracji przez podmiot odpowiedzialny, nie może on zostać uznany za komparator.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

**Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Repatha**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ <sup>A</sup>	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) <sup>A</sup>
według obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	2 280,93 PLN <sup>B</sup>	6 842,79 PLN (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku cena brutto (wartość netto terapii + VAT [8%])

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT [8%] i marżę hurtową [5%])

Dawkowanie zgodne z ChPL Repatha.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ (brutto). Koszt ten jest ██████████ na podstawie Obwieszczenia MZ.

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

**Tabela 7. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt brutto 3 miesięcy terapii w populacji docelowej [PLN] na 1 pacjenta
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
według obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	6 842,79 PLN (brutto)

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 1 pacjenta przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ (6 842,79 PLN brutto według Obwieszczenia MZ).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

Badania wtórne	
<b>Mu 2020</b>	Mu G, Xiang Q, Zhou S et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Monoclonal Antibodies in Patients at High Cardiovascular Risk: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Randomized Controlled Trials. <i>Adv Ther.</i> 2020 Apr;37(4):1496-1521.
<b>Sabatine 2018</b>	Sabatine MS, Wiviott S, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels. A Meta-analysis. <i>JAMA Cardiol.</i> 2018 Sep 1;3(9):823-828.
<b>Bajaj 2018</b>	Bajaj NS, Patel N, Kalra R, Ahmad A, Venkatraman A, Arora G, Arora P. Neurological effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: direct comparisons. <i>Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.</i> 2018 Apr 1;4(2):132-141. doi: 10.1093/ehjqcco/qcx037.
<b>Cao 2018</b>	Cao YX, Liu HH, Dong QT, Li S, Li JJ. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Jun;20(6):1391-1398. doi: 10.1111/dom.13235. Epub 2018 Mar 7.
Problem zdrowotny	
<b>Szczeklik 2015</b>	P. Gajewski, Interna Szczeklika 2015 Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015
<b>IAS 2014</b>	Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report. <i>J Clin Lipidol.</i> 2014 Jan-Feb;8(1):29-60.
<b>SFEL 2013</b>	Rynkiewicz A., Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. <i>Kardiologia Polska</i> 2013; 71, 1: 107–111
<b>PTK/PGR 2012</b>	Wożakowska-Kapton B. et al. Zalecenia postępowania w dyslipidemii – propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych. <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> 2012; 6(6): 261-282.
<b>Filipiak 2011</b>	Filipiak K I, Cybulska B, Dudek D, Grajek S, Gumprecht I, Imjela I, Jankowski P, Kasprzak ID, Mamcarz A, Narkiewicz K, Rynkiewicz A, Siebert I, Tykarski A, Żakawska-Kaphn B, Zdrajewski T. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopacka Stanawiska ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. <i>Choroby Serca i Naczyń</i> 2011; 8(1), 1-4.
Rekomendacje kliniczne	
<b>ESC/EAS 2019</b>	Mach F, Baigent C, Catapano A, i in. Grupa Robocza do spraw leczenia dyslipidemii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS). Tłumaczył: dr n. med. Michał Zabojszcz. Wytoczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo naczyniowe (2019). Grupa Robocza do spraw leczenia dyslipidemii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS). <i>Kardiologia Polska</i> 3;2020. <a href="https://www.mp.pl/kardiologiapolska/static/pdf/KP-Wytoczne_dyslipidemie.pdf">https://www.mp.pl/kardiologiapolska/static/pdf/KP-Wytoczne_dyslipidemie.pdf</a> [30.03.2020]
<b>PTK 2018</b>	Szymański F, Barylski M, Cybulska B i inni. Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce — III Deklaracja Sopocka Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. <i>Choroby Serca i Naczyń</i> 2018, tom 15, nr 4, 199–210. <a href="https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/61590">https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/61590</a> [30.03.2020]
<b>PTL/KLRwP/PTK 2016</b>	Banach M, Jankowski P, Józwiak J, Cybulska B. (2016) Wytoczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016 <i>Lekarz POZ</i> , 2(4), pp.254-300. <a href="https://www.termedia.pl/Wytoczne-PTL-KLRwP-PTK-postepowania-w-zaburzeniach-lipidowych-dla-lekarzy-rodzinnych-2016,98,28951,1,0.html">https://www.termedia.pl/Wytoczne-PTL-KLRwP-PTK-postepowania-w-zaburzeniach-lipidowych-dla-lekarzy-rodzinnych-2016,98,28951,1,0.html</a> [30.03.2020]
<b>IAS 2016</b>	Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Harada-Shiba M, i in. (2016) Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 4(10):850–61. <a href="https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(16)30041-9/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(16)30041-9/fulltext</a> [30.03.2020]

Pozostałe publikacje	
<b>ChPL Repatha</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Repatha (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 27.11.2019 r.) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/repatha">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/repatha</a>
<b>SRP 35/2019</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2019 z dnia 6 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5927-37-2019-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5927-37-2019-zlc</a>
<b>RPA 33/2019</b>	Rekomendacja nr 33/2019 z dnia 7 maja 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5927-37-2019-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5927-37-2019-zlc</a>

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 02.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	evolocumab [nm]	363
#2	evolocumab [tw]	629
#3	AMG 145 [tw] OR AMG-145 [tw] OR AMG145 [tw]	43
#4	Repatha [tw]	27
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	646
#6	hypercholesterolemia [mh]	25 600
#7	hypercholesterolemia [tw] OR hypercholesterolemias [tw] OR hypercholesteremia [tw] OR hypercholesteremias [tw] OR hypercholesterolaemia [tw] OR hypercholesterolaemias [tw]	44 584
#8	#6 OR #7	44 584
#9	#5 AND #8	363
#10	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]	719 295
#11	experiment* [Title/Abstract] OR trail* [Title/Abstract] OR trial* [Title/Abstract] OR study* [Title/Abstract]	9 571 607
#12	mask* [Title/Abstract] OR blind* [Title/Abstract] OR random* [Title/Abstract] OR control [Title/Abstract]	3 563 417
#13	#11 AND #12	2 148 048
#14	#10 OR #13	2 391 553
#15	#9 AND #14	108
#16	systematic*[Title/Abstract]	456 197
#17	review*[Title/Abstract]	2 070 029
#18	#16 AND #17	211 612
#19	"Review" [Publication Type]	2 631 251
#20	#18 OR #19	2 712 941
#21	#20 AND #9	160
#22	"Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]	129 931
#23	Meta-Analysis[Title/Abstract] OR Meta Analysis[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract]	146 448
#24	#22 OR #23	181 644
#25	#24 AND #9	19
#26	#15 OR #21 OR #25	239

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 02.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	'evolocumab'/exp	1 723
#2	(evolocumab or AMG-145 or AMG145 or AMG 145 or repatha).ab,kw,ti.	984
#3	#1 OR #2	1 836
#4	'hypercholesterolemia'/exp	65 898
#5	(hypercholesterolemia or hypercholesterolemias or hypercholesteremia or hypercholesteremias or hypercholesterolaemia or hypercholesterolaemias).ab,kw,ti.	41 370



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	#4 OR #5	73 692
#7	#3 AND #6	1 022
#8	exp controlled clinical trial/ or exp randomized controlled trial/	767 867
#9	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	5 503 894
#10	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	9 955 952
#11	#9 AND #10	3 087 677
#12	#8 OR #11	3 345 260
#13	#7 AND #12	161
#14	exp "systematic review"/	238 587
#15	(systematic* and review*).ab,kw,ti.	267 067
#16	#14 OR #15	347 561
#17	#7 AND #16	49
#18	exp meta analysis/	183 893
#19	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kw,ti.	195 434
#20	#18 OR #19	246 770
#21	#7 AND #20	54
#22	#13 OR #17 OR #21	211

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 02.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	evolocumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	289
#2	('AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145'):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	95
#3	repatha:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#4	#1 OR #2 OR #3	325
#5	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	3 385
	(hypercholesterolemia OR hypercholesterolemias OR hypercholesteremia OR hypercholesteremias OR hypercholesterolaemia OR hypercholesterolaemias):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7 390
#6	#5 OR #6	7 390
#7	#4 AND #6	142
	#7 in Clinical Trials	142/142
	#7 in Cochrane Reviews	0/142
	#7 in Clinical Answers	0/142
	#7 in Cochrane Protocols	0/142