



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Repatha (ewolokumab)
we wskazaniu:
przewlekły zespół wieńcowy,
wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10 I25.0)

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

Nr: OT.422.32.2020

Data ukończenia: 23.04.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” 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 Europe B.V., sanofi-aventis groupe.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen Europe B.V. oraz sanofi-aventis groupe 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 Europe B.V., sanofi-aventis groupe.

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

ACC	American College of Cardiology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association
CAD	ang. coronary artery disease, choroba wieńcowa
CCS	ang. chronic coronary syndrome, przewlekły zespół wieńcowy
EAS	European Atherosclerosis Society
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
GGN	górna granica normy
hsCRP	ang. high-sensitivity C-reactive protein, białko C-reaktywne oznaczane metodą o wysokiej czułości
IVUS	ang. intravascular ultrasonography, ultrasonografia wewnątrznaczyniowa
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
LDL-C	ang. low-density lipoprotein cholesterol, cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
Lp(a)	lipoproteina a
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAV	ang. percent atheroma volume, procentowa objętość blaszki miażdżycowej
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
TAV	ang. total atheroma volume, całkowita objętość blaszki miażdżycowej
TEAE	ang. treatment emergent adverse events, zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	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.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek	9
2.3. Oceniana technologia	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
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	13
3.1.4. Wyniki przeglądu Mu 2020 oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnej	17
3.1.5. Dodatkowe informacje	22
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	24
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	25
6. Konkurencyjność cenowa	29
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	30
8. Piśmiennictwo	31
9. Załączniki	32
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	32

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30 marca 2020 r., znak PLD.4530.768.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 31.03.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10 I25.0). Na podstawie dodatkowych informacji do zlecenia MZ populację docelową określono jako chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym bez ostrego zespołu wieńcowego w historii, w przypadku których mimo terapii hipolipemizującej nie udało się uzyskać kontroli stężenia lipidów.

Problem zdrowotny

Przewlekłe zespoły wieńcowe (ang. chronic coronary syndrome, CCS) są obok ostrych zespołów wieńcowych (acute coronary syndrome, ACS) jedną z możliwych manifestacji choroby wieńcowej (coronary artery disease, CAD), charakteryzującą się mniejszą dynamiką zmian. Istotą choroby wieńcowej jest powstawanie blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdżiowych, co może skutkować ich zwężeniem, a nawet zamknięciem.

Ponieważ stabilna choroba wieńcowa jest bardzo różnorodna klinicznie, ocena częstości jej występowania i zapadalności na nią jest trudna. Dławica piersiowa może być pierwszym objawem choroby wieńcowej, może też pojawiać się u chorych z wcześniej rozpoznaną chorobą wieńcową po przebyłym ostrym zespole wieńcowym lub bez takiego epizodu oraz u chorych po zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej. Zapadalność wynosi 2-4/1000, a chorobowość 20-40/1000. Zazwyczaj pojawia się po 40. r.ż. u mężczyzn i 50. r.ż. u kobiet.

Zgodnie z wytycznymi PTK 2019, duże ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych poddanych prewencji wtórnej oznacza roczne ryzyko zgonu z przyczyn sercowych $\geq 3\%$.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w opinii prof. Wita, obecnie zalecana docelowa wartość stężenia LDL-C w przypadku chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego stosujących prewencję wtórną wynosi < 55 mg/dl, przy redukcji wyjściowej wartości LDL o $\geq 50\%$. Dodatkowym celem terapeutycznym w tej grupie jest uzyskanie docelowych wartości nie-HDL-C < 85 mg/dl.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Ekspert kliniczny, prof. Wita, który przekazał Agencji opinię w sprawie niniejszej oceny, jako skutki następstw rozpatrywanego wskazania wymienił: przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie/przewlekłą chorobę i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono jedno randomizowane badanie kontrolowane GLAGOV porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dodania ewolokumabu do dotychczasowej terapii hipolipemizującej (głównie statynoterapii) z placebo i dotychczasową terapią hipolipemizującą w populacji pacjentów z chorobą wieńcową, u których terapia statynami nie pozwalała na osiągnięcie poziomu LDL-C < 80 mg/dl lub < 60 mg/dl przy współwystępowaniu dodatkowych czynników ryzyka.

Dodatkowo w ramach raportu opisano wyniki przeglądu Mu 2020, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PCSK9 u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Przegląd nie spełniał w pełni kryteriów włączenia do raportu (populacja szersza niż analizowana), niemniej jego wyniki zostały przedstawione jako źródło dodatkowych informacji o skuteczności i bezpieczeństwie ewolokumabu oraz dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnej – alirokumabu.

W badaniu GLAGOV w ciągu 78 tyg. obserwacji w grupie ewolokumabu (EVO) doszło do 3/484 (0,6%) zgonów, 10/484 (2,1%) zawałów serca niezakończonych zgonem oraz 2/484 (0,4%) udarów niezakończonych zgonem. Hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy konieczna była w przypadku 3/484 (0,6%) pacjentów, a rewaskularyzacja wieńcowa u 50/484 (10,3%) chorych. Pierwsze poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe wystąpiło u 59/484 (12,2%) badanych. W grupie placebo (PLC) częstość tych zdarzeń była numerycznie większa, największe (choć niewielkie) różnice w częstości raportowano dla rewaskularyzacji wieńcowej i pierwszych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych – odpowiednio 66/484 (13,6%) oraz 74/484 (15,3%).

Głównym celem badania GLAGOV była ocena zmiany objętości blaszki miażdżycowej w ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS, ang. intravascular ultrasonography). W tym zakresie w przypadku chorych

stosujących ewolokumab zaobserwowano istotną statystycznie poprawę względem początku badania – redukcję procentowej objętości blaszki miażdżycowej (PAV) oraz całkowitej objętości blaszki miażdżycowej (TAV). W grupie PLC zmiany ww. parametrów względem początku badania były nieistotne statystycznie. Odsetek pacjentów z redukcją blaszki miażdżycowej w grupie ewolokumabu wyniósł 64,3% na podstawie oceny PAV i 61,5% na podstawie TAV. W grupie placebo odsetki te wyniosły odpowiednio 47,3% oraz 48,9%.

Zastosowanie ewolokumabu związane było ze zmniejszeniem stężenia poziomu LDL-C, Lp(a), jak i nie-HDL-C. Średnia zmiana poziomu LDL-C w grupie EVO wyniosła -56,3 mg/dl i była istotna statystycznie. W przypadku prewencji wtórnej redukcja stężenia LDL-C o każdy 1 mmol/l (38,7 mg/dl) może być związana z obniżeniem o ok. 23-25% ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych oraz redukcją o 4,6% ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych.

Zarówno w przypadku poziomu LDL-C, jak i nie-HDL-C w grupie ewolokumabu uzyskano średnie wartości odpowiadające docelowym wartościom zalecanym w grupie pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej, tj. odpowiednio <55 mg/dl, redukcja o $\geq 50\%$ oraz < 85 mg/dl. Średnie wartości ważone długością okresu obserwacji wyniosły w przypadku LDL-C 36,6 mg/dl (95% CI: 34,5; 38,8) oraz 57,7 mg/dl (95% CI: 55,2; 60,2) dla nie-HDL-C. W grupie placebo nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w poziomie LDL-C oraz nie-HDL-C względem początku badania, a średnie ważone długością okresu obserwacji wyniosły odpowiednio 93,0 mg/dl (95% CI: 90,5; 95,4) oraz 122,0 mg/dl (95% CI: 119,3; 124,7).

W zakresie analizy bezpieczeństwa w badaniu GLAGOV podano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych grupach była podobna (77,4%). Ciężkie zdarzenie niepożądane w przypadku obu grup wystąpiły u ok. 25% chorych. Do najczęstszych zdarzeń należały: dusznica bolesna (EVO: 7,4%, PLC: 8,9%), ból mięśni (EVO: 7,0%, PLC: 5,8%), ból w klatce piersiowej (EVO: 7,0%, PLC: 5,4%), nadciśnienie (EVO: 6,0%, PLC: 7,6%), ból w klatce piersiowej (EVO: 5,8%, PLC: 3,7%).

Zgodnie z wynikami przeglądu Mu 2020 leczenie zarówno alirokumabem, jak i ewolokumabem było związane z niższym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego MACE, na który składają się: udar mózgu i konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej spowodowanej niedokrwieniem. Leczenie alirokumabem istotnie statystycznie zmniejszało także ryzyko wystąpienia niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji (RR = 0,61; 95% CI: 0,41, 0,92; p = 0,017), natomiast leczenie ewolokumabem zmniejszało ryzyko wystąpienia zawału serca (RR = 0,73; 95% CI: 0,65, 0,82). Zarówno w przypadku ewolokumabu i alirokumabu nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (wynik dla alirokumabu na granicy istotności statystycznej), zgonu z przyczyn sercowych oraz ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji. W przypadku pacjentów bez heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej nie zaobserwowano wpływu stosowania ewolokumabu na wystąpienie klinicznie istotnych punktów końcowych. Natomiast zastosowanie alirokumabu w populacji chorych bez hipercholesterolemii rodzinnej wiązało się z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz zgonu z przyczyn sercowych. Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze niewielką ilość badań włączonych do analizy szczególnie w przypadku ewolokumabu.

W przeglądzie zaobserwowano również, iż ewolokumab przyjmowany co 2 tyg. w dawce 140 mg wpływał korzystniej na profil lipidowy w porównaniu z alirokumabem w dawce 150 mg co 2 tyg. pod względem obniżenia poziomu cholesterolu LDL-C, TC, nie-HDL-C i Apo B i wzrostu poziomu HDL-C. Ewolokumab w dawce 420 mg co 2 tygodnie wykazywał podobną skuteczność w porównaniu z alirokumabem w dawce 150 mg przyjmowanym co 2 tygodnie w przypadku wszystkich składowych profili lipidowego, poza istotnie statystycznie większym zmniejszeniem poziomu cholesterolu nie-HDL-C.

W zakresie zdarzeń niepożądanych zauważono, iż zarówno terapia ewolokumabem, jak i alirokumabem wiąże się z większym ryzykiem powstania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z komparatorami.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z faktem, że rozpatrywane wskazanie nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Repatha należy uznać, że ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania przeprowadzona przez EMA nie ma w tym przypadku zastosowania.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono trzy dokumenty opisujące wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w leczeniu przewlekłego zespołu wieńcowego (CAD), choroby wieńcowej i choroby serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy opracowane przez następujące towarzystwa: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne z 2019 r. (tłumaczenie wytycznych European Society of Cardiology 2019) European Atherosclerosis Society/European Society of Cardiology z 2019 r. i American Heart Association/American College of Cardiology z 2018 r. Wszystkie wytyczne rekomendują, aby u pacjentów

obarczonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w sytuacji braku zadowalającego efektu leczenia maksymalnymi dawkami statyn w połączeniu z ezetymibem, rozpocząć dodatkowo leczenie inhibitorem konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9. Do tej grupy leków zalicza się ewolokumab i alirokumab. Żaden z tych leków nie jest obecnie refundowany w Polsce w ocenianym wskazaniu.

W związku z tym za technologię alternatywną w niniejszym opracowaniu przyjęto alirokumab.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ koszt jednego opakowania leku Repatha zawierającego 2 wstrzykiwacze po 140 mg wynosi [REDAKTOWANE], natomiast koszt 3-miesięcznej terapii to [REDAKTOWANE] dla jednego pacjenta. Analogiczny koszt oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ to 2 280,93 PLN brutto za opakowanie i 6 842,79 PLN za 3-miesięczną terapię.

W przypadku technologii alternatywnej – alirokumabu (produkt Praluent), koszt jednego opakowania leku to 2 424,46 PLN brutto za 2 wstrzykiwacze po 150 mg zgodnie z Obwieszczeniem MZ i [REDAKTOWANE] według ceny podanej w zleceniu MZ dot. zasadności finansowania alirokumabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70) z marca 2020 r. Koszt 3-miesięcznej terapii alirokumabem wynosi odpowiednio 7 273,38 PLN brutto lub [REDAKTOWANE].

Zgodnie z art. 47i. ust. 2 Ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na finansowanie w ramach RDTL dotyczy leku, który jest już refundowany, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

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

W swojej opinii ekspert kliniczny – prof. Wita wskazał, że liczebność populacji docelowej może wynieść 6 tys. chorych rocznie. Należy jednak zauważyć, że w ramach zapytań przesłanych do ekspertów nie uwzględniono danych doprecyzowujących zlecenie MZ, które otrzymano na dalszym etapie prac, tzn. informacji o braku zdarzeń sercowo-naczyniowych w historii pacjenta. Z tego względu należy przyjąć, że wskazana liczebność populacji ma charakter maksymalny.

Przy założeniu wskazanej wyżej liczebności populacji docelowej, koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Repatha wynosi [REDAKTOWANE] w przypadku kosztu ewolokumabu wskazanego w zleceniu MZ oraz 41,1 mln PLN w przypadku kosztu ewolokumabu przyjętego na podstawie obwieszczenia MZ. Analogiczne koszty terapii technologią alternatywną – lekiem Praluent wynoszą ok. [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu kosztu ze zlecenia MZ dot. zastosowania alirokumabu w ramach procedury RDTL w miażdżycy wielopoziomowej (marzec 2020 r.) oraz 43,6 mln PLN zgodnie z danymi z Obwieszczenia MZ.

Natomiast na podstawie danych NFZ liczebność populacji docelowej określono na 366 chorych (pacjenci z rozpoznaniem I25.0 wg ICD-10 przyjmujący jednocześnie ezetymib i statynę), przy czym przy pozyskaniu danych nie było możliwe określenie powodzenia stosowanej terapii. Uwzględniając wskazaną liczebność populacji docelowej koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Repatha wynosi [REDAKTOWANE] w przypadku kosztu ewolokumabu wskazanego w zleceniu MZ oraz 2,5 mln PLN w przypadku kosztu ewolokumabu przyjętego na podstawie obwieszczenia MZ. Analogiczne koszty terapii alirokumabem wynoszą ok. [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu kosztu ze wskazanego wyżej zlecenia MZ oraz 2,7 mln PLN zgodnie z danymi z Obwieszczenia MZ.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30 marca 2020 r., znak PLD.4530.768.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 31.03.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10 I25.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Wraz ze zleceniem przekazano dodatkowe informacje dot. pacjentki, dla której złożono wniosek w powyższym wskazaniu:

- wykonane zabiegi: angioplastyka z implantacją stentów (zabieg powikłany dyssekcją w zakresie gałęzi okalającej);
- bardzo wysokie/ekstremalne ryzyko sercowo-naczyniowe;
- dane dot. farmakoterapii: stosowanie maksymalnych dawek leków hipolipemizujących w skojarzeniu atorwastatyna i ezetymibu; konieczność odstawienia rosuwastatyny w maksymalnej dawce z powodu działań niepożądanych;
- utrzymywanie się wysokiego poziomu cholesterolu LDL mimo leczenia (cholesterol LDL – 112 mg/dl, cholesterol całkowity – 182 mg/dl, cholesterol HDL – 48 mg/dl, triglicerydy – 94 mg/dl), co przyspiesza rozwój miażdżycy;
- dane dot. stylu życia: stosowanie diety niskotłuszczowej, aktywność fizyczna, BMI 18 kg/m², pacjentka nie pali.

Należy zauważyć, że podany w zleceniu kod ICD-10 25.0 odpowiada wskazaniu: choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy, co zostało uwzględnione w niniejszym raporcie.

W ramach doprecyzowania danych ze zlecenia, MZ przekazało następujące informacje:

- zlecenie dotyczy produktu Reaptha w postaci 2 wstrzykiwaczy, nie zaś ampułkostrzykawki jak wskazano w treści pisma znak PLD.4530.768.2020.1.SG,
- w odpowiedzi na pytanie Agencji o zawał serca, udar niedokrwieny lub objawową chorobę tętnic obwodowych w historii pacjenta oraz czynniki decydujące o wysokim/ekstremalnym ryzyku sercowo-naczyniowym wskazano: *u świadczeniobiorcy występują nawracające typowe dolegliwości stenokardialne w klatce piersiowej; dodatni wynik badania MSCT tętnic wieńcowych. Świadczeniodawca (prawdopodobnie dotyczy świadczeniobiorcy – przypis analityka Agencji) w wieku 47 lat; wybitnie dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych (zawał serca u ojca, u brata operacja pomostowania aortalno-wieńcowego). Trójnaczyniowa choroba wieńcowa – zabieg PCI powikłany dyssekcją w zakresie gałęzi okalającej.*

Na podstawie powyższych informacji stwierdzono, że niniejsza ocena dotyczy populacji z przewlekłym zespołem wieńcowym z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym bez ostrego zespołu wieńcowego w historii, w przypadku której mimo terapii hipolipemizującej nie udało się uzyskać kontroli stężenia lipidów.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekłe zespoły wieńcowe (ang. chronic coronary syndrome, CCS) są obok ostrych zespołów wieńcowych (acute coronary syndrome, ACS) jedną z możliwych manifestacji choroby wieńcowej (coronary artery disease, CAD), charakteryzującą się mniejszą dynamiką zmian. Istotą choroby wieńcowej jest powstawanie blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdżiowych, co może skutkować ich zwężeniem, a nawet zamknięciem. Jej przebieg związany jest ze zmianami czynnościowymi krążenia wieńcowego.

W ramach CCS najnowsze wytyczne European Society of Cardiology (ESC) wyróżniają sześć głównych scenariuszy klinicznych:

- 1) podejrzenie CAD oraz dławica i/lub duszność, które można określić jako „stabilne”;
- 2) nowo rozpoznana niewydolność serca lub dysfunkcja lewej komory i podejrzenie CAD;
- 3) brak objawów lub stabilne objawy < 1 roku od ACS lub po niedawnej rewaskularyzacji;
- 4) brak objawów lub stabilne objawy > 1 roku od rozpoznania choroby lub rewaskularyzacji;
- 5) objawy dławicy i podejrzenie choroby naczynioskurczowej lub mikronaczyniowej;
- 6) brak objawów i rozpoznanie CAD podczas badań przesiewowych.

Źródło: PTK 2019

Epidemiologia

Ponieważ stabilna choroba wieńcowa jest bardzo różnorodna klinicznie, ocena częstości jej występowania i zapadalności na nią jest trudna. Dławica piersiowa może być pierwszym objawem choroby wieńcowej, może też pojawiać się u chorych z wcześniej rozpoznaną chorobą wieńcową po przebytych ostrym zespole wieńcowym lub bez takiego epizodu oraz u chorych po zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej. Zapadalność wynosi 2-4/1000, a chorobowość 20-40/1000. Zazwyczaj pojawia się po 40. r. ż. u mężczyzn i 50. r. ż. u kobiet.

W badaniach populacyjnych częstość występowania dławicy piersiowej zwiększa się wraz z wiekiem u obu płci, z 5–7% wśród kobiet w wieku 45–64 lat do 10–12% wśród kobiet w wieku 65–84 lat oraz z 4–7% wśród mężczyzn w wieku 45–64 lat do 12–14% wśród mężczyzn w wieku 65–84 lat.

Źródło: OT.4331.57.2019_Repatha, ESC 2013

Rokowanie

Zgodnie z wytycznymi ESC 2019, duże ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych poddanych prewencji wtórnej oznacza roczne ryzyko zgonu z przyczyn sercowych $\geq 3\%$.

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

Stres psychospołeczny, depresja i lęk łączą się z gorszym rokowaniem oraz utrudniają chorym wprowadzanie pozytywnych zmian w stylu życia i przestrzegania zaleceń lekarskich. Zaprzestanie palenia tytoniu poprawia rokowanie pacjentów z CCS, zmniejszając śmiertelność o 36% u osób, które zerwały z nałogiem. Również aktywność fizyczna łagodzi dławicę dzięki usprawnieniu podaży tlenu do mięśnia sercowego, a zwiększenie tolerancji wysiłku jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym lepszego rokowania u mężczyzn i kobiet chorych na CCS, nawet optymalnie leczonych. Leczenie farmakologiczne w celu kontroli czynników ryzyka (stężenie lipidów, ciśnienie tętnicze i glikemia) może poprawić rokowanie.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w opinii prof. Wita, obecnie zalecana docelowa wartość stężenia LDL-C w przypadku chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego stosujących prewencję wtórną wynosi < 55 mg/dl, przy redukcji wyjściowej wartości LDL o $\geq 50\%$. Dodatkowym celem terapeutycznym w tej grupie jest uzyskanie docelowych wartości nie-HDL-C < 85 mg/dl.

Źródło: OT.4331.57.2019_Repatha, PTK 2019

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

W poniższej tabeli przedstawiono informacje pochodzące z opinii prof. Wita – eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

Dodatkowo prof. Wita wskazał: *Zgodnie z klasyfikacją bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w skali SCORE 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosi $\geq 10\%$. Skala SCORE nie obejmuje chorych na cukrzycę, którzy przy obecności innych czynników ryzyka z definicji należą do osób b. wysokiego ryzyka. Zdecydowana większość chorych z uwagi na zmniejszenie wydolności układu krążenia, które zawsze towarzyszy wielonaczyniowej istotnej chorobie wieńcowej, będzie niezdolna do pracy, przy dodatkowym uwzględnieniu przewlekłego cierpienia, które przejawia się występującymi objawami bólów dławicowych. Oczywistym jest, że powyższe elementy zdecydowanie wpływają na obniżenie jakości życia.*

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Repatha]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Repatha (ewolokumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym, 140mg
Wnioskowane wskazanie	przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ICD-10 I25.0)
Wskazania zarejestrowane	<p>Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana 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"> - w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, a bo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. <p>Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.</p> <p>Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii zmniejszających stężenie lipidów lub, - samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
Wnioskowane dawkowanie	140 mg s.c. co 2 tygodnie
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Komentarz Agencji:

Rozpatrywane wskazanie jest zbliżone do wskazania rejestracyjnego – rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego, jednak zgodnie z dodatkowymi informacjami do zlecenia MZ niniejszy raport dotyczy osób bez historii zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub choroby tętnic obwodowych.

W swojej opinii prof. Wita stwierdził, że oceniane wskazanie należy do wskazań rejestracyjnych leku Repatha, jednak należy mieć na uwadze, że zapytania do ekspertów nie zawierały informacji doprecyzowujących zlecenie MZ, które otrzymano na dalszym etapie prac.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania ewolokumabu w analizowanym wskazaniu wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.04.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z przewlekłym zespołem wieńcowym i hipercholesterolemią utrzymującą się pomimo intensywnej terapii hipolipemizującej oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia: na podstawie dodatkowych informacji do zlecenia MZ uznano, że niniejsza ocena dotyczy populacji bez ostrego zespołu wieńcowego w historii. w związku z czym do niniejszego przeglądu nie włączano badań, w którym ww. czynnik stanowił kryterium włączenia
Interwencja (I)	ewolokumab w dawce 140 mg co 2 tyg. lub 420 mg raz w miesiącu ¹ stosowany w skojarzeniu z innym leczeniem hipolipemizującym	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	ze względu na fakt, że w ramach wstępnych prac odnaleziono w sposób niesystematyczny badanie GLAGOV, które spełnia kryteria włączenia do niniejszego przeglądu w zakresie populacji i interwencji, zdecydowano o zawężeniu kryteriów włączenia do przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolowanych oraz randomizowanych badań kontrolowanych	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; do przeglądu kwalifikowano również abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono jedno randomizowane badanie kontrolowane GLAGOV, którego wyniki i metodykę opisano w trzech publikacjach pełnotekstowych oraz dokumencie EPAR 2018.

Dodatkowo do analizy włączono jeden przegląd systematyczny Mu 2020, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PCSK9 w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, do którego włączono badania przeprowadzone również w populacji szerszej niż oceniana. Przeglądu Mu 2020 posłużył również do przedstawienia danych dot. skuteczności technologii alternatywnej – alirokumabu.

¹ zgodnie z ChPL Repatha dawki 140 mg co 2 tyg. i 420 mg raz w miesiącu są klinicznie równoważne

Tabela 4. Skrócona charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>GLAGOV (NCT01813422) Puri 2016, Nicholls 2016, Nissen 2017</p> <p>Źródło finansowania: Amgen Inc.</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (197 ośrodków) badanie III fazy.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ewolokumab (EVO) w dawce 420 mg raz w miesiącu, podanie podskórne + terapia statynami; placebo (PLC) + terapia statynami. <p>Pacjenci mogli przyjmować również inne leczenie antylipidowe, np. ezetymib.</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 78 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) ze stwierdzonym $\geq 20\%$ zwężeniem światła w przynajmniej jednej nasierdziowej tętnicy wieńcowej na podstawie angiografii tętnic wieńcowych przeprowadzonej z powodu wskazań klinicznych, przy czym wymagano, aby docelowe naczynie spełniało wymagania niezbędne do przeprowadzenia badania obrazowego, tzn. $\leq 50\%$ zwężenie w ocenie wizualnej*; terapia statyną w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem lub niacyną w stałej dawce przez ≥ 4 tyg. lub nietolerancja statyn; poziom LDL-C ≥ 80 mg/dl wraz z współwystępowaniem lub bez dodatkowych czynników ryzyka lub w zakresie 60-80 mg/dl przy współwystępowaniu 1 znaczącego (pozawieńcowa choroba miażdżycowa naczyń, zawał serca lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy w przebiegu 2 ostatnich lat lub cukrzyca typu II) lub 3 mniej obciążających czynników ryzyka (palenie papierosów, nadciśnienie, niski poziom HDL-C, choroba wieńcowa w młodym wieku w rodzinie, hsCRP ≥ 2 mg/l, wiek ≥ 50 lat w przypadku mężczyzn lub ≥ 55 lat w przypadku kobiet). <p>Protokół badania zakładał, że pacjenci w poziomie LDL-C w zakresie 60-80 mg/dl mogą stanowić $\leq 25\%$ całkowitej kohorty, natomiast pacjenci z nietolerancją statyn – $\leq 10\%$.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> spodziewana konieczność przeprowadzenia podczas trwania badania: operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, przeszskórnej interwencji wieńcowej (poza interwencją uznaną za konieczną w trakcie angiografii przeprowadzonej na początku badania), transplantacji serca, operacyjnej lub przeszskórnej naprawy lub wymiany zastawki; pomostowanie aortalno-wieńcowe w okresie < 6 tyg. przed wykonaniem angiografii w ramach kwalifikacji do badania; niewydolność serca III lub IV stopnia w skali NYHA; niekontrolowane nadciśnienie lub cukrzyca; niewydolność serca; zaburzenia funkcji nerek; choroba wątroby. <p><u>Liczba pacjentów</u> Pacjenci zrandomizowani: Grupa EVO: N=484 Grupa PLC: N=486 Pacjenci poddani analizie</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowej objętości blaszki miażdżycowej (PAV – ang. percent atheroma volume) względem początku badania. <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana całkowitej objętości blaszki miażdżycowej (TAV – ang. total atheroma volume) względem początku badania; odsetek pacjentów, u których doszło do redukcji blaszki miażdżycowej względem początku badania; poszerzona analiza (punkty eksploracyjne): zgon, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy, rewaskularyzacji wieńcowej, udaru, przemijającego ataku niedokrwiennego lub niewydolności serca, zmiana parametrów lipidowych; bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		skuteczności: Grupa EVO: N=423 Grupa PLC: N=423 Pacjenci poddani analizie bezpieczeństwa: Grupa EVO: N=484 Grupa PLC: N=484	

EVO – ewolokumab; hsCRP – ang. high-sensitivity C-reactive protein, białko C-reaktywne oznaczane metodą o wysokiej czułości; NYHA – New York Heart Association; PLC – placebo

*zgodnie z wytycznymi EAS/ESC 2019 chorzy z chorobami układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy są klasyfikowani do grupy bardzo dużego lub dużego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego

Ograniczenia badań i analizy

- najistotniejszym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu i alirokumabu w ocenianym wskazaniu;
- w badaniu GLAGOV ezetymib stosowało jedynie ok. 2% chorych. Oznacza to, że pacjenci uczestniczący w badaniu mogli nie otrzymywać optymalnej terapii hipolipemizującej. Niemniej badanie GLAGOV spełnia kryterium wyszukiwania dotyczące populacji pod względem choroby miażdżycowej naczyń wieńcowych oraz wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, a statynę w wysokiej dawce (tzn. atorwastatyna \geq 40 mg, rosuwastatyna \geq 20 mg lub simwastatyna \geq 80 mg) przyjmowało ok. 60% pacjentów rozpoczynających badanie. Co więcej analiza danych dotyczących badań włączonych do przeglądu Mu 2020 wskazuje, że nieskuteczność terapii skojarzonej statyny i ezetymibu nie stanowi kryterium włączenia do badań dot. skuteczności inhibitorów PCSK9, mimo to w każdym z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej stosowanie inhibitorów PCSK9 zalecane jest właśnie w przypadku takich pacjentów. Z tego względu uznano, że przedstawione dane są wystarczające do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w ocenianej populacji;
- zgodnie z protokołem badania GLAGOV oceniane punkty końcowe w zakresie skuteczności ograniczono do punktów surogatowych, jednocześnie jednak w ramach poszerzonej (ang. exploratory) analizy zbierano dane dot. zdarzeń takich jak: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy, rewaskularyzacji wieńcowej, udaru, przemijającego ataku niedokrwienego lub niewydolności serca – wystąpienie każdego z wymienionych zdarzeń było oceniane przez niezależną komisję. Należy mieć na uwadze, że eksploracyjny charakter powyższych punktów końcowych może przekładać się na moc badania niewystarczającą do wykazania IS różnic między porównywanymi grupami (EVO i PLC);
- w badaniu GLAGOV ewolokumab podawany był w dawce 420 mg raz w miesiącu, podczas gdy w zleceniu MZ wskazano dawkowanie 140 mg dwa razy w tygodniu – zgodnie jednak z zapisami ChPL Repatha oba schematy dawkowania są klinicznie równoważne;
- predefiniowany okres obserwacji w badaniu GLAGOV wynosił 78 tyg., w związku z czym trudno przewidzieć czy zaobserwowane zmiany będą możliwe do osiągnięcia w okresie 3 mies. terapii (okres, jakiego dotyczy wnioski będący podstawą zlecenia MZ). Niemniej zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Nissen 2017 po 3 mies. terapii zmiana średniego poziomu LDL-C w grupie EVO wynosiła blisko 60 mg/dl przy początkowym średnim poziomie LDL-C wynoszącym 92,6 mg/dl, co wskazuje na uzyskanie średniej wartości LDL-C na poziomie nieco ponad 30 mg/dl. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w opinii prof. Wita, obecnie zalecana docelowa wartość stężenia LDL-C w przypadku chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego stosujących prewencję wtórną wynosi $<$ 55 mg/dl, przy redukcji wyjściowej wartości LDL o \geq 50%.

Badanie GLAGOV ze względu na fakt, że jest wielośrodkiem, licznym podwójnie zaślepionym badaniem randomizowanym stanowi dowód naukowy wysokiej jakości.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki dot. skuteczności

W niniejszym rozdziale wyniki dla ramienia PLC oraz dla porównania EVO vs PLC przedstawiono jedynie w celach poglądowych. Należy mieć na uwadze, że w obu grupach pacjenci przyjmowali inne leczenie hipolipemizujące, najczęściej statyny.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące wystąpienia poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniu GLAGOV. Jak wskazano w rozdziale 3.1.2. zdarzenia te oceniano w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa jako eksploracyjne punkty końcowe, w związku z czym przeprowadzone badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic w porównywanych interwencjach w tym zakresie.

Tabela 5. Wyniki badania GLAGOV w zakresie występowania poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	EVO N=484 n (%)	PLC N=484 n (%)
Zgon	78 tyg.	3 (0,6)	4 (0,8)
Zawał serca niezakończony zgonem		10 (2,1)	14 (2,9)
Udar niezakończony zgonem		2 (0,4)	3 (0,6)
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy		3 (0,6)	4 (0,8)
Rewaskularyzacja wieńcowa		50 (10,3)	66 (13,6)
Pierwsze poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe		59 (12,2)	74 (15,3)

Objętość blaszki miażdżycowej

Głównym celem badania GLAGOV była ocena zmiany objętości blaszki miażdżycowej w ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS, ang. intravascular ultrasonography). Wyniki dotyczące punktów końcowych związanych z objętością blaszki miażdżycowej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 6. Ocena zmiany objętości blaszki miażdżycowej w badaniu GLAGOV – zmienne ciągłe, okres obserwacji: 78 tyg.

Punkt końcowy	EVO N=423		PLC N=423		EVO vs PLC* LSM (95% CI), wartość p
	Wartość początkowa (95% CI)	Zmiana LSM (95% CI), wartość p	Wartość początkowa (95% CI)	Zmiana LSM (95% CI)	
PAV	Średnia: 36,4 (35,6; 37,2) Mediana: 36,4 (35,5; 37,5)	-0,95 (-1,33; -0,58) p<0,001	Średnia: 37,2 (36,4; 38,0) Mediana: 37,1 (36,0; 38,0)	0,05 (-0,32; 0,42) p=0,78	-1,0 (-1,8; -0,64) p<0,001
TAV [mm ³]	Średnia: 187,0 (179,1; 194,8) Mediana: 174,6 (164,1; 183,1)	-5,80 (-8,19; -3,41) p<0,001	Średnia: 191,4 (183,2; 199,6) Mediana: 175,8 (164,0; 187,4)	-0,91 (-3,29; 1,47) p=0,45	-4,9 (-7,3; -2,5) p<0,001

*dotyczy zmiany względem wartości początkowych

LSM – least squares means; PAV – ang. percent atheroma volume, procentowa objętość blaszki miażdżycowej; TAV – ang. total atheroma volume, całkowita objętość blaszki miażdżycowej

W publikacji Nicholls 2016 przedstawiono również wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. PAV w podgrupach, w tym w subpopulacji chorych stosujących intensywną terapię statynami (tzn. atorwastatyna \geq 40 mg, rosuwastatyna \geq 20 mg lub simwastatyna \geq 80 mg) oraz w grupie pacjentów bez zawału serca w historii. W obu przypadkach zmiana procentowej objętości blaszki miażdżycowej względem początku badania w grupie EVO była nieistotna statystycznie, średnia najmniejszych kwadratów dla zmiany wyniosła odpowiednio -0,71 (95% CI: -6,20; 4,78) oraz -0,84 (95% CI: -6,33; 4,65). Jednocześnie w przypadku obu podgrup u chorych stosujących EVO odnotowano IS większą redukcję PAV względem pacjentów przyjmujących PLC, odpowiednio -0,86 (95% CI: -1,33; -0,39) oraz -1,02 (95% CI: -1,47; -0,57).

Tabela 7. Ocena zmiany objętości blaszki miażdżycowej w badaniu GLAGOV – zmienne dichotomiczne, okres obserwacji: 78 tyg.

Punkt końcowy		EVO N=423 % (95% CI)	PLC N=423 % (95% CI)	EVO vs PLC (95% CI), wartość p
Odsetek pacjentów z redukcją blaszki miażdżycowej względem początku badania	na podstawie PAV	64,3 (59,7; 68,9)	47,3 (42,5; 52,0)	17,0 (10,4; 23,6) p<0,001
	na podstawie TAV	61,5 (56,8; 66,1)	48,9 (44,2; 53,7)	12,5 (5,9; 19,2) p<0,001

PAV – ang. percent etheroma volume, procentowa objętość blaszki miażdżycowej; TAV – ang. total atheroma volume, całkowita objętość blaszki miażdżycowej

Przedstawione wyżej wyniki wskazują na istotne zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej mierzonej w badaniu IVUS w wyniku zastosowania ewolokumabu oraz przewagę ocenianej interwencji w tym zakresie w porównaniu do terapii placebo dodanej do statynoterapii.

Zgodnie z wynikami badania Nicholls 2010 wzrost objętości blaszki miażdżycowej wyrażonej w postaci PAV jest związany z większym ryzykiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Również wyniki przeglądu systematycznego Forbes 2016 wskazują na związek wzrostu rozmiaru zmian miażdżycowych ze wzrostem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Pozostałe dane dot. skuteczności

W publikacji Nicholls 2016 przedstawiono wyniki dotyczące zmiany wybranych parametrów biochemicznych. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki tych parametrów, których zmiana jest związana z ryzykiem sercowo-naczyniowym zgodnie z wytycznymi ESC/EAS 2019, tj. LDL-C (cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości) i Lp(a) (lipoproteina a). W obu przypadkach pożądanym efektem leczenia jest zmniejszenie stężenia odpowiednich frakcji lipidów w osoczu.

Ponadto ze względu na wskazanie przez prof. Wita, że dodatkowym celem terapeutycznym w grupie bardzo wysokiego ryzyka jest uzyskanie docelowych wartości nie-HDL-C < 85 mg/dl, przedstawiono również dane z badania GLAGOV w tym zakresie.

Tabela 8. Zmiana stężenia LDL-C i Lp(a) względem początku badania – wyniki badania GLAGOV

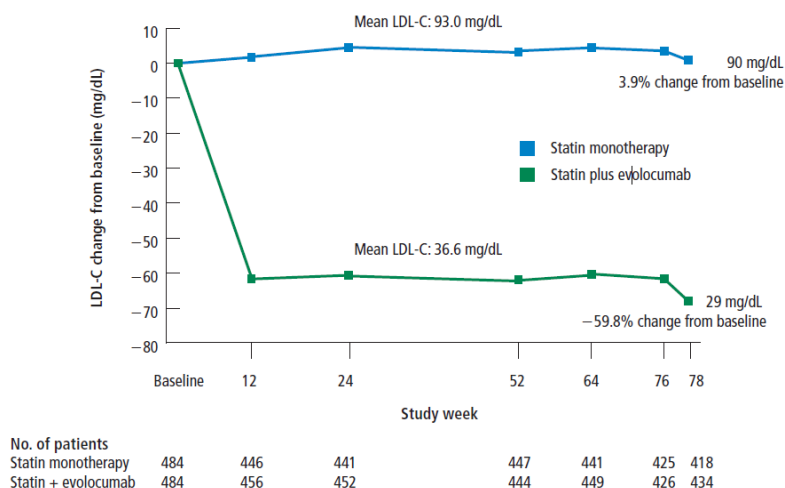
Punkt końcowy	EVO N=484		PLC N=484		EVO vs PLC* LSM (95% CI), wartość p
	Wartość początkowa*	Zmiana LSM (95% CI)	Wartość początkowa*	Zmiana LSM (95% CI)	
LDL-C mg/dl [średnia (95% CI)]	92,6 (90,1; 95,0)	-56,3 (-59,4; -53,1)	92,4 (90,0; 94,8)	0,2 (-2,9; 3,4)	p<0,001
Lp(a) mg/dl [mediana (IQR)]	12,1 (4,6; 57,1)	-7,8 (-9,0; -6,6)	10,9 (3,9; 50,7)	-1,0 (-2,2; 0,2)	p<0,001
nie-HDL-C mg/dl [średnia (95% CI)]	119,4 (116,5; 122,3)	-62,3 (-66,0; -58,5)	120,8 (117,9; 123,7)	1,1 (-2,7; 4,8)	p<0,001

IQR – ang. interquartile range, przedział międzykwartylowy; LDL-C – ang. low-density lipoprotein cholesterol, cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; Lp(a) – lipoproteina a; nie-HDL-C – parametr stanowiący różnicę stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu HDL
*wartości początkowe wyrażono w postaci średnich/median. Zmianę obliczano jako różnicę wartości podczas leczenia i wartości początkowej. Wartości podczas leczenia wyrażano jako średnie najmniejszych kwadratów ważone długością obserwacji ze wszystkich pomiarów uzyskanych po rozpoczęciu badania.

Zastosowanie ewolokumabu związane było ze zmniejszeniem stężenia zarówno poziomu LDL-C, jak i Lp(a). Średnia zmiana poziomu LDL-C wyniosła -56,3 mg/dl i na podstawie przedstawionego przedziału ufności można stwierdzić, że była istotna statystycznie. Zgodnie z wynikami przeglądu Silverman 2016 w przypadku prewencji wtórnej redukcja stężenia LDL-C o każdy 1 mmol/l (38,7 mg/dl) może być związana z obniżeniem o ok. 23-25% ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych oraz redukcją o 4,6% ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych. Średnia LDL-C ważona długością okresu obserwacji w ramieniu EVO wyniosła 36,6 mg/dl (95% CI: 34,5; 38,8). W ramieniu placebo nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w wartości LDL-C względem początku badania, a średnia wartość ważona długością okresu obserwacji wyniosła 93,0 (95% CI: 90,5; 95,4).

Zmiana poziomu nie-HDL-C względem początku badania w grupie ewolokumabu wyniosła -62,3 mg/dl (95% CI: -66,0; -58,5) i na podstawie wartości przedziału ufności można stwierdzić, że była istotna statystycznie, prowadząc do uzyskania średniej wartości ważonej długością okresu obserwacji 57,7 mg/dl (95% CI: 55,2; 60,2), co oznacza, że znalazła się w zakresie zalecanej wartości docelowej. W grupie placebo nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w poziomie nie-HDL-C względem początku badania, a średnia wartość ważona długością okresu obserwacji wyniosła 122,0 mg/dl (95% CI: 119,3; 124,7).

Na poniższym wykresie przedstawiono średnią zmianę poziomu LDL-C w czasie u pacjentów uczestniczących w badaniu GLAGOV.



Rysunek 1. Średnia zmiana poziomu LDL-C w czasie w badaniu GLAGOV na podstawie Nissen 2017

Jak wskazał prof. Wita wytyczne ESC z 2019 r. zalecają u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej docelową wartość stężenia LDL-C < 55 mg/dl, przy zmniejszeniu wyjściowej wartości o ≥ 50%. Jak widać na powyższym rysunku, w grupie ewolokumabu zostały spełnione oba warunki.

Wyniki dot. bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu GLAGOV w publikacji Nicholls 2016 przedstawiono dane odnośnie zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym oraz odchyień od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Dane dot. bezpieczeństwa – badanie GLAGOV, na podstawie Nicholls 2016

Punkt końcowy	Okres obserwacji	EVO N=484 n (%)	PLC N=484 n (%)
Reakcja w miejscu podania	78 tyg.	2 (0,4)	0 (0,0)
Ból mięśni		34 (7,0)	28 (5,8)
Zaburzenia neurokognitywne*		7 (1,4)	6 (1,2)
Diagnoza cukrzycy*		17 (3,6)	18 (3,7)
Bilirubina całkowita > 2x GGN		1 (0,3)	2 (0,5)
Kinaza fosfokreatynowa > 5x GGN		3 (0,7)	3 (0,7)
Kreatynina > GGN		3 (0,6)	5 (1,0)
Przeciwciała wiążące ewolokumab		1 (0,2)	bd
Przeciwciała neutralizujące ewolokumab		0 (0,0)	bd

GGN – górna granica normy

*zaburzenia neurokognitywne oraz nowe rozpoznanie cukrzycy były raportowane w badaniu jako zdarzenia niepożądane

W ramach aktualizacji dokumentu EPAR dla produktu leczniczego Repatha (EPAR 2018) przedstawiono bardziej szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w badaniu GLAGOV.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych grupach była podobna (77,4%). Ciężkie zdarzenie niepożądane w przypadku obu grup wystąpiły u ok. 25% chorych. Szczegóły dotyczące najczęstszych zdarzeń niepożądanych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Najczęstsze TEAE raportowane w grupie EVO w badaniu GLAGOV na podstawie EPAR 2018

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mediana]	EVO N=484 n* (%)	PLC N=484 n* (%)
Dusznicza bolesna	18,4 mies.	36 (7,4)	43 (8,9)
Ból mięśni		34 (7,0)	28 (5,8)
Ból w klatce piersiowej		34 (7,0)	26 (5,4)
Nadciśnienie		29 (6,0)	37 (7,6)
Ból w klatce piersiowej pochodzenia niesercowego		28 (5,8)	18 (3,7)

TEAE – ang. treatment emergent adverse events, zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia

*obliczenia własne analityków Agencji

Jak wskazano w dokumencie EPAR 2018, prawie wszystkie zdarzenia związane z bólem mięśni nie były postrzegane jako ciężkie i występowały w stopniu nasilenia 1.-2. oraz rzadko prowadziły do zaprzestania leczenia. Tylko jedno zdarzenie związane z bólem w klatce piersiowej było ciężkie, wszystkie zaś uznano jako zdarzenia 1.-2. stopnia nasilenia – żadne z tych zdarzeń nie zostało ocenione jako związane ze stosowaniem ewolokumabu. Większość zdarzeń w zakresie bólu w klatce piersiowej pochodzenia niesercowego była zdarzeniami 1.-2. stopnia nasilenia nieuwzględnianymi za ciężkie oraz niewymagającymi modyfikacji terapii. Nieco więcej tych zdarzeń w grupie ewolokumabu w porównaniu do grupy placebo była ciężka i oceniona na 3. stopień nasilenia, zaś jedno zdarzenie w grupie placebo było ciężkie i uznano je jako zdarzenie w 4. stopniu nasilenia.

3.1.4. Wyniki przeglądu Mu 2020 oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnej

Dodatkowo, w celu przedstawienia skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w populacji szerszej niż określona w zleceniu oraz skuteczności i bezpieczeństwa komparatora – alirokumabu do przeglądu włączono przegląd systematyczny Mu 2020. W przeglądzie zaprezentowano metaanalizę wyników 25 RCT dotyczących stosowania inhibitorów PCSK9 u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Ogólną charakterystykę publikacji zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka badania wtórnego Mu 2020

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia badań do przeglądu
<p>Mu 2020</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&D Program of China (2016YFC0904900), National Natural Science Foundation of China (81673509 i 81573504) oraz National Science Foundation of Beijing Municipality (7171012).</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> przegląd systematyczny 32 badań, z których 25 włączono do metaanalizy, dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PCSK9 u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p><u>Cel:</u> pełna ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych PCSK9 poprzez ocenę profilu lipidowego, zdarzeń niepożądanych i klinicznych punktów końcowych 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>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym tj.: 1) pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe, 2) pacjenci, u których nie wystąpiły wcześniej zdarzenia sercowo-naczyniowe, jednak cechuje ich wysokie ryzyko tj.: cukrzyca typu 1 i 2, ciężka hipercholesterolemia (LDL-C \geq 190 mg/dL) lub hipercholesterolemia rodzinna lub 3) pacjenci, u których nie wystąpiły wcześniej zdarzenia sercowo-naczyniowe, jednakże posiadają oni wysokie 10-letnie skumulowane ryzyko ciężkiej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej; 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. <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory PCSK9: <ul style="list-style-type: none"> alirocumab w dawkach 150 mg, 200 mg, 300 mg Q4W lub 75 mg do 150 mg Q2W, ewolokumab, 70 mg, 140 mg Q2W, 280 mg, 350 mg, 420 mg Q4W, 420 mg QM,

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia badań do przeglądu
	<p><u>Włączone publikacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ewolokumab: Raal 2012, Hirayama 2014, Raal 2015, Raal 2015, Nicholls 2016, Kiyosue 2016, Sabatine 2017, Rosenson 2019, Lorenzatti 2019, • Alirokumab: Stein 2012, Robinson 2015, Kereiakes 2015, Cannon 2015, Moriarty 2015, Bays 2015, Kastelein 2015, Ginsberg 2016, Farnier 2016, Teramoto 2016, Moriarty 2016, Leiter 2017, Koh 2018, Schwartz 2018, Muller-Wieland 2019 oraz wyniki nieopublikowanego badania – ODYSSEY EAST 2019 <p><u>Okres follow-up</u></p> <p>Poziom lipidów</p> <ul style="list-style-type: none"> • ewolokumab od 12 do 78 tyg. • alirokumab od 12 do 52 tyg. <p>Zdarzenia niepożądane</p> <ul style="list-style-type: none"> • ewolokumab od 12 do 112,7 tyg. • alirokumab od 12 do 277,3 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ bococizumab 150 mg Q2W <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy otrzymali placebo lub inne leki obniżające poziom lipidów. <p><u>Punkty końcowe oceniane w badaniach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia lub procentowa zmiana wartości LDL-C i innych lipidów, • częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), • inne zdarzenia niepożądane, • złożony punkt końcowy MACE (ang. major adverse cardiovascular events), • śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny. <p><u>Rodzaj badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przeglądzie uwzględniono tylko RCT 2 i 3 fazy.

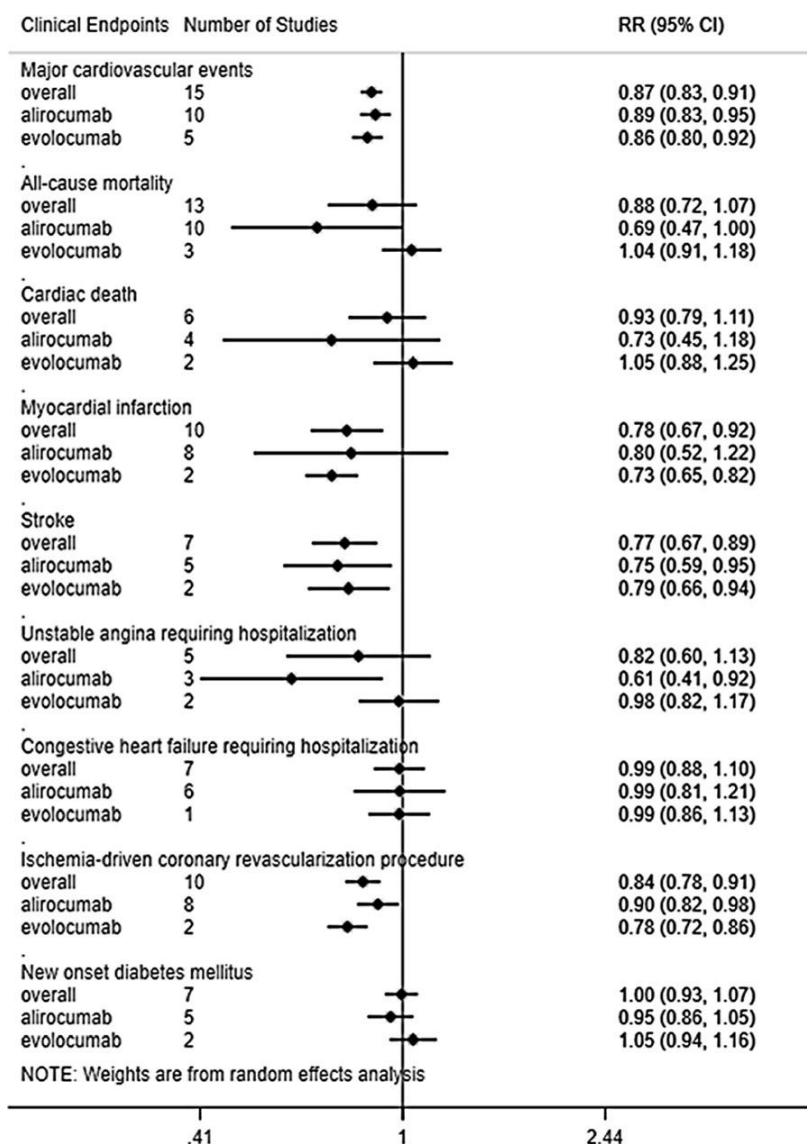
Skróty: Q2W – co dwa tygodnie, Q4W – co cztery tygodnie, QM – raz w miesiącu

Analiza skuteczności na podstawie przeglądu systematycznego Mu 2020

W niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki metaanalizy opracowane odrębnie dla ewolokumabu i alirokumabu oraz wyniki porównujące pośrednio ewolokumab z alirokumabem.

Klinicznie istotne punkty końcowe

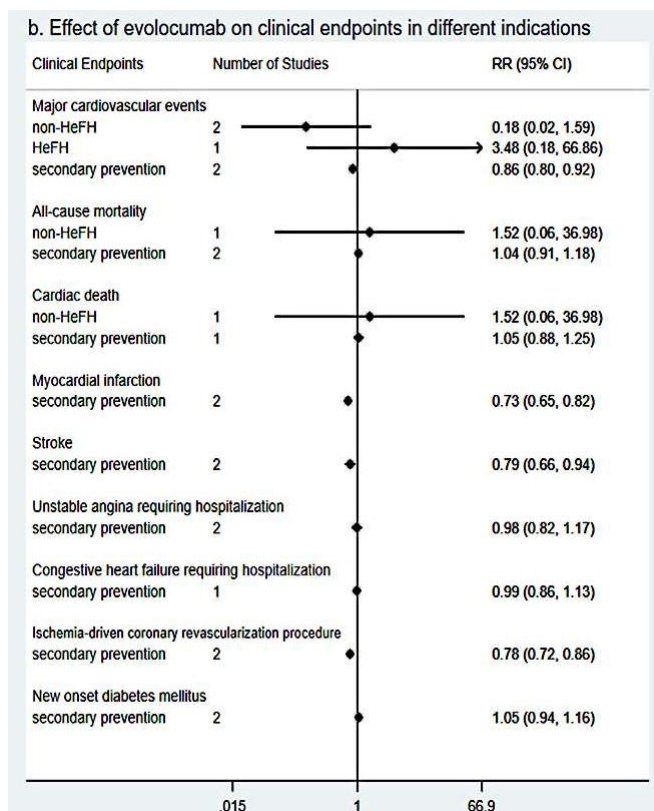
Leczenie zarówno alirokumabem, jak i ewolokumabem było związane z niższym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego MACE, na który składają się: udar mózgu i konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej spowodowanej niedokrwieniem. Leczenie alirokumabem istotnie statystycznie zmniejszyło także ryzyko wystąpienia niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji (RR = 0,61; 95% CI: 0,41, 0,92; p = 0,017), natomiast leczenie ewolokumabem zmniejszyło ryzyko wystąpienia zawału serca (RR = 0,73; 95% CI: 0,65, 0,82). Zarówno w przypadku ewolokumabu i alirokumabu nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (wynik dla alirokumabu na granicy istotności statystycznej), zgonu z przyczyn sercowych oraz ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca wymagającej hospitalizacji. Szczegóły przedstawia wykres poniżej.



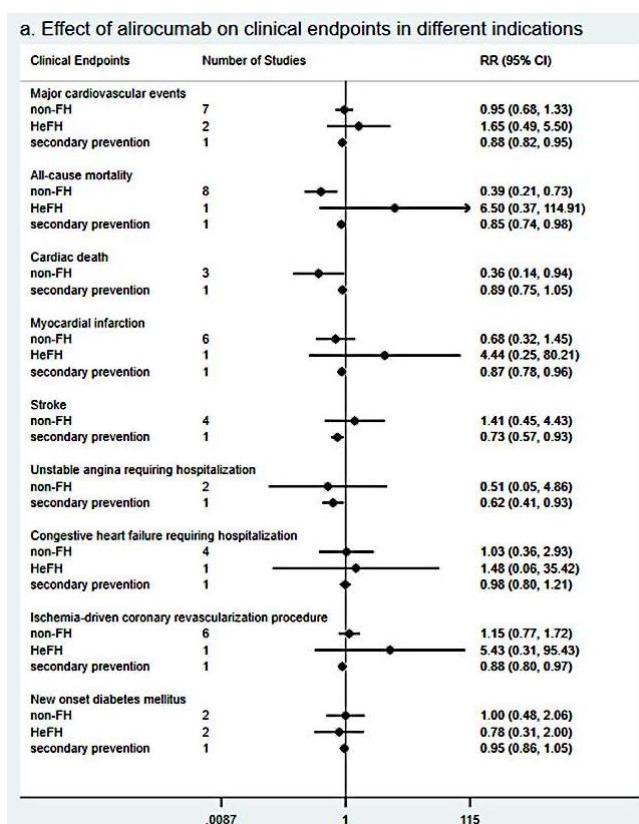
Rysunek 2. Związek pomiędzy stosowaniem różnych przeciwciał monoklonalnych PCSK9 z występowaniem klinicznie istotnych punktów końcowych. Wykres forest plot prezentuje częstość występowania głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów stosujących przeciwciała PCSK9 vs. komparator. Wartość współczynników RR i ich 95% CI oszacowano przy użyciu modeli efektów losowych

Wpływ terapii PCSK9 na klinicznie istotne punkty końcowe w zależności od wskazania, w którym zostały zastosowane

Ochronny wpływ leczenia ewolokumabem i alirokumabem na wystąpienie MACE był zauważalny u pacjentów z historią uprzednich zdarzeń sercowo-naczyniowych (grupa stosująca ewolokumabu: RR = 0,86; 95% CI: 0,80, 0,92; $p < 0,001$; grupa stosująca alirokumab: RR = 0,88; 95% CI: 0,82, 0,95; $p < 0,001$). Jednak wpływ stosowanego leczenia w prewencji pierwotnej nie był jasny. W przypadku pacjentów bez heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej nie zaobserwowano wpływu stosowania ewolokumabu na wystąpienie klinicznie istotnych punktów końcowych. Natomiast zastosowanie alirokumabu w populacji chorych bez hipercholesterolemii rodzinnej wiązało się z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,39; 95% CI: 0,21, 0,73) oraz zgonu z przyczyn sercowych (RR=0,36; 95% CI: 0,14, 0,94). Interpretując powyższe dane należy mieć na uwadze niewielką ilość badań włączonych do analizy szczególnie w przypadku ewolokumabu. Wyniki zaprezentowano na wykresach poniżej.



Rysunek 3 Wystąpienie klinicznie istotnych punktów końcowych w zależności od wskazania, w którym zastosowano inhibitor PCSK9 – wpływ ewolokumabu



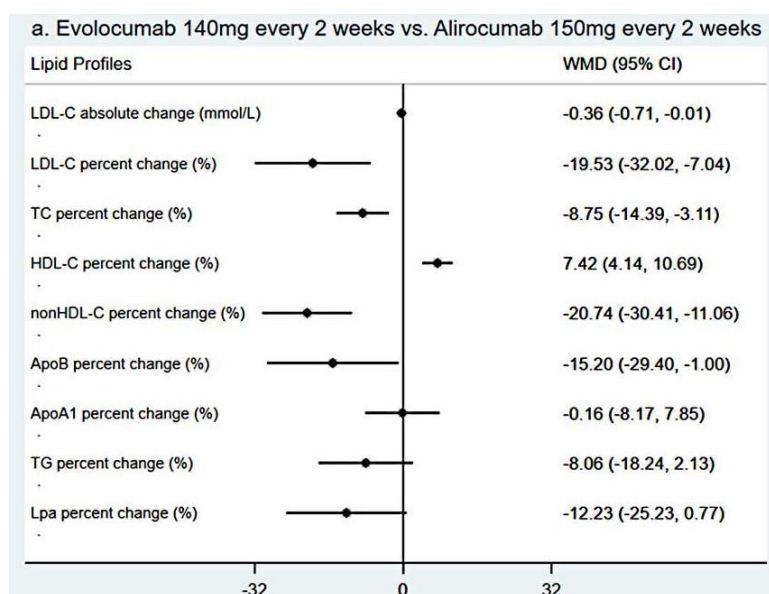
Rysunek 4 Wystąpienie klinicznie istotnych punktów końcowych w zależności od wskazania, w którym zastosowano inhibitor PCSK9 – wpływ alirokumabu

Profil lipidowy

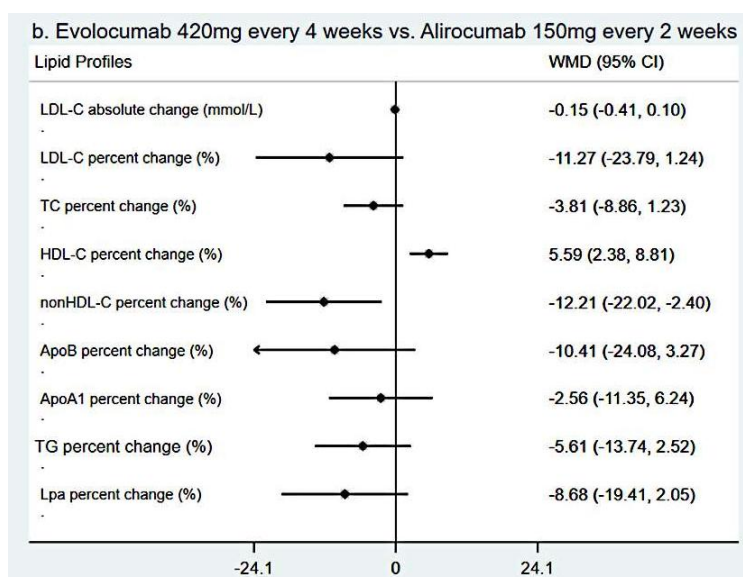
W publikacji Mu 2020 przeprowadzono również porównanie pośrednie wpływu stosowania ewolokumabu w rekomendowanych dawkach i alirokumabu w maksymalnej zalecanej dawce na profil lipidowy pacjentów.

Ewolokumab przyjmowany co 2 tygodnie w dawce 140 mg wywierał względnie silniejszy wpływ na zmniejszenie 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 innych składowych profilu lipidowego, ewolokumab w dawce 140 mg co 2 tygodnie wykazywał istotnie statystycznie większy wpływ na obniżenie poziomu TC, nie-HDL-C i Apo B (p < 0,05) (wyrażonego zmianą procentową) niż alirokumab. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zmianach procentowych poziomu Apo A1 (WMD = -0,16; 95% CI: -8,18, 7,85; p = 0,969), TG (WMD = -8,06; 95% CI: -18,24, 2,13; p = 0,111) i Lp (a) (WMD = -12,23; 95% CI: -25,23, 0,77; p = 0,065) między alirokumabem a ewolokumabem. Należy również zauważyć, iż ewolokumab w analizowanej dawce wpływał ochronnie na poziom cholesterolu HDL-C w porównaniu z alirokumabem (WMD = 7,42; 95% CI: 4,14, 10,69).

Ewolokumab w dawce 420 mg co 2 tygodnie wykazywał podobną skuteczność w porównaniu z alirokumabem w dawce 150 mg przyjmowanym co 2 tygodnie w przypadku wszystkich składowych profilu lipidowego, poza istotnie statystycznie większym zmniejszeniem poziomu cholesterolu nie-HDL-C (WMD = -12,21; 95% CI: -22,02, -2,40). Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.



Rysunek 5 Porównanie pośrednie wpływu stosowania ewolokumabu w rekomendowanej dawce 140 mg co 2 tygodnie i alirokumabu w maksymalnej zalecanej dawce 150 mg co dwa tygodnie na profil lipidowy pacjentów



Rysunek 6 Porównanie pośrednie wpływu stosowania ewolokumabu w rekomendowanej dawce 420 mg co 4 tygodnie i alirokumabu w maksymalnej zalecanej dawce 150 mg co dwa tygodnie na profil lipidowy pacjentów

Zdarzenia niepożądane

W publikacji Mu 2020 przeprowadzono analizę w podgrupach dla TEAE i zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju stosowanego leku. W ramach przeprowadzonej metaanalizy zaobserwowano, iż alirokumab wykazywał niewielki, aczkolwiek istotny statystycznie wpływ na zmniejszenie pojawiających się poważnych zdarzeń niepożądanych (TESAE) (RR = 0,94; 95% CI: 0,90, 0,99; p = 0,011) w porównaniu z komparatorem. Jednocześnie zauważono, iż 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.

3.1.5. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Prof. Wita w swojej opinii odniósł się do wyników badania GLAGOV, wskazując, że *badanie to wykazało korzystny wpływ hamujący progresję miażdżycy u chorych z chorobą wieńcową (zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej, po wpływie terapii ewolokumabem nałożonej na intensywną terapię statynową)*. Ponadto ekspert odniósł się do wyników dwóch innych badań dla ewolokumabu, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu przeprowadzonego w ramach niniejszego raportu GAUSS-3 (populacja chorych wykazujących nietolerancję terapii statynami) i FOURIER (pacjenci z zawałem serca, udarem niedokrwiennym lub objawową chorobą tętnic obwodowych w historii). Należy mieć na uwadze, że w ramach zapytań przesłanych do ekspertów nie uwzględniono danych doprecyzowujących zlecenie MZ, które otrzymano na dalszym etapie prac, tzn. informacji o braku zdarzeń sercowo-naczyniowych w historii pacjenta.

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL Repatha do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w trakcie głównych badań z zastosowaniem ewolokumabu były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%).

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)

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ewolokumabu na stronie EMA.

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>

Źródło: OT.422.24.2020

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z faktem, że rozpatrywane wskazanie nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Repatha należy uznać, że ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania przeprowadzona przez EMA nie ma w tym przypadku zastosowania.

Ankietowany przez Agencję prof. Wita w ramach oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania powołał się na wyniki badania, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu, tzn. badania FOURIER, do którego włączano pacjentów z zawałem serca, udarem niedokrwiennym lub objawową chorobą tętnic obwodowych w historii. Należy mieć na uwadze, że w ramach zapytań przesłanych do ekspertów nie dołączono informacji doprecyzowujących zlecenie MZ wskazujących na brak tych zdarzeń w historii pacjenta, gdyż otrzymano je na dalszym etapie prac.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 9.04.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne: <http://www.ptkardio.pl/>
- European Society of Cardiology: <https://www.escardio.org/>
- European Atherosclerosis Society: <https://www.eas-society.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence: <https://www.nice.org.uk/>
- Canadian Cardiovascular Society: <http://www.ccs.ca/en/>
- American Heart Association: <https://www.heart.org/>
- American College of Cardiology: <https://www.acc.org/>

Przeprowadzono także wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie*	
<p>PTK 2019 (tłumaczenie wytycznych europejskich)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych</u></p> <p>Leczenie można uznać za optymalne, jeśli pozwala na satysfakcjonującą kontrolę objawów i zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym powiązanim z CCS przy maksymalnej współpracy ze strony chorego i minimalnej liczbie zdarzeń niepożądanych. Nie ma jednak uniwersalnej definicji optymalnego leczenia chorych z CCS, w związku z czym leczenie farmakologiczne musi być dostosowane do charakterystyki każdego pacjenta i jego preferencji.</p> <p>Dyslipidemię należy leczyć farmakologicznie oraz wdrażając zmiany stylu życia zgodnie z odpowiednimi wytycznymi. Uważa się, że chorzy z rozpoznaną CAD są obciążeni bardzo dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i należy u nich rozważyć leczenie statynami niezależnie od stężenia LDL-C. Celem leczenia jest zmniejszenie stężenia LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) lub przynajmniej o 50%, jeśli wyjściowo mieściło się w przedziale 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl). Jeśli osiągnięcie takiego stężenia jest niemożliwe, można dodać do leczenia ezetymib, który – jak wykazano – zmniejsza stężenie cholesterolu i częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po ACS lub z cukrzycą, choć nie wpływa na śmiertelność. Suplementy diety, na przykład fitosterole, mogą zmniejszać stężenie LDL-C w mniejszym stopniu, niewpływającym na rokowanie, jeśli stanowią uzupełnienie ćwiczeń, diety i kontroli masy ciała, które powinno się zalecać wszystkim pacjentom. Stosuje się je również u osób, które nie tolerują statyn i są z tego powodu obciążone zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Badania publikowane od 2015 roku wykazały, że inhibitory konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9; ewolokumab i alicokumab) są bardzo skuteczne w stabilnym zmniejszaniu stężenia cholesterolu, w tym LDL-C ≤1,3 mmol/l (50 mg/dl). W zakresie rokowania leki te wykazywały wpływ na zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza niedokrwiennych, przy niewielkim wpływie na śmiertelność lub zupełnym brakiem takiego wpływu. Bardzo małe stężenia cholesterolu są dobrze tolerowane i związane z niewieloma zdarzeniami niepożądanymi.</p> <p>Wykazano, że atorwastatyna w dużych dawkach zmniejsza częstość zdarzeń sercowych w okresie okołozabiegowym u pacjentów poddawanych PCI, zarówno tych, którzy statyny nigdy nie otrzymywali, jak i tych, którzy ją stosują przewlekłe.</p> <p><u>Główne zalecenia dot. farmakoterapii w zapobieganiu zdarzeniom sercowym:</u></p> <p>Zaleca się stosowanie statyn u wszystkich pacjentów z CCS (I, A).</p> <p>Jeśli nie uzyskuje się docelowych stężeń lipidów przy stosowaniu statyn w maksymalnej tolerowanej dawce, zaleca się dołączenie ezetymibu (I, B).</p> <p>Jeśli nie uzyskuje się docelowych stężeń lipidów u pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn w połączeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 (I, A).</p> <p>Należy rozważyć stosowanie ACEI u pacjentów z CCS, którzy są obciążeni bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (IIa, b.d.).</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy złożyli deklaracje o konflikcie interesów.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Klasa zaleceń:</u></p> <p><i>I – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne – zaleca się/jest wskazane</i></p> <p><i>II – dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>IIa – dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu – należy rozważyć</i></p> <p><i>IIb – użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie – można rozważyć</i></p> <p><i>III – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – nie zaleca się</i></p> <p><u>Poziom wiarygodności danych naukowych:</u></p> <p><i>A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz;</i></p> <p><i>B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji;</i></p> <p><i>C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>EAS/ESC 2019 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia dyslipidemii w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego</u></p> <p>U pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się redukcję LDL-C $\geq 50\%$ wartości początkowej do wartości $< 1,8$ mmol/L (< 70 mg/dL) (I, A).</p> <p>Zaleca się stosowanie najwyższych tolerowanych dawek statyn w celu osiągnięcia celów odpowiednich dla poziomu ryzyka (I, A).</p> <p>Jeżeli docelowe stężenia lipidów nie są osiągane przy zastosowaniu najwyższych dawek statyn, zaleca się połączenie z ezetymibem (I, B).</p> <p>U pacjentów o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, którzy nie osiągnęli docelowego stężenia lipidów pomimo stosowania statyn i ezetymibu, zaleca się połączenie z inhibitorem PCSK9 w ramach prewencji wtórnej (I, A).</p> <p>U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (tj. z miażdżycą lub innym poważnym czynnikiem ryzyka) i hipercholesterolemią rodzinną, którzy nie osiągnęli docelowego stężenia lipidów pomimo stosowania statyn i ezetymibu, zaleca się połączenie z inhibitorem PCSK9 (I, C).</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy złożyli deklaracje o konflikcie interesów.</p> <p><u>Klasa zaleceń:</u></p> <p><i>I – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne – zaleca się/jest wskazane</i></p> <p><i>II – dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>IIa – dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu – należy rozważyć</i></p> <p><i>IIb – użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie – można rozważyć</i></p> <p><i>III – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – nie zaleca się</i></p> <p><u>Poziom wiarygodności danych naukowych:</u></p> <p><i>A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz;</i></p> <p><i>B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji;</i></p> <p><i>C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</i></p>
<p>AHA/ACC 2018 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w celu unormowania poziomu cholesterolu we krwi</u></p> <p>Wysokie dawki statyn są zalecane u pacjentów ≤ 75 r.ż. z kliniczną manifestacją miażdżycy** (m.in. z przebytą rewaskularyzacją) z jednoczesnym celem osiągnięcia $\geq 50\%$ redukcji poziomu LDL-C (I, A).</p> <p>U pacjentów z kliniczną manifestacją miażdżycy, dla których wysokie dawki statyn są przeciwwskazane lub wystąpiły u nich związane ze statynami działania niepożądane, zalecane są średnie dawki statyn w celu osiągnięcia redukcji poziomu LDL-C od 30% do 49% (I, A).</p> <p>Jeżeli pacjenci mają kliniczną manifestację miażdżycy i stosują najwyższe tolerowane dawki statyn oraz ocenia się ich ryzyko sercowo-naczyniowe jako bardzo wysokie, a poziom LDL-C przekracza 70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L), zasadne jest dodanie ezetymibu (IIa, B-R).</p> <p>Jeżeli u pacjentów z kliniczną manifestacją miażdżycy, u których ryzyko sercowo-naczyniowe ocenia się jako bardzo wysokie i rozważa się włączenie inhibitora PCSK9, leczenie powinno obejmować maksymalne tolerowane dawki statyn i ezetymibu (I, B-NR).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U pacjentów z kliniczną manifestacją miażdżycy, u których ryzyko sercowo-naczyniowe ocenia się jako bardzo wysokie i pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek leków hipolipemizujących stężenie LDL-C ≥ 70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L) lub stężenie nie-HDL-C ≥ 100 mg/dL (≥ 2.6 mmol/L), zasadne jest dodanie inhibitora PCSK9 po rozmowie lekarza z pacjentem na temat korzyści, bezpieczeństwa i kosztów (IIa, A).</p> <p><u>Klasy zaleceń:</u></p> <p><i>I (silna) — korzyść >>> ryzyko;</i></p> <p><i>IIa (umiarkowana) — korzyść >> ryzyko;</i></p> <p><i>IIb (słaba) — korzyść \geq ryzyko; III: brak korzyści (umiarkowana) — korzyść = ryzyko;</i></p> <p><i>III: szkodliwa (silna) — ryzyko > korzyść.</i></p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>A — Dowody wysokiej jakości, dane pochodzące z ≥ 1 RCT wysokiej jakości lub metaanaliz;</i></p> <p><i>B-R — Dowody umiarkowanej jakości, dane z ≥ 1 RCT lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości;</i></p> <p><i>B-NR — Dowody umiarkowanej jakości, dane z ≥ 1 dobrze zaprojektowanej nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego, badania obejmującego rejestr lub metaanalizy powyżej wymienionych badań;</i></p> <p><i>C-LD — Dowody z nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego lub badania obejmującego rejestr, przy czym powyżej wymienione badania posiadają ograniczenia odnośnie ich metodyki;</i></p> <p><i>C-EO — Opinia ekspertów na podstawie praktyki klinicznej.</i></p> <p><u>Brak informacji o konflikcie interesów.</u></p>

*Wytyczne dostępne na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego są tłumaczeniem europejskich wytycznych European Society of Cardiology z 2019 roku

**Kliniczna manifestacja miażdżycy obejmuje ostry zespół wieńcowy, przebyty zawał serca, stabilną lub niestabilną dusznicę bolesną, przebytą rewaskularyzację, udar, przemijający udar niedokrwienny albo choroby tętnic obwodowych pochodzenia miażdżycowego.

Skróty: ACC – American College of Cardiology; EAS – European Atherosclerosis Society; AHA – American Heart Association; ESC – European Society of Cardiology; PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; ACEI – inhibitor konwertazy angiotensynowej; ACS – ostry zespół wieńcowy; CAD – choroba wieńcowa; CCS – przewlekły zespół wieńcowy; EKG – elektrokardiografia; FFR – cząstkowa rezerwa przepływu; iwFR – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu; HDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; LV – lewa komora; PCI – przeszkońska interwencja wieńcowa; PCSK9 – inhibitor konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9; *b.d.* – brak danych

Opis odnalezionych wytycznych

Odnaleziono trzy dokumenty opisujące wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w leczeniu przewlekłego zespołu wieńcowego (CAD), choroby wieńcowej i choroby serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy. Są to krajowe wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2019 będące tłumaczeniem wytycznych European Society of Cardiology 2019 oraz europejskie wytyczne European Atherosclerosis Society/European Society of Cardiology 2019 i amerykańskie American Heart Association/American College of Cardiology 2018.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi standardem postępowania w przypadku CAD lub chorób układu krążenia pochodzenia miażdżycowego jest leczenie maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn. Pacjenci ci stanowią grupę wysokiego ryzyka, w której celem terapeutycznym powinna być redukcja LDL-C o przynajmniej 50%. W przypadku nieosiągnięcia założonego celu, zalecane jest dołączenie ezetylibu. Wszystkie wytyczne rekomendują, aby u pacjentów obarczonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w sytuacji braku zadowalającego efektu leczenia maksymalnymi dawkami statyn w połączeniu z ezetylibem, rozpocząć dodatkowo leczenie inhibitorem konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9. Do tej grupy leków zalicza się ewolokumab i alirokumab.

Opinia eksperta

W ramach przekazanej opinii prof. Wita wskazał następujące interwencje stosowane w ocenianym wskazaniu:

- kwas acetylosalicylowy + rywaroksaban;
- kwas acetylosalicylowy + tykagrelor;
- empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna albo liraglutyd lub semaglutyd u chorych z cukrzycą i zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie z treścią najnowszych odnalezionych wytycznych inhibitory PCSK9: ewolokumab i alirokumab są zalecane w trzeciej linii leczenia chorób sercowo-naczyniowych w przebiegu miażdżycy. Wcześniejsze leczenie obejmuje statyny, a w razie niepowodzenia zaleca się dodanie ezetylibum co zgodnie z informacjami

przekazanymi wraz ze zleceniem MZ zostało już zastosowane w populacji docelowej bez pożądanych efektów. Zarówno ewolokumab, jak i alirokumab nie są obecnie refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu.

Należy zauważyć, że technologie wskazane przez eksperta klinicznego jako stosowane obecnie w ocenianym wskazaniu charakteryzują się odmiennym celem terapeutycznym niż ewolokumab – są to leki o działaniu przeciwzakrzepowym i przeciwglukemicznym, podczas gdy ewolokumab jest lekiem hipolipemizującym.

W związku z powyższym za technologię alternatywną w niniejszym opracowaniu przyjęto inny inhibitor PCSK9 alirokumab.

6. Konkurencyjność cenowa

Koszt stosowania leku Repatha oszacowano na podstawie danych załączonych do zlecenia MZ oraz zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. Wnioskowana postać produktu leczniczego Repatha jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”, tzn. we wskazaniu innym niż oceniane.

Zgodnie ze zleceniem MZ, oceniana terapia (okres 3 mies.) obejmuje 6 podań leku po 140 mg (jeden wstrzykiwacz) co 2 tygodnie, łącznie 6 wstrzykiwaczy po 140 mg. Koszt jednego opakowania zawierającego 2 wstrzykiwacze po 140 mg na podstawie zlecenia wynosi [REDAKTED], natomiast koszt 3-miesięcznej terapii podany w zleceniu to [REDAKTED] dla jednego pacjenta. Analogiczny koszt oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ to 2 280,93 PLN brutto za opakowanie i 6 842,79 PLN za 3-miesięczną terapię.

Jako technologię alternatywną przyjęto lek Praluent (alirokumab), wskazany przez odnalezione wytyczne praktyki klinicznej. Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 5. Podobnie jak Repatha, produkt leczniczy Praluent, roztwór do wstrzykiwań 150 mg, 2 wstrzykiwacze jest refundowany w ramach programu lekowego B.101, zatem koszt komparatora przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ. Ponadto alirokumab (ww. produkt leczniczy) był przedmiotem oceny Agencji w ramach RDTL we wskazaniu: miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70) w marcu 2020 roku, przedstawiono więc dodatkowo dane kosztowe dołączone do zlecenia dot. alirokumabu (nr BIP 41/2020).

Zgodnie z treścią ChPL Praluent, dawka początkowa to zazwyczaj 75 mg podawane podskórnie co 2 tygodnie. U pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C, leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie, lub 300 mg co 4 tygodnie. Możliwe jest dostosowanie dawki do maksymalnie 150 mg co 2 tygodnie. Według ChPL Praluent wstrzykiwacz może być wykorzystany wyłącznie do jednorazowego użytku, co przy dawkowaniu 75 mg co 2 tyg. skutkowałoby utratą połowy zawartości wstrzykiwacza 150 mg i wiązałoby się z analogicznymi kosztami, jak w przypadku dawkowania 150 mg co 2 tyg. Zgodnie z danymi zawartymi w ChPL dostępne jest także opakowanie 2 x 75 mg, nie odnaleziono jednak danych kosztowych dla tego produktu, w związku z czym przeprowadzenie odpowiednich obliczeń w tym zakresie nie było możliwe.

Koszt jednego opakowania leku to 2 424,46 PLN brutto za 2 wstrzykiwacze po 150 mg zgodnie z Obwieszczeniem MZ i [REDAKTED] według ceny podanej w zleceniu dot. alirokumabu. Uwzględniając powyższe założenia, obliczono koszt 3-miesięcznej terapii alirokumabem, który wynosi odpowiednio 7 273,38 PLN brutto lub [REDAKTED].

Porównanie kosztów obu terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ceny i koszty produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) i Praluent (alirokumab)

Źródło danych	Repatha (ewolokumab)			Praluent (alirokumab)		
	Cena netto* leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN]	Cena netto* leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN]
Zlecenie MZ**	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Obwieszczenie MZ	2 011,39	2 280,93	6 842,79	2 137,97	2 424,46	7 273,38

*cena netto ze zlecenia MZ uwzględnia marżę hurtową; cena netto z Obwieszczenia MZ została obliczona na podstawie podanej urzędowej ceny zbytu i stanowi cenę bez podatku VAT i marży hurtowej

**w przypadku leku Praluent (alirokumab) wykorzystano dane do zlecenia MZ o numerze BIP 41/2020

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i. ust. 2 Ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na finansowanie w ramach RDTL dotyczy leku, który jest już refundowany, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

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

W ramach prac nad niniejszym raportem otrzymano opinię prof. Wita, w której ekspert wskazał liczebność populacji docelowej na ok. 6 tys. chorych rocznie. Jak wskazano w rozdziale 4, w ramach zapytań przesłanych do ekspertów nie uwzględniono danych doprecyzowujących zlecenie MZ, które otrzymano na dalszym etapie prac, tzn. informacji o braku zdarzeń sercowo-naczyniowych w historii pacjenta. Z tego względu należy przyjąć, że wskazana liczebność populacji ma charakter maksymalny.

Ponadto w toku prac uzyskano dane pochodzące z bazy NFZ odnośnie liczby pacjentów z rozpoznaniem I25.0 wg ICD-10, u których stosowano jednocześnie ezetymib i jedną z refundowanych statyn. Z przesłanych danych wynika, że w 2018 r. odnotowano 366 takich chorych (dane za lata 2016, 2017, 2019 uznano za niewiarygodne i odstąpiono od ich analizy). Należy mieć na uwadze, że wskazana liczebność populacji docelowej jest zawyżona ze względu na brak możliwości określenia powodzenia stosowanej terapii. Uzyskane dane posłużyły do alternatywnych oszacowań wpływu na budżet pozytywnej decyzji odnośnie finansowania leku Repatha w ocenianym wskazaniu,

Założenia dotyczące dawkowania i przyjętych danych kosztowych są analogiczne do opisanych w rozdziale 6. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Oszacowanie kosztów 3 mies. terapii populacji docelowej wg danych eksperta

Źródło danych	Koszt brutto 3 mies. terapii 6 tys. pacjentów [PLN]		Koszt brutto 3 mies. terapii 366 pacjentów [PLN]	
	Repatha (ewolokumab)	Praluent (alirokumab)	Repatha (ewolokumab)	Praluent (alirokumab)
Zlecenie MZ*	████████	████████	████████	████████
Obwieszczenie MZ	41 056 740	43 640 280	2 504 461	2 662 057

*w przypadku leku Praluent (alirokumab) wykorzystano dane do zlecenia MZ o numerze BIP 41/2020

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, istniejącej umowy podziału ryzyka, czasu leczenia.

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 pierwotne i wtórne

Mu 2020	Mu G. 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
Nicholls 2016	Nicholls S.J. et al., Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients The GLAGOV Randomized Clinical Trial, <i>JAMA.</i> 2016 Dec 13; 316 (22): 2373-2384
Nissen 2017	Nissen S.E., Nicholls S.J., Results of the GLAGOV trial, <i>Cleveland Clinic Journal Of Medicine</i> Volume 84, Supplement 4 December 2017
Puri 2016	Puri R. et al., Impact of PCSK9 Inhibition on Coronary Atheroma Progression: Rationale and Design of GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound), <i>Am Heart J.</i> 2016 Jun;176: 83-92

Rekomendacje kliniczne

AHA/ACC 2018	2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, <i>Circulation.</i> 2019;139:e1082–e1143
EAS/ESC 2019	2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk, <i>Atherosclerosis</i> 290 (2019) 140–205
PTK 2019	Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019), <i>Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia</i> 78 Polska 1/2020

Pozostałe publikacje

ChPL Praluent	Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent, data ostatniej aktualizacji: 20.4.2020
ChPL Repatha	Charakterystyka Produktu Leczniczego Repatha, data ostatniej aktualizacji: 7.4.2020 r.
EPAR 2018	Assessment report. Repatha, Procedure No. EMEA/H/C/003766/II/0017/G, 22 February 2018
Forbes 2016	Forbes C. et al., Relationship between changes in coronary atherosclerotic plaque burden measured by intravascular ultrasound and cardiovascular disease outcomes: a systematic literature review, <i>Curr Med Res Opin.</i> 2016 Jun; 32 (6): 1143-50
Nicholls 2010	Nicholls S.J. et al., Intravascular Ultrasound-Derived Measures of Coronary Atherosclerotic Plaque Burden and Clinical Outcome, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> Vol. 55, No. 21, 2010
Silverman 2016	Silverman M.G. et al., Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions, A Systematic Review and Meta-analysis, <i>JAMA.</i> 2016 Sep 27; 316 (12): 1289-97

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 10.04.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search Atherosclerosis [Title/Abstract]	115067
2	Search " Atherosclerosis "[Mesh]	42499
3	Search Atherosclerotic heart disease [Title/Abstract]	663
4	Search Coronary Artery Disease [Title/Abstract]	85674
5	Search " Coronary Artery Disease "[Mesh]	60855
6	Search atherosclerotic vascular disease [Title/Abstract]	1604
7	Search Coronary Disease [Title/Abstract]	19701
8	Search " Coronary Disease "[Mesh]	215665
9	Search coronary heart disease [Title/Abstract]	49351
10	Search ischemic heart disease [Title/Abstract]	25572
11	Search Myocardial Ischemia [Title/Abstract]	26655
12	Search " Myocardial Ischemia "[Mesh]	425685
13	Search Myocardial [Title/Abstract]	336772
14	Search ischemi* [Title/Abstract]	320557
15	Search (Myocardial [Title/Abstract]) AND ischemi* [Title/Abstract]	69631
16	Search Atherosclero* [Title/Abstract]	150168
17	Search Coronar* [Title/Abstract]	396069
18	Search ((ischemi* [Title/Abstract]) OR Atherosclero* [Title/Abstract]) OR Coronar* [Title/Abstract]	761227
19	Search disease* [Title/Abstract]	3859149
20	Search (((ischemi* [Title/Abstract]) OR Atherosclero* [Title/Abstract]) OR Coronar* [Title/Abstract])) AND disease* [Title/Abstract]	307133
21	Search (((((((((((atherosclerotic cardiovascular diseases [Title/Abstract]) OR Atherosclerosis [Title/Abstract]) OR " Atherosclerosis "[Mesh]) OR Atherosclerotic heart disease [Title/Abstract]) OR Coronary Artery Disease [Title/Abstract]) OR " Coronary Artery Disease "[Mesh]) OR atherosclerotic vascular disease [Title/Abstract]) OR Coronary Disease [Title/Abstract]) OR " Coronary Disease "[Mesh]) OR coronary heart disease [Title/Abstract]) OR ischemic heart disease [Title/Abstract]) OR Myocardial Ischemia [Title/Abstract]) OR " Myocardial Ischemia "[Mesh]) OR ((Myocardial [Title/Abstract]) AND ischemi* [Title/Abstract])) OR (((ischemi* [Title/Abstract]) OR Atherosclero* [Title/Abstract]) OR Coronar* [Title/Abstract])) AND disease* [Title/Abstract]	670018
22	Search evolocumab [Title/Abstract]	505
23	Search " evolocumab " [Supplementary Concept]	367
24	Search Repatha [Title/Abstract]	27
25	Search AMG 145 [Title/Abstract]	33
26	Search AMG-145 [Title/Abstract]	33
27	Search (((evolocumab [Title/Abstract]) OR " evolocumab " [Supplementary Concept]) OR Repatha [Title/Abstract]) OR AMG 145 [Title/Abstract]) OR AMG-145 [Title/Abstract]	641
28	Search (((((((((((atherosclerotic cardiovascular diseases [Title/Abstract]) OR Atherosclerosis [Title/Abstract]) OR " Atherosclerosis "[Mesh]) OR Atherosclerotic heart disease [Title/Abstract]) OR Coronary Artery Disease [Title/Abstract]) OR " Coronary Artery Disease "[Mesh]) OR atherosclerotic vascular disease [Title/Abstract]) OR Coronary Disease [Title/Abstract]) OR " Coronary Disease "[Mesh]) OR coronary heart disease [Title/Abstract]) OR ischemic heart disease [Title/Abstract]) OR Myocardial Ischemia [Title/Abstract]) OR " Myocardial Ischemia "[Mesh]) OR ((Myocardial [Title/Abstract]) AND ischemi* [Title/Abstract])) OR (((ischemi* [Title/Abstract]) OR Atherosclero* [Title/Abstract]) OR Coronar* [Title/Abstract])) AND disease* [Title/Abstract]	245

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Disease"[Mesh]) OR coronary heart disease[Title/Abstract]) OR ischemic heart disease[Title/Abstract]) OR Myocardial Ischemia[Title/Abstract]) OR "Myocardial Ischemia"[Mesh]) OR ((Myocardial[Title/Abstract]) AND ischemi*[Title/Abstract])) OR (((((ischemi*[Title/Abstract]) OR Atherosclero*[Title/Abstract]) OR Coronar*[Title/Abstract])) AND disease*[Title/Abstract])) AND (((((evolocumab[Title/Abstract]) OR "evolocumab" [Supplementary Concept]) OR Repatha[Title/Abstract]) OR AMG 145[Title/Abstract]) OR AMG-145[Title/Abstract])	
29	Search (((((((((((((((atherosclerotic cardiovascular diseases[Title/Abstract]) OR Atherosclerosis[Title/Abstract]) OR "Atherosclerosis"[Mesh]) OR Atherosclerotic heart disease[Title/Abstract]) OR Coronary Artery Disease[Title/Abstract]) OR "Coronary Artery Disease"[Mesh]) OR atherosclerotic vascular disease[Title/Abstract]) OR Coronary Disease[Title/Abstract]) OR "Coronary Disease"[Mesh]) OR coronary heart disease[Title/Abstract]) OR ischemic heart disease[Title/Abstract]) OR Myocardial Ischemia[Title/Abstract]) OR "Myocardial Ischemia"[Mesh]) OR ((Myocardial[Title/Abstract]) AND ischemi*[Title/Abstract])) OR (((((ischemi*[Title/Abstract]) OR Atherosclero*[Title/Abstract]) OR Coronar*[Title/Abstract])) AND disease*[Title/Abstract])) AND (((((evolocumab[Title/Abstract]) OR "evolocumab" [Supplementary Concept]) OR Repatha[Title/Abstract]) OR AMG 145[Title/Abstract]) OR AMG-145[Title/Abstract]) Filters: Humans	200
30	Search systematic review [Title/Abstract] Filters: Humans	114704
31	Search systematic* [Title/Abstract] Filters: Humans	290178
32	Search review* [Title/Abstract] Filters: Humans	1567578
33	Search ((systematic*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) AND (review*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh]) Filters: Humans	159601
34	Search ((systematic review[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (((systematic*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) AND (review*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh]) AND Humans[Mesh]) Filters: Humans	159601
35	Search meta analysis [Title/Abstract] Filters: Humans	112247
36	Search metaanalysis [Title/Abstract] Filters: Humans	1450
37	Search meta-analysis [Title/Abstract] Filters: Humans	112247
38	Search (((meta analysis[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (metaanalysis[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (meta-analysis[Title/Abstract] AND Humans[Mesh]) Filters: Humans	113383
39	Search "Meta-Analysis" [Publication Type] Filters: Humans	110062
40	Search ((((((meta analysis[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (metaanalysis[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (meta-analysis[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh])) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type] AND Humans[Mesh]) Filters: Humans	137906
41	Search "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] AND "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] Filters: Humans	7553
42	Search "Controlled Clinical Trial" [Publication Type] Filters: Humans	578424
43	Search ((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] AND "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] AND Humans[Mesh])) OR ("Controlled Clinical Trial" [Publication Type] AND Humans[Mesh]) Filters: Humans	578424
44	Search random* [Title/Abstract] Filters: Humans	791424
45	Search mask* [Title/Abstract] Filters: Humans	50242
46	Search blind* [Title/Abstract] Filters: Humans	246476
47	Search control* [Title/Abstract] Filters: Humans	2187985
48	Search (((((random*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (mask*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (blind*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (control*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh]) Filters: Humans	2700993
49	Search trial [Title/Abstract] Filters: Humans	472011
50	Search study [Title/Abstract] Filters: Humans	4702976
51	Search experiment [Title/Abstract] Filters: Humans	96797
52	Search (((trial[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (study[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (experiment[Title/Abstract] AND Humans[Mesh]) Filters: Humans	4967701
53	Search (((((((random*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (mask*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (blind*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (control*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) AND	1504690

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Humans[Mesh]) AND (((((trial[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (study[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (experiment[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh]) Filters: Humans	
54	Search (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] AND "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] AND Humans[Mesh])) OR ("Controlled Clinical Trial" [Publication Type] AND Humans[Mesh]) AND Humans[Mesh])) OR (((((((random*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (mask*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (blind*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (control*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh])) AND (((((trial[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (study[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (experiment[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh]) Filters: Humans	1685173
55	Search (((((((((((((((atherosclerotic cardiovascular diseases[Title/Abstract] OR Atherosclerosis[Title/Abstract]) OR "Atherosclerosis"[Mesh] OR Atherosclerotic heart disease[Title/Abstract]) OR Coronary Artery Disease[Title/Abstract]) OR "Coronary Artery Disease"[Mesh] OR atherosclerotic vascular disease[Title/Abstract]) OR Coronary Disease[Title/Abstract]) OR "Coronary Disease"[Mesh] OR coronary heart disease[Title/Abstract]) OR ischemic heart disease[Title/Abstract]) OR Myocardial Ischemia[Title/Abstract]) OR "Myocardial Ischemia"[Mesh] OR ((Myocardial[Title/Abstract] AND ischemi*[Title/Abstract]) OR ((ischemi*[Title/Abstract] OR Atherosclero*[Title/Abstract] OR Coronar*[Title/Abstract])) AND disease*[Title/Abstract])) AND (((((evolocumab[Title/Abstract] OR "evolocumab" [Supplementary Concept] OR Repatha[Title/Abstract] OR AMG 145[Title/Abstract] OR AMG-145[Title/Abstract])) AND Humans[Mesh])) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] AND "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] AND Humans[Mesh])) OR ("Controlled Clinical Trial" [Publication Type] AND Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh])) OR (((((((random*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (mask*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (blind*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (control*[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh])) AND (((((((trial[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (study[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) OR (experiment[Title/Abstract] AND Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh]) Filters: Humans	44

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 10.04.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	atherosclerotic cardiovascular disease.ab,kw,ti.	5083
2	Atherosclerotic heart disease.ab,kw,ti.	1021
3	Coronary Artery Disease.ab,kw,ti.	138380
4	exp coronary artery disease/	318286
5	coronary heart disease.ab,kw,ti.	68519
6	ischemic heart disease.ab,kw,ti.	38091
7	Myocardial Ischemia.ab,kw,ti.	38048
8	exp heart muscle ischemia/	92284
9	"ischemi*".ab,kw,ti.	482450
10	"Atherosclero*".ab,kw,ti.	215259
11	"Coronar*".ab,kw,ti.	563489
12	heart.ab,kw,ti.	1131348
13	cardiovascular.ab,kw,ti.	647708
14	disease.ab,kw,ti.	4329180
15	syndrome.ab,kw,ti.	1203545
16	9 or 10 or 11	1097058
17	12 or 13	1599091
18	14 or 15	5198929
19	16 and 17 and 18	265071
20	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 19	572018

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
21	exp evolocumab/	1729
22	evolocumab.ab,kw,ti.	927
23	repatha.ab,kw,ti.	42
24	AMG 145.ab,kw,ti.	87
25	AMG-145.ab,kw,ti.	87
26	21 or 22 or 23 or 24 or 25	1839
27	20 and 26	805
28	exp "systematic review"/	239911
29	"systematic*".ab,kw,ti.	562379
30	"review*".ab,kw,ti.	2667373
31	29 and 30	269515
32	exp meta analysis/	184672
33	metaanalysis.ab,kw,ti.	8417
34	meta-analysis.ab,kw,ti.	193134
35	meta analysis.ab,kw,ti.	193134
36	exp randomized controlled trial/	598998
37	exp controlled clinical trial/	784691
38	"random*".ab,kw,ti.	1525899
39	"mask*".ab,kw,ti.	95359
40	"blind*".ab,kw,ti.	416919
41	"control*".ab,kw,ti.	4947222
42	38 or 39 or 40 or 41	5928054
43	trial.ab,kw,ti.	858291
44	study.ab,kw,ti.	9944162
45	experiment.ab,kw,ti.	355340
46	43 or 44 or 45	10519624
47	42 and 46	3212320
48	28 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 47	3807244
49	27 and 48	181
50	limit 49 to (human and embase)	113

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 10.04.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(atherosclerotic cardiovascular disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1749
#2	("atherosclerosis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9021
#3	MeSH descriptor: [Atherosclerosis] explode all trees	2274
#4	(coronary artery atherosclerosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2608
#5	(coronary artery atherosclerosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2608

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	("coronary artery disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16968
#7	MeSH descriptor: [Coronary Artery Disease] explode all trees	6274
#8	MeSH descriptor: [Coronary Disease] explode all trees	13509
#9	("coronary disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9079
#10	MeSH descriptor: [Myocardial Ischemia] explode all trees	27806
#11	(Myocardial Ischemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9853
#12	(ischemic heart disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9701
#13	(heart muscle ischemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2576
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	53769
#15	(evolocumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	289
#16	(Repatha):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#17	(AMG 145):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	91
#18	(AMG-145):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	87
#19	#15 or #16 or #17 or #18	323
#20	#14 and #19	115