



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Nilemdo (kwas bempediowy)**  
**we wskazaniu:**  
**miażdżyca**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.12.2023

Data ukończenia: 7 września 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

**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 przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1781).

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

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

## Wykaz skrótów

<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>apoB</b>	apolipoproteiny B
<b>ASCVD</b>	miażdżycowa choroba układu krążenia (ang. Atherosclerotic Cardiovascular Disease)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>CAC</b>	uwapnienie tętnic wieńcowych (coronary artery calcium)
<b>CCS</b>	Canadian Cardiovascular Society
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CV</b>	sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EAS</b>	European Atherosclerosis Society
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FH</b>	rodzinna hipercholesterolemia (ang. familial hypercholesterolemia)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>ILEP</b>	International Lipid Expert Panel
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	populacja z intencją leczenia
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDL-C</b>	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
<b>MACE</b>	poważne niepożądane zdarzenia kardiologiczne
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OZW</b>	ostre zespoły wieńcowe
<b>PAD</b>	choroba tętnic obwodowych
<b>PCSK9</b>	konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTL</b>	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RNA</b>	kwas rybonukleinowy
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu

---

<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023, poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
2.1. Korespondencja w sprawie.....	7
<b>3. Problem zdrowotny.....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny .....	8
3.2. Liczebność populacji .....	9
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>11</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	12
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>16</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....</b>	<b>21</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne.....</b>	<b>23</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>24</b>
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	24
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	26
9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego.....	26
9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
9.3. Ograniczenia badań i analizy .....	35
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 36</b>	<b>36</b>
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	36
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	36
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski.....</b>	<b>38</b>
<b>12. Źródła .....</b>	<b>42</b>
Charakterystyka Produktu Leczniczego Etibax, 10 mg, tabletki;.....	43
<b>13. Załączniki .....</b>	<b>44</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	44
13.2. Komparatory refundowane w ocenianym wskazaniu wg Obwieszczenia MZ z dn. 30.08.2023 r. ....	46

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	07.07.2023
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.1297.2023.1.AB

---

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*

Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg, podmiot odpowiedzialny Daiichi Sankyo Europe GmbH, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.)

*Typ zlecenia:* art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023, poz. 826)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

*Analizowane technologie medyczne:*

- Nilemdo (kwas bempediowy)

---

*Do finansowania we wskazaniu:*

- miążdżycy
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.07.2023 r., znak PLD.45340.1297.2023.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 07.07.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023, poz. 826) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg

we wskazaniu: miażdżyca.

Produkt leczniczy Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg, jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze centralnej<sup>1</sup>, jednak ze względu na niedostępność w krajowym obrocie ma zostać sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.).

Oceniane wskazanie jest w Europie wskazaniem pozarejestracyjnym dla leku Nilemdo. Analitycy odnaleźli informację, że podmiot odpowiedzialny wystąpił do EMA o zarejestrowanie leku w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z lub z wysokim ryzykiem wystąpienia miażdżycowej choroby układu krążenia<sup>2</sup>.

Natomiast lek Nexletol (nazwa leku Nilemdo stosowana w USA)<sup>c</sup> jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych jako uzupełnienie diety i maksymalnie tolerowanej terapii statynami w leczeniu osób dorosłych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub rozpoznaną miażdżycową chorobą układu krążenia, wymagających dodatkowego obniżenia stężenia LDL-C<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo>

<sup>2</sup> <https://www.esperion.com/news-releases/news-release-details/esperion-announces-submission-application-expanded-indication>

<sup>3</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/211616s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211616s000lbl.pdf)

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Miażdżyca to przewlekła choroba zapalna tętnic charakteryzująca się tworzeniem swoistych zmian w ścianie naczyń z naciekami zapalnymi, gromadzeniem lipidów i włóknieniem. Zaawansowane formy miażdżycy charakteryzują się znacznym pogrubieniem błony wewnętrznej w wyniku odkładania się cholesterolu oraz zmian włóknisto-rozplemowych, a jej powikłania wynikają zarówno z upośledzenia przepływu krwi w narządach, jak też zatorów w tętnicach i naczyniach mikrokrążenia, wywołanych skrzeplinami tworzącymi się na blaszce miażdżycowej. *Choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD) jest najczęstszą patologią w układzie tętniczym. W tętnicach wieńcowych może stać się przyczyną dławicy piersiowej czy ostrego zawału mięśnia sercowego. Zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych mogą prowadzić do przejściowych ataków niedokrwienych czy udaru mózgu, w tętnicach biodrowych jest główną przyczyną choroby tętnic obwodowych (PAD).*

#### Klasyfikacja

- **ICD-10: I70 – miażdżyca**
  - I70.0 miażdżyca aorty
  - I70.1 miażdżyca tętnicy nerkowej
  - I70.2 miażdżyca tętnic kończyn
  - I70.8 miażdżyca innych tętnic
  - I70.9 miażdżyca uogólniona i nieokreślona

#### Etiologia i patogenez

Kluczowym wydarzeniem inicjującym miażdżycę jest odkładanie się w ścianie tętnic cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) oraz innych apolipoprotein o dużej zawartości cholesterolu B (apoB) zawierających lipoproteiny. Ryzyko wystąpienia ostrego zdarzenia choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy rośnie szybko, gdy więcej lipoprotein zawierających apoB zostaje zatrzymanych w ścianie naczyń i nasila się proces miażdżycowy.

Wg wytycznych ESC/EAS 2019 „*podwyższone wartości LDL-C są przyczynowo związane z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy i maksymalne możliwe zmniejszenie stężenia LDL i innych lipoprotein zawierających apoB zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych*”.

Zidentyfikowano wiele czynników ryzyka związanych z rozwojem miażdżycy. Należą do nich: palenie tytoniu, nieprawidłowe odżywianie, otyłość, brak aktywności fizycznej, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz hipercholesterolemia. Spośród innych czynników wymienia się także: ubóstwo, niski poziom wykształcenia, zaawansowany wiek, płeć oraz czynniki dziedziczne, psychologiczne (stres, depresja) i nadmiar homocysteiny.

#### Rozpoznanie choroby

*Kluczową rolę w rozwoju miażdżycy i związanych z nią chorób przypisuje się zaburzeniom metabolizmu lipoprotein o małej gęstości, a stężenie cholesterolu LDL jest podstawowym badaniem służącym do wykrywania/rozpoznawania tej grupy dyslipidemii (hipercholesterolemii) oraz monitorowania leczenia hipolipemizującego. Stężenia cholesterolu nie-HDL i apolipoproteiny B (apoB) mają podobne znaczenie diagnostyczne, aczkolwiek stężenie nie-HDL-C, odzwierciedlające zawartość we krwi wszystkich lipoprotein aterogennych, jest lepszym predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego niż stężenie LDL-C. W pewnych sytuacjach, najczęściej związanych z zaburzeniami metabolicznymi, zaleca się wyliczenie stężenia nie-HDL-C lub oznaczanie apoB jako alternatywę lub uzupełnienie dla LDL-C.*

*Obecność miażdżycy w fazie bezobjawowej można wykazać także m.in. na podstawie wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych (coronary artery calcium score – CACS) i koronarografii. Ponadto istnieje wiele innych metod umożliwiających ocenę zmian miażdżycowych, z których należy wymienić pomiar rozszerzalności tętnicy promieniowej (flow mediated dilatation – FMD) oraz pomiar grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej (carotid intima-media thickness – IMT) oceniane za pomocą ultrasonografii. Coraz częściej stosuje się obrazowanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego.*



## Obraz kliniczny, powikłania i rokowanie

Miażdżycy jest chorobą postępującą, rozwija się już we wczesnym wieku dziecięcym, a u około 50% młodych osób występują cechy miażdżycy tętnic wieńcowych. Jest często schorzeniem występującym w wielu naczyniach krwionośnych co może skutkować wieloma poważnymi problemami klinicznymi takimi jak choroba niedokrwnienia lub zawał serca. Osoby dotknięte miażdżycą wykazują wysoką zachorowalność i śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca. Jednak, u niektórych występuje regresja miażdżycy związanej z obniżeniem poziomu lipidów spowodowanym zmianą diety lub terapii farmakologicznej. Liczne badania wykazały, że zachorowalność, progresję choroby miażdżycowej i śmiertelność z powodu chorób, które wywołuje miażdżycy można spowolnić przez stosowanie leków obniżających poziom lipidów nawet po 18 miesiącach terapii.

## Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zapadalność rejestrowana dla rozpoznaw z grupy „miażdżycy tętnic” w roku 2016 wyniosła 107,9 tys. przypadków w Polsce. Natomiast współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tysięcy ludności wyniósł 280,9. Szczyt zapadalności przypada na grupę wiekową 65+ (MPZ 2018). Chorobowość rejestrowaną na miażdżycę tętnic oszacowano na dzień 31.12.2016. Liczbę chorych w analizowanej jednostce chorobowej oszacowano na 772,4 tys. osób. Między latami 2010 a 2018, odnotowano powolny wzrost liczby zgonów z powodu ww. jednostki chorobowej o ok. 6%. W roku 2021 roku w Polsce odnotowano 15 121 zgonów z przyczyny klasyfikowanej wg kodu ICD-10: I70.9 „miażdżycy uogólnionej i nieokreślonej”.

## Aktualne postępowanie medyczne

Zmniejszenie stężenia LDL-C jest głównym celem terapeutycznym, który się przyczynia do zmniejszenia ryzyka ASCVD. *Zaobserwowano znaczną indywidualną zmienność odpowiedzi stężenia LDL-C na leczenie dietetyczne i farmakologiczne, co tradycyjnie uznaje się za argument na rzecz indywidualnego doboru właściwego postępowania. Wydaje się właściwe, by zmniejszać stężenie LDL-C do jak najniższych wartości, przynajmniej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka CV (sugeruje się, aby wraz z osiągnięciem wybranego celu terapeutycznego dążyć do zmniejszenia stężenia LDL o co najmniej 50%).*

Wśród zaleceń dotyczących farmakologicznego obniżania stężenia LDL-C zaleca się przepisywanie:

- statyn w dużych dawkach (atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna), aż do największej dawki tolerowanej przez pacjenta w celu osiągnięcia celów leczenia określonych dla poszczególnych poziomów ryzyka;
- ezetymibu - terapia skojarzona statyny z ezetymibem zapewnia bardzo istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL-C (średnio o 65%) przy zachowanym lub nawet lepszym profilu bezpieczeństwa niż monoterapia intensywnymi dawkami statyn;
- przeciwciał monoklonalnych przeciwko konwertazie proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9, podawanych podskórnie ewolokumabu i alirokumabu) - zalecane u pacjentów z hiperchlesterolemią rodzinną z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy nie osiągają celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu;
- inklisiranu, małego interferującego kwasu rybonukleinowego (RNA)
- fibratów, stosowane u pacjentów z hipertriglicydemią jako leki II rzutu po statynach (w przypadku ciężkiej hipertriglicydemii fibraty są lekami pierwszym rzutu);
- kwasy omega-3, żywice jonowymienne oraz kwas nikotynowy;
- nowsze wytyczne kliniczne (np. ESC/EAS 2019), jako potencjalną nową technologię, wymieniają również kwas bempediowy w monoterapii, który zmniejsza stężenie LDL-C o około 30%, a w połączeniu z ezetymibem o około 50%.

Źródła: ESC/EAS 2019; OT.422.19.2020; Rekomendacja AOTMiT nr 15/2020; GUS 2023, Dąbek 2019

## 3.2. Liczebność populacji

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia (pismo znak PLD.45340.1297.2023.1.AB z dnia 07.07.2023 r.) w 2022 r. wydano jedną zgodę na refundację 7 opakowań produktu leczniczego Nilemdo (28 tabl. 180 mg).

W opinii prof. Jarosława Drożdża, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii, obecna liczba chorych z miażdżycą w Polsce wynosi ok. 21 mln, a liczba nowych zachorowań to ok. 500 tys. osób rocznie. Wg prof.

Drożdża „docelowa grupa potencjalnie objęta możliwością zastosowania kwasu bempediowego, jest trudna do oszacowania, ale może obejmować nawet 2 mln populację chorych (9% z 20 mln liczby chorych z hiperlipidemią w Polsce zgodnie z analizą częstości występowania nietolerancji statyn (Bytyçi I, et al.)”. Wg eksperta „mechanizmem ograniczającym import docelowy będzie zdolność lekarzy do inicjacji tego procesu opracowania wniosku o import docelowy, konsultantów wojewódzkich do akceptacji tych wniosków, a Ministerstwo Zdrowia do wydawania opinii. De facto całość zależałaby w głównej mierze na energii włożonej w promocję tego leku. Trudno byłoby oszacować potencjalne koszty takiego procesu”.

**Tabela 1. Liczebność populacji wg stanowisk eksperckich**

Wsказanie	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Obecna liczba chorych z miażdżycą w Polsce	21 mln
Liczba nowych zachorowań na miażdżycę w ciągu roku w Polsce	500 tyś
Odsetek osób, u których kwas bempediowy byłby stosowany po objęciu refundacją	1,9 mln, co stanowi 9% liczby chorych w Polsce zgodnie z analizą częstości występowania nietolerancji statyn (Bytyçi I, et al Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. Eur Heart J. 2022, 43:3213)
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego ( <a href="https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-023">https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-023</a> rokiem walki z hipercholesterolemia_rok_swiadomosci_zaburzen_lipidowych)

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Technologia oceniana – opis

#### Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Nilemdo sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.). Wg informacji zawartych w zleceniu MZ w 2022 r. wydano jedną zgodę na refundację 7 opakowań tego leku.

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Nilemdo

<b>Nazwa produktu</b>	Nilemdo
<b>Zawartość opakowania</b>	28 tabletek po 180 mg
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Substancja czynna: kwas bempediowy. Każda tabletkę powlekana 180 mg zawiera również 28,5 mg laktozy
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Tabletki powlekane
<b>Wskazania</b>	Nilemdo jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) albo dyslipidemią mieszaną w uzupełnieniu do diety: <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu ze statyną lub statyną z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów w przypadku pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego obniżenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny,</li> <li>w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów u pacjentów, którzy nie tolerują statyny lub u których istnieją przeciwwskazania do jej stosowania.</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to jedna tabletkę powlekana 180 mg raz na dobę. Należy ją przyjmować doustnie z posiłkiem lub między posiłkami. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Nilemdo i symwastatyny dawka symwastatyny powinna być ograniczona do 20 mg na dobę (albo do 40 mg na dobę u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu sercowonaczyniowego, jeśli cel terapeutyczny nie został osiągnięty w przypadku mniejszych dawek i kiedy oczekiwane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Daiichi Sankyo Europe GmbH
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Lek dodatkowo monitorowany</b>	Brak informacji
<b>Inne informacje</b>	Kwas bempediowy zwiększa stężenie statyn w osoczu. Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Nilemdo jako leczenie wspomagające oprócz statyny należy kontrolować pod kątem działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dużych dawek statyn. Produkt leczniczy Nilemdo zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia. Pacjentkom planującym zajście w ciążę należy zalecić przerwanie stosowania produktu leczniczego Nilemdo przed przerwaniem stosowania środków antykoncepcyjnych.

Źródło: ChPL Nilemdo<sup>4</sup> (aktualizacja 08.04.2022)

<sup>4</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo/product-information-section>

## **4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą**

Produkt leczniczy Nilemdo nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinię od 1 eksperta klinicznego, prof. Jarosława Drożdża, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych

Tabela 4. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
<b>Istotne klinicznie punkty końcowe związane z przebiegiem lub nasileniem choroby</b>	Zawał serca, udar mózgu, miażdżycy kończyn obwodowych, niewydolność nerek, niewydolność serca
<b>Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących.</b>	Dieta - ok. 30% Statyny, ew. z dodatkiem ezetymibu - ok. 50% Inhibitory PCSK9 - alirokumab, ewolokumab - <1% (ok. 600 osób w ramach PL. B.101) Inklisiran - <1% 9ok. 50 osób w ramach PL B.101))
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?</b>	<p>1. „fakt bardzo niskiej świadomości występowania hiperlipidemii, tylko 2 osoby na dziesięć wiedzą jaki jest ich poziom cholesterolu całkowitego i/lub cholesterolu LDL.” to cytata z dokumentu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego-<a href="https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-2023_rokiem_walki_z_hipercholesterolemia_rok_swiadomosci_zaburzen_lipidowych">https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-2023_rokiem_walki_z_hipercholesterolemia_rok_swiadomosci_zaburzen_lipidowych</a></p> <p>2. niezrozumienie podstawowego faktu, że obniżenie LDL cholesterolu może znacznie zredukować ryzyko groźnych powikłań, a przede wszystkim - przedłużyć życie.</p> <p>3. zupełnie nieuzasadniony lek przed stosowaniem statyn - jako najskuteczniejszego oraz najbardziej efektywnego populacyjnie sposobu obniżenia LDL cholesterolu - tu posłużę się również cytatem z powyższego dokumentu PTK „Co więcej, internet przepełniony jest nieprawdziwymi informacjami na temat roli cholesterolu LDL, ... oraz powikłań w trakcie stosowania statyn. Takich wiadomości jest nawet 7-10x więcej niż prawdziwych rzetelnych informacji, że LDL jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób serca i naczyń, a statyny mogą nasze życie skutecznie wydłużyć”</p> <p>4. wyolbrzymianej roli i częstości występowania całkowitej nietolerancji statyn. Bardzo dobrze opisuje ją tekst rozporządzenia Min.Zdr. programu lekowego B.101.: „pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące)”.</p>
<b>Jakie potencjalnie problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	<p>1. docelowa grupa potencjalnie objęta możliwością zastosowania kwasu bempediowego, jest trudna do oszacowania, ale może obejmować nawet 2 mln populację chorych (9% z 20 mln liczby chorych z hiperlipidemią w Polsce zgodnie z analizą częstości występowania nietolerancji statyn (Bytycki I, et al Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. Eur Heart J. 2022, 43:3213 oraz częstości hiperlipidemii w ostatnio opublikowanym dokumencie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego- <a href="https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-2023_rokiem_walki_z_hipercholesterolemia_rok_swiadomosci_zaburzen_lipidowych">https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-2023_rokiem_walki_z_hipercholesterolemia_rok_swiadomosci_zaburzen_lipidowych</a>)</p> <p>2. stosunkowo słabe działanie obniżające stężenie LDL cholesterolu- o 22% w badaniu CLEAR OUTCOME, o 15-19 mg/dl w badaniu CLEAR HARMONY- znacznie słabsze działanie kwasu bempediowego niż to, wykazane w innych badaniach z udziałem statyn (30-50%), przeciwciał monoklonalnych PCSK9 czy siRNA- inclisiranu (&gt;50%).</p> <p>3. niska skuteczność kliniczna w dotychczasowych badaniach randomizowanych,</p> <p>4. brak badań porównawczych ze statyną,</p> <p>5. wiele niepokojących sygnałów dotyczących działań niepożądanych - wzrost transaminaz, progresja dysfunkcji nerek, ale przede wszystkim numerycznie wyższa liczba zgonów- np. nieistotnie statystycznie 3-krotne zwiększenie liczby zgonów w badaniu CLEAR Harmony 2019,</p> <p>6. we wszystkich badaniach z użyciem kwasu bempediowego zwrócono uwagę na podwyższenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i, co zdecydowanie ważniejsze, zwiększenie występowania ostrych napadów dny moczanowej. T</p>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
<b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?</b>	Zasadniczą kwestią jest trudna do zdefiniowana populacja docelowa. Jeśli miałaby ją stanowić grupa pacjentów mających wskazania do statyn i deklarujących ich nietolerancję to szacować ją można nawet na 2 mln osób.
<b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b>	Zaskakująco, wyniki badania CLEAR OUTCOME Trial wskazują na efekt kwasu bempediowego występujący wyłącznie w prewencji pierwotnej (RR=0,68)z, podczas gdy ta zależność nie uzyskuje istotności statystycznej w prewencji wtórnej - RR= 0,91 (0,82-1,01- dane z suplementu str 50- link <a href="https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2215024/suppl_file/nejmoa2215024_appendix.pdf">https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2215024/suppl_file/nejmoa2215024_appendix.pdf</a> ). Wydaje się to być niezrozumiałe, że lek działa przed pojawieniem się powikłań klinicznych, a działanie jego niemal zanika, gdy te powikłania się pojawiają. Bardziej skorzystać zatem mogą pacjenci bez udokumentowanej choroby sercowo-naczyniowej, ale niestety, skuteczność leku spada, gdy te choroby się pojawiają.
<b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b>	Pacjenci z udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową jw.
<b>Dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie.</b>	<p>Dotychczasowe badania kliniczne kwasu bempediowego. Co uważam za bardzo istotne- żadne nie dotyczyło porównania ze statyną:</p> <p><b>CLEAR Harmony 2019:</b> wieloośrodkowe, randomizowane badanie, które oceniło skuteczność kwasu bempediowego w połączeniu z ezetimibem w porównaniu do placebo u pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią. Wyniki badań sugerują, że kwas bempediowy w połączeniu z ezetimibem był skuteczniejszy w obniżaniu poziomu LDL niż sam ezetimib lub placebo- o 19 mg/dl, ale po roku już tylko 15 mg/dl. Co najbardziej niepokoi, nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie korzystnych klinicznie efektów. Aby to ocenić musimy zajrzeć do suplementu RR=1.00. Żadnych statystycznych zależności, ale:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zgonów- numerycznie więcej (RR=3) 3x więcej w grupie kwasu bempediowego- wyższa zarówno całkowita śmiertelność i śmiertelność sercowo-naczyniowa.</li> <li>2. Udarów- o 25% więcej,</li> <li>3. hospitalizacji z powodu niewydolności serca prawie 5x więcej,</li> <li>4. Dolegliwości mięśniowych o 30% więcej,</li> <li>5. mniej- zawałów, rewaskularyzacji wieńcowej i pozawieńcowej.</li> </ol> <p>Pewne zależności zbliżyły się już do istotnych statystycznie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. wzrost kreatyniny, spadek GFR, GFR&lt;30 dwukrotnie częściej po kwasie bempediowym</li> <li>2. wzrost stężenia kwasu moczowego o 0,8 mg/dl i częstości występowania dny moczanej 4,4x</li> <li>3. wzrost transaminaz i wzrost CK&gt;3x</li> </ol> <p><b>CLEAR Wisdom 2019:</b> randomizowane badanie, które oceniło skuteczność i bezpieczeństwo kwasu bempediowego w porównaniu do placebo u pacjentów z wysokim ryzykiem chorób sercowonaczyniowych leczonych maksymalnie tolerowaną dawką statyn. Wyniki badań sugerują, że kwas bempediowy był skuteczny w obniżaniu poziomu LDL w porównaniu do placebo. LDL się obniżyły o 17 mg/dl. Obniżyły się niemal wszystkie analizowane parametry kliniczne, ale o nieistotne statystycznie 19%. Niestety, liczba zgonów wzrosła numerycznie, z 2- w grupie placebo do 6, w grupie kwasu bempediowego.</p> <p><b>CLEAR Serenity 2019:</b> randomizowane badanie, które oceniło skuteczność i bezpieczeństwo kwasu bempediowego u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i umiarkowaną hipercholesterolemią, którzy nie tolerowali statyn lub mieli przeciwwskazania do ich stosowania. Wyniki badań sugerują, że kwas bempediowy był skuteczny w obniżaniu poziomu LDL i bezpieczny u pacjentów, którzy nie tolerowali statyn lub mieli przeciwwskazania do ich stosowania. LDL cholesterol spadł ze 158 na 120 mg/dl.</p> <p>Objawy niepożądane wzrosły o 11%, a te, zmuszające do odstawienia leku- o 57%- tabela 4 i 5 <a href="https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/JAHA.118.011662">https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/JAHA.118.011662</a></p> <p>Podsumowując powyższe badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. słabe działanie obniżające stężenie LDL cholesterolu, znacznie słabsze działanie kwasu bempediowego niż to, wykazane w innych badaniach z udziałem statyn, przeciwciał monoklonalnych PCSK9 czy siRNA- inclisiranu.</li> <li>2. dobra tolerancja leku, choć wiele niepokojących sygnałów- wzrost transaminaz, progresja dysfunkcji nerek, numerycznie wyższa liczba zgonów.</li> </ol>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
	<p>3. we wszystkich badaniach zwrócono uwagę na podwyższenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i, co zdecydowanie ważniejsze, zwiększenie występowania ostrych napadów dny moczanej.</p> <p>4. nie wykazano żadnej przewagi w analizie danych klinicznych</p> <p><b>CLEAR Outcomes Trial 2022</b> randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, które miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kwasu bempediowego w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z chorobą wieńcową lub równoważnym ryzykiem sercowonaczyniowym, którzy powinni otrzymać terapię statynową, ale nie przyjmują statyny, gdyż jej nie tolerują, albo nie chcą jej przyjmować. Wytyczne PTK, PTL, PTNT wskazują na nietolerancję, gdy cytują dokument Min. Zdrowia „udokumentowany brak tolerancji co najmniej dwóch statyn...okres leczenia statynami ... nie krótszy niż przez trzy miesiące” Dwoma statynami, 3 miesiące. A tu w CLEAR OUTCOME- cytuję „nietolerancja dwóch lub więcej statyn, bądź brak woli spróbowania drugiej statyny” czyli 1 statyna, brak ograniczeń czasowych oraz brak woli sprawdzenia, czy dolegliwości były związane ze statyną co pozostaje niezgodnie z wytycznymi PTK.</p> <p>14 tys pacjentów, średnio ponad 3 lata obserwacji, maks. do 5 lat. 22% redukcja LDL. Istotna statystycznie redukcja ryzyka zawału o 23%, rewaskularyzacji o 19%, przy numerycznie wyższej, nieistotnie statystycznej śmiertelności zarówno CV jak i całkowitej- o 14 zgonów więcej.</p> <p>Zwracam uwagę, że w pierwszym poważnym badaniu statynowym 4S (<a href="https://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/pdfs/issue-10000/4s-statins.pdf">https://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/pdfs/issue-10000/4s-statins.pdf</a>), przed 30 laty, z simvastatyną, w większości niską dawką 20 mg, zaobserwowano 42% redukcję śmiertelności sercowej i 30% redukcję śmiertelności całkowitej. Obie wartości są wysoce istotne statystycznie pomimo 3x mniejszej liczebności badanej grupy.</p> <p>Podobnie jak w badaniach poprzednich zaobserwowano zwiększenie częstości występowania dny moczanej. Dodatkowo w suplemencie zawarto informację o istotnym statystycznie 2.2 krotnym zwiększeniu częstości występowania udarów krwotocznych.</p>
Inne uwagi	<p>Naturalna dla każdej dopuszczanej technologii leczniczej promocja preparatu kwasu bempediowego wśród lekarzy wzmocni świadomość istnienia „nietolerancji statyn”- tej prawdziwej i tej sztucznie wzmocnionej przez nieprawdziwe treści w przestrzeni publicznej</p>

W odniesieniu do pytania dodatkowego „Czy wskazanie „miażdżycy” należy traktować jako wskazanie pozarejestryjne dla produktu leczniczego Nilemdo?” prof. Drożdż wskazał, iż „Termin „miażdżycy” jest zupełnie nieprecyzyjny i nie nadaje się do praktycznego zastosowania w opiece zdrowotnej”.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 23.08.2023 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov/));
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);

strony towarzystw naukowych związanych z chorobami o podłożu miażdżycowym:

- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne (PTL), <https://ptlipid.pl/>
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), <https://ptkardio.pl/>
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), <https://www.ptdiab.pl/>
- European Society of Cardiology (ESC), <https://www.escardio.org/>
- European Atherosclerosis Society (EAS), <https://eas-society.org/>
- American Heart Association (AHA), <https://www.heart.org/>
- American College of Cardiology (ACC), <https://www.acc.org/>
- American Stroke Association (ASA), <https://www.stroke.org/en/>
- The International Lipid Expert Panel (ILEP), <https://ilep.eu>

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat.

Odnaleziono łącznie 7 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w przypadku hipercholesterolemii lub dyslipidemii: 1 wytyczne polskie (PTL 2021) 1 wytyczne międzynarodowe (ILEP 2023), 2 wytyczne europejskie (ESC 2021 i ESC/EAS 2019), 2 wytyczne amerykańskie (ACC 2022 i AHA 2018), 1 wytyczne kanadyjskie (CCS 2021) i 1 wytyczne brytyjskie (NICE 2019).

Sposób postępowania w ww. jednostkach chorobowych jest spójny we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych. Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych z powodu choroby o podłożu miażdżycowym (ASCVD) związane jest ze zbyt wysokim poziomem cholesterolu LDL, a podstawowym celem leczenia jest obniżenie LDL-C do jak najniższych poziomów i utrzymywanie ich jak najdłużej („*lower is better for longer*”).

W przypadku zaleceń dotyczących farmakologicznego obniżania poziomu LDL-C lekami pierwszego rzutu są statyny (najczęściej atorwastatyna i rosuwastatyna) w maksymalnej dawce tolerowanej przez chorych. W przypadku nietolerancji statyn lub nieosiągnięcia celu leczenia rekomendowane jest włączenie ezetymibu lub inhibitorów PCSK9 (ewolokumabu lub alirokumabu), a na dalszym etapie również inklisiranu. Fibraty zalecane są w przypadku hipertriglicerydemii (wysokiego poziomu triglicerydów).

Kwas bempediowy, podobnie jak inklisiran, wymieniany jest jako opcja do rozważenia dopiero na kolejnym etapie leczenia jedynie przez najnowsze wytyczne ILEP 2023, PTL 2021 i ACC 2022. Wytyczne ESC 2021 wskazują kwas bempediowy jako potencjalnie nową skuteczną terapię, jednak z rekomendacją zalecają wstrzymać się do czasu przedstawienia pełnych wyników badania CLEAR Outcomes.

Wytyczne ILEP 2023, które opracowano już po opublikowaniu pełnych wyników badania CLEAR Outcomes, zalecają kwas bempediowy w skojarzeniu ze statynami i innymi lekami hipolipemizującymi (preferowane jest skojarzenie z ezetymibem) w leczeniu choroby miażdżycowej i heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych, gdy docelowe wartości leczenia LDL-C nie są osiągnięte poprzez leczenie statynami. Natomiast monoterapia kwasem bempediowym zalecana jest w przypadku całkowitej nietolerancji statyn.



Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTL 2021 (Polska)</b></p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia zaburzeń lipidowych.</b></p> <p>Wg autorów wytycznych: „w przypadku zaburzeń lipidowych obecnie jest rekomendacja intensywnego leczenia hipolipemizującego (nie tylko intensywnego leczenia statynami jak to było przez lata), tak by u naszych pacjentów osiągać jak najniższe stężenie cholesterolu LDL, ale także by jak najszybciej osiągać cel terapeutyczny oraz utrzymywać go jak najdłużej, najlepiej przez całe życie”.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia zaburzeń lipidowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się przepisywanie statyn o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki, aby osiągnąć cele określone dla określonego poziomu ryzyka (aktualnie stosuje się przede wszystkim dwa najsilniejsze leki z tej grupy, tj. atorwastatynę i rosuwastatynę, zastosowanie może znaleźć również pitawastatyna) [I,A].</li> <li>• Jeśli cele nie zostaną osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zaleca się skojarzenie z ezetymibem [I, B]. Terapia skojarzona statyny z ezetymibem (intensywna terapia hipolipemizująca) powinna być złotym standardem postępowania u pacjentów bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka.</li> <li>• U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, z częściową nietolerancją statyn, wymagających redukcji dawki statyn, można rozważyć natychmiastowe dołączenie ezetymibu do tolerowanej dawki statyny [IIb, C].</li> <li>• U pacjentów po OZW z: ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z hipercholesterolemią rodzinną, lub z wyjściowym stężeniem LDL-C (z leczeniem lub bez) uniemożliwiającym osiągnięcie celu terapeutycznego leczeniem statynami, można rozważyć rozpoczęcie leczenia terapią skojarzoną z ezetymibem [IIb, C].</li> <li>• W przypadku pacjentów z FH z bardzo wysokim ryzykiem (to znaczy z ASCVD lub innym głównym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągają celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inh bitorem PCSK9 [I, B].</li> <li>• Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownej próbie), należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu [IIa, B].</li> <li>• U pacjentów z ASCVD i/lub FH, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć włączenie inkisiranu [IIb, B]</li> <li>• U pacjentów z ASCVD, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z <b>kwasem bempediowym [IIb, B]</b>.</li> <li>• W przypadku pacjentów z FH z bardzo wysokim ryzykiem, którzy nie osiągają celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z <b>kwasem bempediowym [IIb, B]</b>.</li> <li>• Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), można rozważyć zastosowanie <b>kwasu bempediowego</b> lub leczenia skojarzonego ezetymibem z <b>kwasem bempediowym [IIb, B]</b></li> </ul> <p>Wytyczne wskazują, że kwas bempediowy „może być rzeczywiście interesującą opcją terapeutyczną, ponieważ nie tylko zmniejsza stężenie LDL, nie-HDL, ale także hsCRP, a największej meta-analizie badań II i III fazy, wykazał istotną skuteczność w zmniejszaniu ryzyka nowych przypadków cukrzycy (Banach 2020)”, oraz że „może to być bardzo skuteczny lek dla osób z nietolerancją statyn”.</p> <p><u>Klasa rekomendacji:</u></p> <p>I – Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna: postępowanie jest zalecane/wskazane;</p> <p>II – Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury;</p> <p>IIa – Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/procedury: postępowanie należy rozważyć;</p> <p>IIb – Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/procedury, postępowanie: można rozważyć;</p> <p>III – Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa, leczenie nie jest zalecane.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>A - dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz;</p> <p>B - dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych nierandomizowanych badań;</p> <p>C - Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań; badań retrospektywnych i rejestrów</p>
<p><b>ILEP 2023 (międzynarodowe)</b></p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą stosowania kwasu bempediowego w przypadku zaburzeń lipidowych i ryzyka sercowo-naczyniowego.</b></p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kwas bempediowy</b> zaleca się w skojarzeniu ze statynami (max tolerowaną dawką) i innymi lekami hipolipemizującymi w leczeniu choroby miażdżycowej i heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, gdy</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>docelowe wartości leczenia LDL-C nie są osiągnięte. Początkową strategię leczenia należy opracować z uwzględnieniem wyjściowego stężenia LDL-C u pacjenta [I, A];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowaną terapią w przypadku <b>kwasu bempediowego</b> jest skojarzenie z ezetymibem [I, B].</li> <li>• Poza skojarzeniem z ezetymibem i statynami, <b>kwas bempediowy</b> rekomendowany jest w skojarzeniu z terapią celowaną PCSK9, gdy konieczne jest osiągnięcie bardzo dużej (&gt;80%) redukcji stężenia LDL-C [IIa, C];</li> <li>• W przypadku całkowitej nietolerancji statyn zaleca się stosowanie <b>kwasu bempediowego</b> w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetym b i innymi lekami niebędącymi statynami, aby umożliwić pacjentom osiągnięcie celów terapeutycznych [I, A];</li> </ul> <p><i>Brak informacji nt. siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i></p>
<p><b>ACC 2022 (USA)</b></p> <p>Źródło finansowania: ACC</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą terapii niestatynowych w obniżaniu cholesterolu LDL u pacjentów z ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej.</b></p> <p>Postępowanie farmakologiczne u dorosłych z kliniczną ASCVD (kolejne linie leczenia po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej przez chorego dawki statyn):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy rozważyć ezetym b i/lub inh bitor PCSK9;</li> <li>• można rozważyć <b>kwas bempediowy</b> lub inklisiran.</li> </ul> <p>Jeśli pożądane jest dodatkowe obniżenie stężenia LDL-C po dodaniu ezetym bu i/lub PCSK9 do statyn, zaleca się włączanie <b>kwasu bempediowego</b>. Lek ten może być szczególnie przydatny u pacjentów z bólami mięśni związanymi ze statynami. W chwili oddawania niniejszych wytycznych badanie CLEAR (z kwasem bempediowym) nie zostało jeszcze zakończone, dlatego należy preferować ezetym b i inhibitory PCSK9 jako leki niestatynowe pierwszego i drugiego rzutu.</p> <p>Kwas bempediowy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których w przeszłości występowała dna moczanowa lub zerwanie ścięgna.</p> <p><i>Brak informacji nt. siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i></p>
<p><b>CCS 2021 (Kanada)</b></p> <p>Źródło finansowania: CCSD</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w dyslipidemii w celu zapobiegania chorobom układu krążenia u dorosłych</b></p> <p>U pacjentów z miażdżycową chorobą układu krążenia w przypadku nieskutecznego leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyn, należy rozważyć zastosowanie ezetymibu i/lub inhibitora PCSK9 (ewolokumabu lub alirokumabu). W przypadku poziomu triglicerydów od 1,5 do 5,6 mmol/L zalecane jest rozważenie ietyloeikozapentaenianu (IPE, ang. icosapent ethyl).</p> <p>W zaleceniach przedstawionych w wytycznych nie wymieniono <b>kwasu bempediowego</b>. Jedyna wzmianka dotyczy toczących się badań klinicznych nad tym lekiem.</p> <p><i>Brak informacji nt. siły rekomendacji i poziomu dowodów</i></p>
<p><b>ESC 2021 (Europa)</b></p> <p>Źródło finansowania: ESC</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą profilaktyki chorób układu krążenia w praktyce klinicznej</b></p> <p><u>Zalecenia dotyczące farmakologicznego obniżania poziomu LDL-C dla osób poniżej 70. roku życia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statyny o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki, aby osiągnąć cele określone dla grup ryzyka [I A].</li> <li>• U pacjentów z rozpoznaną ASCVD zaleca się leczenie hipolipemizujące z docelowym stężeniem LDL-C wynoszącym &lt;1,4 mmol/l (55 mg/dl) i zmniejszeniem stężenia LDL-C o &gt; 50% w porównaniu z wartością wyjściową [I, A].</li> <li>• Jeżeli przy stosowaniu statyny w największej tolerowanej dawce nie osiągnięto wartości docelowych zaleca się połączenie statyny z ezetymibem (I B);</li> <li>• W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, u których nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 (I A);</li> <li>• U pacjentów z FH z grupy bardzo dużego ryzyka (tzn. z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka), u których nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 (I C);</li> <li>• Nie zaleca się leczenia statynami u pacjentek przed menopauzą, które rozważają zajście w ciążę lub nie stosują odpowiedniej antykoncepcji (III, C)</li> </ul> <p>W wytycznych odniesiono się również do leczenia <b>kwasem bempediowym</b>, jako potencjalnie nowej technologii, której stosowanie jest wskazane głównie w skojarzeniu z ezetymibem u pacjentów z nietolerancją statyn. Wg autorów wytycznych trwające badania kliniczne dotyczące tego leku powinny zakończyć się pod koniec 2022 roku.</p> <p><u>Klasa rekomendacji:</u></p> <p>I – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne, zastosowanie: postępowanie jest rekomendowane lub wskazane;</p> <p>II – sprzeczne dowody i/lub rozbieżności w opiniach dotyczących przydatności / skuteczności danego leczenia czy procedury;</p> <p>IIa – dowody / opinie przemawiają w większości za przydatnością / skutecznością, zastosowanie: postępowanie należy rozważyć;</p> <p>IIb – przydatność / skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody / opinie, zastosowanie: można rozważyć;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>III – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne / skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe, zastosowanie: leczenie nie jest rekomendowane.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>A - dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz;</p> <p>B - dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych nierandomizowanych badań;</p> <p>C - konsensus opinii ekspertów i / lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</p>
<p><b>ESC/EAS 2019 (Europa)</b></p> <p>Źródło finansowania: ESC/EAS</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w dyslipidemiach (leczenia zaburzeń lipidowych).</b></p> <p>Wg wytycznych poziom LDL-C jest przyczynowo związany z ryzykiem miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego (ASCVD), a zmniejszenie jego stężenia zmniejsza ryzyko ASCVD proporcjonalnie do osiągniętego bezwzględnego zmniejszenia stężenia LDL-C.</p> <p><u>Wg zaleceń dotyczących farmakologicznego obniżania stężenia LDL-C rekomenduje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statyny w dużych dawkach aż do największej dawki tolerowanej przez pacjenta do osiągnięcia celów leczenia określonych dla poszczególnych grup ryzyka (I A);</li> <li>• Jeżeli przy stosowaniu statyny w największej tolerowanej dawce nie osiągnięto wartości docelowych zaleca się połączenie statyny z ezetymibem (I B);</li> <li>• W prewencji pierwotnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, ale bez FH, u których nie osiągnięto celów leczenia w zakresie LDL-C mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, można rozważyć dołączenie inhibitora PCSK9 (IIIb C);</li> <li>• W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, u których nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 (I A);</li> <li>• U pacjentów z FH z grupy bardzo dużego ryzyka (tzn. z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka), u których nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 (I C);</li> <li>• Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po próbie ponownego włączenia), należy rozważyć zastosowanie ezetymibu (IIa C);</li> <li>• Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po próbie ponownego włączenia), można również rozważyć dodanie do ezetymibu inhibitora PCSK9 (IIb C).</li> <li>• Jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty, można rozważyć połączenie statyn z lekami wiążącymi kwasy żółciowe (IIb, C)</li> </ul> <p>Wytyczne wspominają również o <b>kwasicie bempediowym</b> jako o nowej, pierwszej w swojej klasie, małej cząsteczce podawanej doustnie, która hamuje syntezę cholesterolu. Wg autorów wytycznych kwas bempediowy w monoterapii zmniejsza stężenie LDL-C o około 30%, a w połączeniu z ezetymibem o około 50%. Obecnie ocenia się ten lek w badaniach III fazy, z których część już się zakończyła.</p> <p><u>Klasa rekomendacji:</u></p> <p>I – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne, zastosowanie: postępowanie jest rekomendowane lub wskazane;</p> <p>II – sprzeczne dowody i/lub rozbieżności w opiniach dotyczących przydatności / skuteczności danego leczenia czy procedury;</p> <p>IIa – dowody / opinie przemawiają w większości za przydatnością / skutecznością, zastosowanie: postępowanie należy rozważyć;</p> <p>IIb – przydatność / skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody / opinie, zastosowanie: można rozważyć;</p> <p>III – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne / skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe, zastosowanie: leczenie nie jest rekomendowane.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>A - dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz;</p> <p>B - dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych nierandomizowanych badań;</p> <p>C - konsensus opinii ekspertów i / lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</p>
<p><b>NICE 2019 (Wlk. Brytania)</b></p> <p>Źródło finansowania: NICE</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku hipercholesterolemii rodzinnej (FH).</b></p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• statyny w wysokich dawkach, maksymalnych tolerowanych przez pacjenta (celem leczenia jest co najmniej 50% redukcja stężenia LDL-C w stosunku do poziomu wyjściowego);</li> <li>• monoterapia ezetymibem jest zalecana jako opcja w leczeniu pierwotnej heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych, u których leczenie statynami jest przeciwwskazane lub nietolerowane;</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u osób, u których rozważa się zmianę początkowego leczenia statynami na terapię alternatywną lub u których poziom LDL-C nie jest odpowiednio kontrolowany zaleca się terapię łączoną statyn z ezetymibem;</li> <li>• Decyzja o zastosowaniu leku wiążącego kwasy żółciowe (żywic lub fibratów) powinna być podjęta indywidualnie przez specjalistę mającego doświadczenie w leczeniu FH (należy zachować ostrożność przy skojarzeniu fibratów i statyn ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dotyczących mięśni);</li> <li>• w przypadku osób, u których stężenie LDL-C nie jest odpowiednio kontrolowane pomimo maksymalnie tolerowanej terapii hipolipemizującej, należy zapoznać się z ocenami NICE dotyczącymi alirokumabu i ewolokumabu;</li> </ul> <p><i>Brak informacji nt. siły rekomendacji i poziomu dowodów</i></p>
<p><b>AHA 2018 (USA)</b></p> <p>Źródło finansowania: ACC/AHA</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą zmniejszania ryzyka miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego poprzez kontrolę poziomu cholesterolu we krwi.</b></p> <p>Postępowanie w przypadku ciężkiej hipercholesterolemii (LDL-C <math>\geq 190</math> mg/dL [<math>\geq 4.9</math> mmol/L]):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów w wieku 20-75 lat statyny w maksymalnej tolerowanej przez pacjenta dawce [I, B-R].</li> <li>• U pacjentów w wieku 20-75 lat, u których uzyskano mniej niż 50% redukcję stężenia LDL-C podczas stosowania maksymalnie tolerowanej terapii statynami i/lub u których stężenie LDL-C wynosi 100 mg/dl lub więcej (<math>\geq 2,6</math> mmol/l), uzasadnione jest leczenie ezetymibem [IIa, B-R].</li> <li>• U pacjentów w wieku 20-75 lat, którzy osiągają mniej niż 50% redukcję stężenia LDL-C (i u których poziom trójglicerydów na czczo wynosi 300 mg/dl lub mniej), w przypadku stosowania maksymalnie tolerowanej terapii statynami i ezetymibem można rozważyć dodanie leku wiążącego kwasy żółciowe [IIb, B-R].</li> <li>• U pacjentów w wieku 30-75 lat, z heterozygotyczną FH i stężeniem LDL-C wynoszącym 100 mg/dl lub wyższym (<math>\geq 2,6</math> mmol/l) podczas przyjmowania maksymalnie tolerowanych statyn i ezetymibu można rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 [IIb, B-R].</li> <li>• U pacjentów w wieku 40-75 lat, z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym 220 mg/dl lub wyższym (<math>\geq 5,7</math> mmol/l) i którzy osiągają w trakcie leczenia stężenie LDL-C wynoszące 130 mg/dl lub wyższe (<math>\geq 3,4</math> mmol/l) podczas przyjmowania maksymalnie tolerowanych leczenia statyną i ezetymibem można rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 [IIb, C-LD].</li> </ul> <p><b>Wytyczne nie wymieniają kwasu bempediowego jako potencjalnej opcji terapeutycznej.</b></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>I – potencjalne korzyści są znacznie większe niż ryzyko, technologia jest rekomendowana/wskazana;</p> <p>IIa – potencjalne korzyści są większe niż ryzyko, technologia może być przydatna;</p> <p>IIb – potencjalne korzyści są tylko nieco większe niż ryzyko, technologię można rozważyć;</p> <p>III (moderate) – potencjalne korzyści są równe ryzyku, technologia nie jest rekomendowana.</p> <p>III (strong) - potencjalne korzyści są mniejsze niż ryzyko, technologia potencjalnie szkodliwa.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>BR - dowody średniej jakości (pojedyncze RCT lub metaanalizy średniej jakości);</p> <p>C-LD - randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub metaanalizy takich badań</p>

Skróty: ACC - American College of Cardiology, AHA - American Heart Association, ASCVD – choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, CCS - Canadian Cardiovascular Society, EAS - European Atherosclerosis Society, ESC - European Society of Cardiology, FH – hipercholesterolemia rodzinna, ILEP - International Lipid Expert Panel, LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence, OZW – ostry zespół wieńcowy, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9, PTL - Polskie Towarzystwo Lipidologiczne

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Nilemdo (kwas bempediowy) w leczeniu miażdżycy, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.08.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Nilemdo, Nexletol, bempedoic acid. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (SMC 2021), 1 rekomendację pozytywną warunkową (ZIN 2022) i 1 rekomendację negatywną (NCPE 2021). Dodatkowo na stronie internetowej niemieckiej agencji G-BA oraz niemieckiego instytutu IQWiG odnaleziono dokumenty z 2021 roku, w których wskazano iż nie odnaleziono odpowiednich danych umożliwiających ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania kwasu bempediowego, w związku z czym nie wydano rekomendacji dla tego leku. W dokumencie GBA 2021 wskazano iż kolejną ocenę dla kwasu bempediowego należy przeprowadzić po opublikowaniu pełnych wyników badania klinicznego CLEAR Outcomes, których spodziewano się na początku 2023 roku.

W rekomendacji pozytywnej szkockiej agencji SMC podkreślono, że w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych odnotowano efekt leczenia po 12 tygodniach w postaci redukcji względnej LDL-C, a efekt ten utrzymywał się również po 24 miesiącach. Natomiast w rekomendacji negatywnej irlandzkiej agencji NCPE wskazano na pewne ograniczenia dotyczące przedstawionych dowodów naukowych, takie jak: brak badań bezpośrednio porównujących lek z komparatorami stosowanymi obecnie w praktyce klinicznej, brak wpływu na pierwszorzędowe punkty końcowe (zdarzenia sercowo-naczyniowe) czy krótki okres obserwacji badań. Dodatkowo agencja NCPE zwróciła uwagę na niepewność dotyczącą użyteczności kosztowej leku.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 4. Rekomendacje refundacyjne dla kwasu bempediowego w ocenianym wskazaniu**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
ZIN 2022 (Holandia)	Leczenie osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</b></p> <p>Komitet wykonawczy rekomenduje umieszczenie kwasu bempediowego (Nilemdo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w połączeniu ze statyną i ezetymibem lub</li> <li>• w skojarzeniu z samym ezetymibem,</li> </ul> <p>na wykazie leków refundowanych do stosowania wyłącznie u chorych z hipercholesterolemią nierodzinną lub dyslipidemią mieszaną z (bardzo) wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, jeżeli maksymalnie tolerowana dawka statyn w skojarzeniu z ezetymibem nie pozwala na osiągnięcie celu leczenia zgodnego z wytycznymi przyjętymi w Holandii, a pacjent nie kwalifikuje się do leczenia inhibitorem PCSK9,</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Lek ma terapeutyczną wartość dodaną w porównaniu ze standardowym leczeniem, jednakże wartość ta opiera się na zastępczych punktach końcowych; a wyn ki dotyczące twardych punktów końcowych nie są jeszcze dostępne. Ponadto istnieje niepewność co do opłacalności leku.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
GBA/IQWiG 2021 (Niemcy)	Leczenie dorosłych z hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną	<p><b>Nie wydano rekomendacji</b></p> <p>Autorzy rekomendacji wskazali, iż <b>nie udowodniono dodatkowej korzyści</b> ze stosowania kwasu bempediowego w porównaniu do alternatywnych terapii we wskazaniach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dorośli z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią, u których nie wyczerpano jeszcze możliwości leczenia i diety mających na celu zmniejszenie stężenia lipidów, (komparator: maksymalna tolerowana terapia lekowa z uwzględnieniem statyn, inhibitorów wchłaniania cholesterolu i żywic jonowymiennych);</li> <li>2. Dorośli z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią, którzy wyczerpali już dostępne opcje farmakologiczne i dietetyczne (z wyjątkiem ewolokumabu) mające na celu zmniejszenie stężenia lipidów, (komparator: ewolokumab, jeśli to konieczne, z towarzyszącą terapią hipolipemizującą)</li> </ol> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>G-BA wziął pod uwagę bardzo ograniczone dostępne dotychczas dane, nie stwierdzając żadnych dodatkowych korzyści ze stosowania kwasu bempediowego. Odpowiednich wyników badań należy spodziewać się nie wcześniej niż w 2023 r., po zakończeniu badania CLEAR Outcomes. Wg G-BA należy poczekać na wyniki tego badania i przeprowadzić, ponowną ocenę spodziewanych korzyści ze stosowania kwasu bempediowego.</p>
SMC 2021 (Szkocja)	Dorośli z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią, jako uzupełnienie diety	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Produkt leczniczy Nilemdo został zaakceptowany do stosowania w Szkocji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu ze statynami lub statynami z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie są w stanie osiągnąć docelowego poziomu LDL-C przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny,</li> <li>• w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie tolerują statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dowody skuteczności leku pochodzą z dwóch badań klinicznych III fazy (CLEAR Serenity and CLEAR Tranquility) z udziałem pacjentów nietolerujących statyn. W obu badaniach odnotowano efekt leczenia po 12 tygodniach w postaci redukcji względnej LDL-C (redukcji procentowej w porównaniu z wartością wyjściową), a nie redukcji bezwzględnej, co EMA uznaje za akceptowalne podejście. Wynik zmniejszenia stężenia LDL-C po 24. tygodniach wskazuje, że efekt leczenia utrzymuje się, choć może nieznacznie się zmniejszyć. SMC nie uznała za zasadne włączenie do oceny dowodów z 2 dodatkowych badań przedstawionych przez wnioskodawcę (CLEAR Harmony i CLEAR Wisdom).</p> <p>Niepublikowane wyniki (analiz post hoc z badania CLEAR Serenity) podgrup pacjentów przyjmujących dodatkowo ezetymib sugerują, że zmniejszenie stężenia LDL-C w porównaniu z placebo było mniejsze u pacjentów otrzymujących również ezetymib niż w przypadku braku takiego leczenia. Jednakże niewie ka liczba pacjentów i charakter post hoc analiz oznaczają, że wyniki te należy interpretować z ostrożnością. W badaniu CLEAR Tranquility, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali dodatkowo ezetymib, wpływ leczenia na redukcję LDL-C był większy niż w przypadku kwasu bempediowego bez ezetym bu.</p>
NCPE 2021 (Irlandia)	Dorośli z hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>NCPE nie rekomenduje uwzględnienia kwasu bempediowego w monoterapii ani w skojarzeniu z ezetymibem na liście leków refundowanych, dopóki nie zostanie zapewniona odpowiednia efektywność kosztowa leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W uzasadnieniu wskazano na szereg ograniczeń dotyczących przedstawionych dowodów naukowych, takich jak: brak badań bezpośrednio porównujących lek z komparatorami stosowanymi obecnie w praktyce klinicznej, brak wpływu na pierwszorzędowe punkty końcowe (zdarzenia sercowo-naczyniowe), krótki okres obserwacji badań i nieduża populacja niektórych kohort. Dodatkowo użyteczność kosztową leku oceniono jako niepewną.</p>

Skroty: LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9

## 8. Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że w ocenianym wskazaniu, tj. choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym, zalecane jest stosowanie leków obniżających poziom cholesterolu LDL. Jako leki pierwszego rzutu rekomendowane są statyny, a w przypadku ich nietolerancji lub nieskuteczności zalecane jest stosowanie:

- ezetymibu, w skojarzeniu ze statynami lub w monoterapii w przypadku nietolerancji statyn;
- inhibitorów PCSK9 (ewolokumabu lub alirokumabu), w skojarzeniu ze statynami i/lub ezetymibem;
- inklisiranu.

Również w opinii prof. J. Drożdża, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii, aktualnie stosowanymi technologiami (oprócz diety) w ocenianym wskazaniu są: statyny ew. z dodatkiem ezetymibu, inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab) oraz inklisiran.

Wszystkie wymienione wyżej leki są obecnie refundowane w Polsce (wg Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r., Dz. U. z 2023 r., poz.73):

- w ramach refundacji aptecznej w grupie limitowej „48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego”, z 30% odpłatnością:
  - ezetymib w monoterapii we wskazaniu: „Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej”, (produkty lecznicze: Esetin, Etibax, Ezechron, Ezen, Ezetimibe Genoptim, Ezoleta, Ezolip, Lipegis);
  - ezetymib w skojarzeniu z atorwastatyna we wskazaniu: „Leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane w takich samych dawkach”, (produkty lecznicze: Mizetam, Tulip Combo);
  - ezetymib w skojarzeniu z rosuwastatyna, we wskazaniu: „Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii”, (produkty lecznicze: Coroswera, Ezechron Duo, Suardio Plus) oraz we wskazaniu: „Leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii” (produkt leczniczy: Rozesta);
- w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”
  - u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz u dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego: ewolokumab (Repatha), alirokumab (Praluent), inklisiran (Leqvio).

Dodatkowo w ramach programu lekowego B.101 refundowany jest lomitapid (Lojuxta), który jednak wg zapisów PL może być stosowany jedynie u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, a w ramach refundacji aptecznej w grupie limitowej „47.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - fibraty” refundowany jest:

- ciprofibrat (Lipanor),
- fenofibrat (Biofibrat, Apo-Feno, Fenardin, Grofibrat, Lipanthyl i Lipanthyl Supra);

Zarejestrowane wskazanie leku Nilemdo (wg ChPL Nilemdo) ogranicza stosowanie kwasu bempediowego do dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) albo dyslipidemią mieszaną, u których nie osiągnięto docelowego obniżenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, którzy nie tolerują statyny lub u których istnieją przeciwwskazania do jej stosowania.

Wobec powyższego jako komparatory dla kwasu bempediowego przyjęto ezetemib (w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami), ewolokumab, alirokumab oraz inklisiran.

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 3.09.2023 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy**

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z miażdżycą	-
<b>Interwencja</b>	Kwas bempediowy	-
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono	-
<b>Punkty końcowe</b>	Nie określano	-
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne	-
<b>Inne</b>	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski. Badanie dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

W wyniku wykonanego przeglądu do opracowania zdecydowano się włączyć dwa najaktualniejsze przeglądy systematyczne z metaanalizą:

- Burnet 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA), mający na celu porównanie względnej skuteczności inkłisiranu, ewolokumabu, alirokumabu, kwasu bempediowego oraz ezetemibu u pacjentów z hipercholesterolemią, w tym chorobą układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD), heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (HeFH) i/lub wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym (CV), u których stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) nie jest wystarczająco kontrolowane przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn;
- Lin 2022 - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu bempediowego u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;

oraz badanie RCT, którego wyniki opublikowano po dacie przeglądu dowodu naukowych zawartych w powyższych publikacjach, tj.

- CLEAR Outcomes (Nissen 2023) – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kwasu bempediowego w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z chorobą wieńcową lub równoważnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, kwalifikujących się do terapii statynami, lecz albo nie tolerujący statyn, albo nie chcący ich przyjmować.

Skróconą charakterystykę badania CLEAR Outcomes przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Główne punkty końcowe
<b>CLEAR Outcomes Nissen 2023</b>	<p>Badanie randomizowane III fazy, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene,</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 40,6 mies.;</p> <p><u>Interwencja:</u> kwas bempediowy (BA), tabletki 180 mg 1 x dziennie; Placebo;</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> grupa BA - 6992 grupa PLC - 6978 w tym: Pacjenci objęci <b>pierwotną prewencją</b> (z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym): grupa BA - 2100 (30%) grupa PLC - 2106 (30,2%) Pacjenci objęci <b>wtórą prewencją</b> (z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z chorobą wieńcową, chorobą miażdżycową naczyń mózgowych czy chorobą tętnic obwodowych): grupa BA - 4892 (70%) grupa PLC - 4872 (69,8%)</p> <p>Średni wiek pacjentów: grupa BA - 65,5 (+/- 9,1)lat grupa PLC - 65,5 (+/- 8,9) lat</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci od 18 do 85 lat (mężczyźni oraz kobiety niebędące w ciąży i niekarmiące piersią) ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym tj. spełniający którekolwiek z 2 kryteriów: przebyte zdarzenie sercowo-naczyniowe (pacjenci objęci profilaktyką wtórą) lub cechy kliniczne, które stawiają ich w grupie wysokiego ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego (pacjenci objęci profilaktyką pierwotną);</li> <li>Pacjenci z LDL-C na czczo <math>\geq 100</math> mg/dl (2,6 mmol/l) w 5. tygodniu (wizyta S1) pomimo przyjmowania terapii hipolipemizujących;</li> <li>Pacjenci z nietolerancją statyn lub którzy nie chcą stosować statyn (od pacjentów wymagano pisemnego potwierdzenia nietolerancji statyn oraz świadomości korzyści wynikających ze stosowania statyn w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu, a także potwierdzenia, że wielu pacjentów, którzy nie mogą otrzymać podanej statyny, może otrzymać inną statynę lub inną ich dawkę). Do badania włączano pacjentów, którzy otrzymywali bardzo małą dzienną dawkę statyn bez niedopuszczalnych działań niepożądanych.</li> <li>Zezwalano na inne terapie hipolipemizujące, takie jak ezetymib, niacyna, żywice kwasów żółciowych, f braty lub inhibitory PCSK9, podawane w monoterapii lub w skojarzeniach;</li> <li>Kobiety w wieku rozrodczym musiały wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji w trakcie badania;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom TG na czczo <math>&gt; 500</math> mg/dl (5,6 mmol/l) lub poziom HbA1C <math>\geq 10\%</math> w 5. tygodniu (wizyta S1);</li> <li>Choroba lub dysfunkcja wątroby, nerek lub glomerulopatia zdefiniowana jako zespół nerczycowy (eGFR; <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w 5. tygodniu (wizyta S1));</li> <li>Niedawno przebyte (w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie) ostre zdarzenia sercowo-naczyniowe; niedawna (w ciągu 90 dni od badania przesiewowego) niestabilna lub objawowa arytmia serca;</li> <li>Wszczepiony rozrusznik serca lub automatyczny wszczepialny kardiowerter, o ile badacz nie uzna, że stan pacjenta jest stabilny przez ponad 90 dni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>Niewydolność serca klasy IV wg New York Heart Association (NYHA);</li> <li>Niekontrolowane nadciśnienie, (definiowane jako średnie skurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej (SBP) <math>\geq 180</math> mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) <math>\geq 110</math> mmHg) lub niekontrolowana niedoczynność tarczycy;</li> <li>Planowana rewaskularyzacja wieńcowa;</li> <li>Schorzenia lub procedury żołądkowo-jelitowe, które mogą wpływać na wchłanianie leku;</li> <li>Zaburzenia hematologiczne, krzepnięcia lub poziom hemoglobiny (Hgb) <math>&lt; 10</math> g/dl w 5.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>złożony punkt końcowy MACE-4 (major adverse cardiovascular events) dotyczący poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, definiowany jako zbiór 4 poważnych niepożądanych zdarzeń kardiologicznych (MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru niezakończony zgonem i rewaskularyzacji wieńcowa;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>złożony punkt końcowy MACE-3 (major adverse cardiovascular events) dotyczący poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru niezakończony zgonem lub zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem;</li> <li>śmiertelny lub niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego;</li> <li>rewaskularyzacja wieńcowa;</li> <li>udar śmiertelny lub niezakończony zgonem;</li> <li>śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>śmierć z jakiegokolwiek przyczyny</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Główne punkty końcowe
		tygodniu (wizyta S1); <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktywny nowotwór złośliwy, w tym wymagający operacji, chemioterapii i/lub radioterapii w ciągu ostatnich 5 lat. Dopuszczalny rak podstawnkomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry bez przerzutów oraz rak szyjki macicy in situ;</li> <li>Transfuzja krwi z dowolnego powodu w ciągu 30 dni przed randomizacją;</li> <li>Stosowanie jakichkolwiek leków eksperymentalnych lub badawczych w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym lub udział w innym badaniu klinicznym III fazy dotyczącym kwasu bempediowego;</li> <li>Stosowanie lub plan rozpoczęcia w trakcie badania zabronionych terapii/suplementów: mipomersenu, lomitapidu, terapii aferezą, lub czerwonym ryżem drożdżowym, Inne leki lub suplementy regulujące poziom lipidów muszą być ustabilizowane co najmniej 4 tygodnie przed, a inhibitory PCSK9 na 12 tygodni przed wizytą S1.</li> </ul>	

## 9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

#### Skuteczność - badanie CLEAR Outcomes (Nissen 2023)

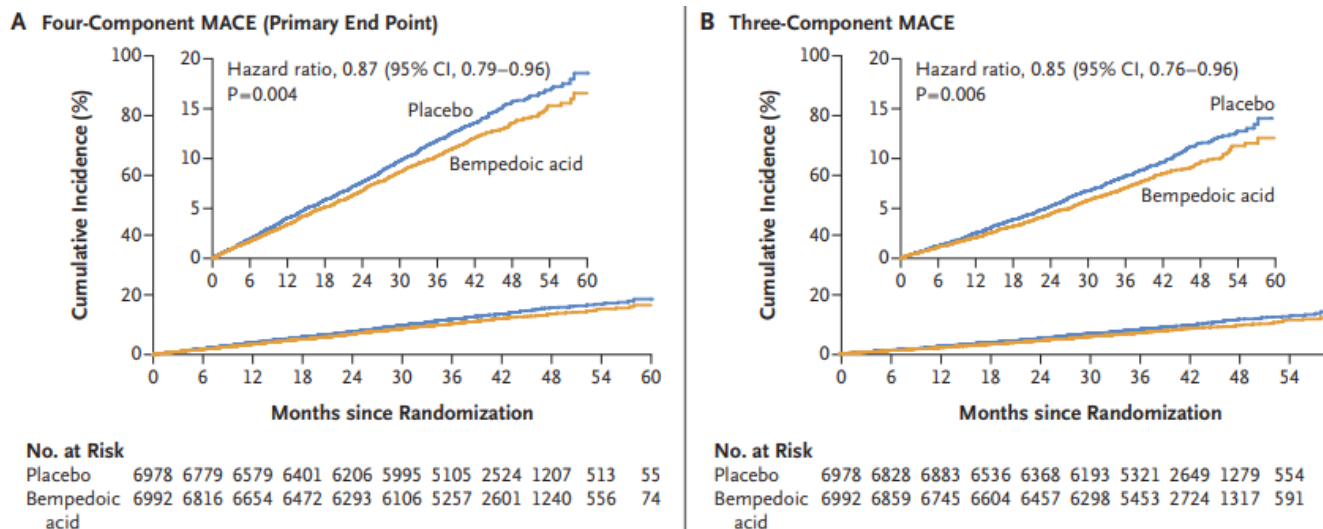
Wyniki badania przedstawiono dla łącznej populacji ITT (z intencją leczenia). Tam gdzie było to możliwe przedstawiono również wyniki dla subpopulacji chorych objętych prewencją wtórną (pacjenci z chorobą wieńcową, chorobą miażdżycową naczyń mózgowych czy chorobą tętnic obwodowych). Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności (badanie CLEAR Outcomes, populacja ITT)

Punkt końcowy	Kwas bempediowy n (%)	Placebo n (%)	HR (95%CI)	wartość p
MACE-4	<b>819 (11,7)</b>	<b>927 (13,3)</b>	<b>0,87 (0,79 to 0,96)</b>	<b>0,004</b>
MACE-3	<b>575 (8,2)</b>	<b>663 (9,5)</b>	<b>0,85 (0,76 to 0,96)</b>	<b>0,006</b>
Zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem	<b>261 (3,7)</b>	<b>334 (4,8)</b>	<b>0,77 (0,66 to 0,91)</b>	<b>0,002</b>
Rewaskularyzacja wieńcowa	<b>435 (6,2)</b>	<b>529 (7,6)</b>	<b>0,81 (0,72 to 0,92)</b>	<b>0,001</b>
Udar śmiertelny lub niezakończony śmiercią	135 (1,9)	158 (2,3)	0,85 (0,67 to 1,07)	0,16
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	269 (3,8)	257 (3,7)	1,04 (0,88 to 1,24)	bd
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	434 (6,2)	420 (6,0)	1,03 (0,90 to 1,18)	bd

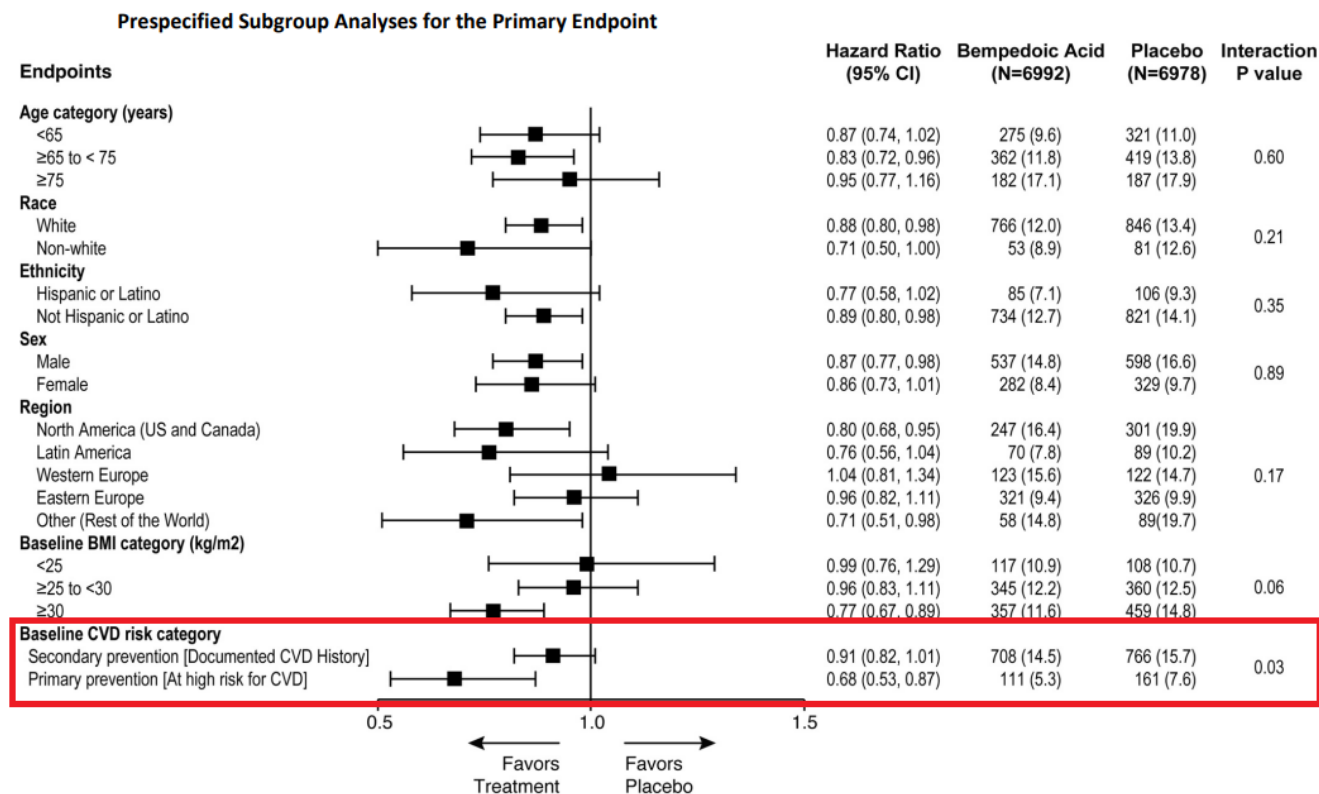
Skróty: MACE-4 - czterokładkowy punkt końcowy dotyczący poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE, ang. major adverse cardiac events), obejmuje zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar niezakończony zgonem oraz rewaskularyzację wieńcową, MACE-3 - trzyskładnikowy punkt końcowy dotyczący poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE), obejmuje zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar niezakończony zgonem

Wśród pacjentów leczonych kwasem bempediowym w badaniu CLEAR Outcomes w porównaniu do pacjentów stosujących placebo odnotowano IS mniejszą liczbę zdarzeń wchodzących w skład MACE-4 (główny punkt końcowy) i także MACE-3, zawału mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem oraz rewaskularyzacji wieńcowej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych: liczba udarów zakończonych lub niezakończonych śmiercią, liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny.



Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności (główne punkty końcowe, badanie CLEAR Outcomes)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki dla głównego punktu końcowego (MACE-4) w podziale na poszczególne grupy pacjentów. Wyniki wskazują, że w zakresie tego punktu końcowego istotny statystycznie efekt kwasu bempediowego w porównywaniu z placebo występuje jedynie w przypadku pacjentów objętych pierwotną prewencją (HR=0,68), natomiast w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (prewencja wtórna) nie uzyskano istotności statystycznej (HR=0,91).



Rysunek 2. Wyniki analizy skuteczności (subpopulacje w badaniu CLEAR Outcomes)

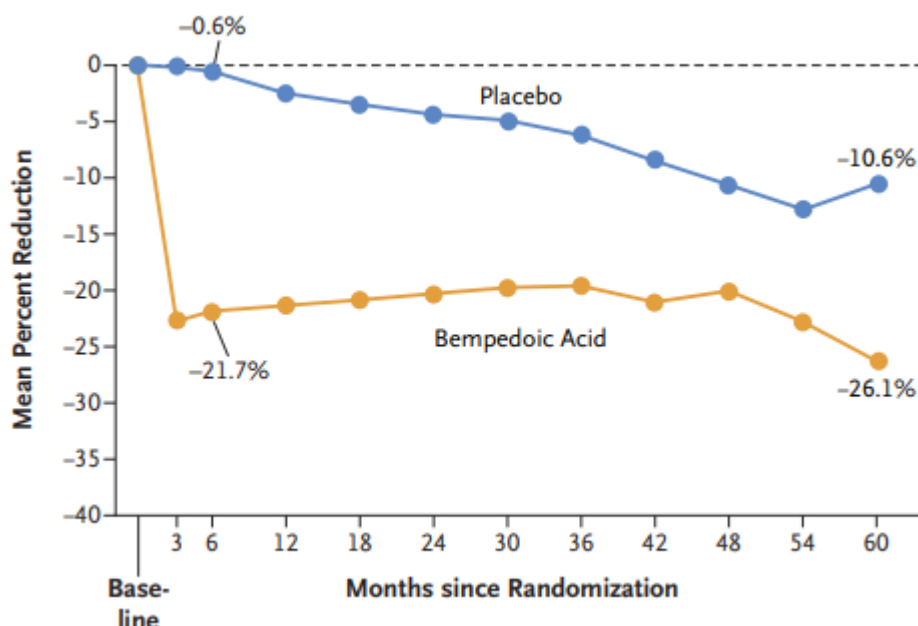
**Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności - poziom LDL-C, CRP (badanie CLEAR Outcomes, populacja ITT)**

Punkt końcowy	Kwas bempediowy (95%CI)	Placebo (95%CI)	MD (95%CI)	wartość p
Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-C po 6 miesiącach leczenia	-21,1 (-21,6 to -20,5)	-0,8 (-1,4 to -0,2)	-20,3 (-21,1 to -19,5)	bd
Mediana procentowej zmiany poziomu CRP o wysokiej czułości po 6 miesiącach	-22,2 (-23,5 to -20,8)	2,4 (0,0 to 4,2)	-21,6 (-23,7 to -19,6)	bd
Średnia zmiana procentowa poziomu hemoglobiny glikowanej po 12 miesiącach u pacjentów z niedokładnie kontrolowaną cukrzycą typu 2	-0,04 (-0,12 to 0,03)	-0,01 (-0,09 to 0,06)	-0,03 (-0,14 to 0,08)	bd

W badaniu CLEAR Outcomes średni poziom cholesterolu LDL po 6 miesiącach leczenia kwasem bempediowym wyniósł 107,0 mg/dl (2,77 mmol/L) w porównaniu ze 136,0 mg/dl (3,52 mmol/L) w przypadku placebo. Zaobserwowana różnica w procentach redukcji wyniosła 20,3 % na korzyść kwasu bempediowego. Również w przypadku różnicy median procentowej zmiany poziomu CRP wykazano wyniki na korzyść ocenianej technologii. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w przypadku średniej zmiany procentowej poziomu hemoglobiny glikowanej po 12 miesiącach u pacjentów z niedokładnie kontrolowaną cukrzycą typu 2.

Na poniższym wykresie przedstawiono redukcję poziomu LDL-C w czasie trwania badania.

### A LDL Cholesterol Level



**Rysunek 3. Wyniki analizy skuteczności (badanie CLEAR Outcomes)**

### Bezpieczeństwo - badanie CLEAR Outcomes (Nissen 2023, prezentacja Nissen 2023)

W badaniu odnotowano istotnie statystycznie częstsze (2,2-krotnie) występowanie udarów krwotocznych w grupie leczonej kwasem bempediowym w porównaniu do grupy placebo. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania schematu badania nie różniła się znacząco pomiędzy grupą kwasu bempediowego i grupą placebo (nie przedstawiono informacji dotyczącej istotności statystycznej prezentowanych wyników). Częstość występowania określonych przez badacza zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu była porównywalna w obu grupach badania, z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych (4,5% w grupie kwasu bempediowego w porównaniu z 3,0% w grupie placebo) i zdarzeń nerkowych (11,5% w grupie kwasu bempediowego vs. 8,6% w grupie placebo).

Podwyższenie poziomu aminotransferazy wątrobowej ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy prawidłowego zakresu występowało częściej w grupie kwasu bempediowego niż w grupie placebo, a średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych poziomów kreatyniny i kwasu moczowego były większe u pacjentów leczonych kwasem bempediowym. Częstość występowania hiperurykemii również była większa w grupie kwasu bempediowego niż

w grupie placebo (10,9% w porównaniu z 5,6%), podobnie jak częstość występowania dny moczanowej (3,1% w porównaniu z 2,1%) i kamicy żółciowej (2,2% w porównaniu z 1,2%).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9. Wyniki analizy bezpieczeństwa (badanie CLEAR Outcomes)**

Zdarzenie niepożądane	Kwas bempediowy (N=7001) n (%)	Placebo (N=6964) n (%)
Każde zdarzenie niepożądane, które rozpoczęło się lub nasiliło po pierwszej dawce leku	6040 (86,3)	5919 (85,0)
Poważne zdarzenie niepożądane, które rozpoczęło się lub nasiliło po pierwszej dawce leku	1767 (25,2)	1733 (24,9)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania badania	759 (10,8)	722 (10,4)
<b>Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu</b>		
Bóle mięśni	393 (5,6)	471 (6,8)
Przerwanie badania z powodu bólu mięśni	124 (1,8)	129 (1,9)
Cukrzyca u pacjentów bez cukrzycy na początku badania	621/3856 (16,1)	640/3740 (17,1)
Cukrzyca u pacjentów z cukrzycą na początku badania	569/2918 (19,5)	586/2877 (20,4)
Cukrzyca u pacjentów z normoglikemią na początku badania	52/938 (5,5)	54/863 (6,3)
Pogarszająca się hiperglikemia	713/3145 (22,7)	746/3224 (23,1)
Hipoglikemia	304 (4,3)	267 (3,8)
Kwasica metaboliczna	13 (0,2)	11 (0,2)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	317 (4,5)	209 (3,0)
Zaburzenia czynności nerek	802 (11,5)	599 (8,6)
Zaburzenia neurokognitywne	58 (0,8)	69 (1,0)
Migotanie przedsionków	229 (3,3)	246 (3,5)
Potwierdzone zerwanie ścięgna	86 (1,2)	66 (0,9)
Tendinopatie	118 (1,7)	128 (1,8)
Stany nowotworowe	321 (4,6)	341 (4,9)

## PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

### Lin 2022

Przeгляд systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu bempediowego u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Systematyczny przegląd baz danych (MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Google Scholar, Embase, ClinicalTrials.gov, Clinical Trial Results and the American College of Cardiology) wykonano w listopadzie 2021 r.

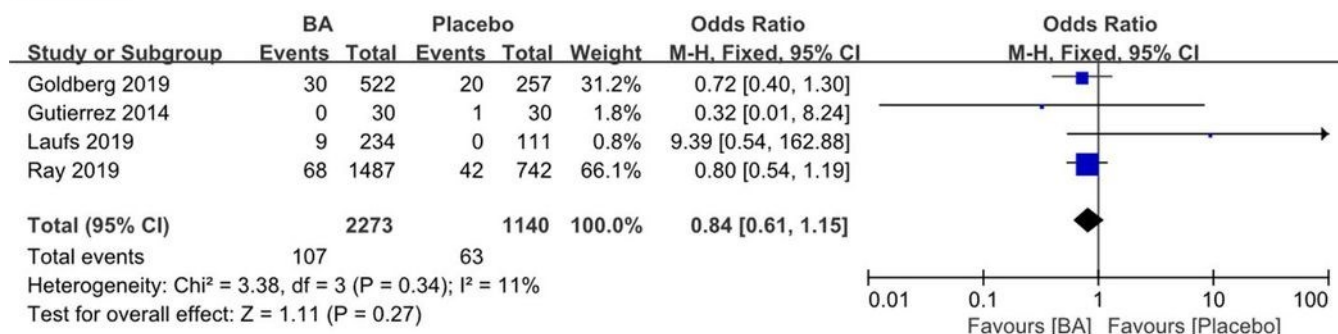
W wyniku przeglądu odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych, obejmujących łącznie 3956 pacjentów, z okresem obserwacji do 52 tygodni, w których przedstawiono następujące porównania:

- kwas bempediowy (180 mg/dzień) vs placebo: CLEAR Harmony (Ray 2019), CLEAR Wisdom (Goldberg 2019), CLEAR Serenity (Laufs 2019),
- kwas bempediowy (80/120 mg/dzień) vs placebo: Gutierrez 2014 (badanie dotyczące pacjentów z cukrzycą typu 2)
- kwas bempediowy+ezetemib vs placebo+ezetemib: CLEAR Tranquility (Ballantyne 2018)

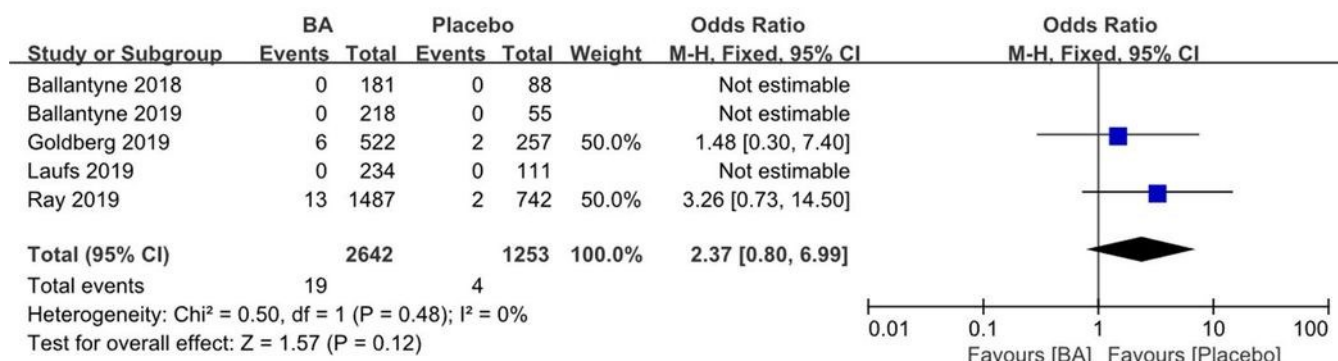
- kwas bempediowy+ezetemib vs kwas bempediowy (180 mg/dzień) vs ezetynib vs placebo: Ballantyne 2019

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla porównania kwas bempediowy vs placebo w zakresie złożonego punktu końcowego MACE (major adverse cardiovascular events) dotyczącego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (OR 0,84; 95%CI: 0,61; 1,15), zgonów z jakiegokolwiek powodu (OR 2,37; 95%CI: 0,80; 6,99) oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR 1,66; 95%CI: 0,45; 6,04). Różnice w zakresie częstości występowania zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem były na granicy istotności statystycznej (OR 0,57; 95%CI 0,32; 1,00). Zaobserwowano statystycznie niższe ryzyko wystąpienia nowo rozpoznanej cukrzycy lub pogorszenia się objawów cukrzycy już występującej (OR 0,68; 95%CI 0,49; 0,94), natomiast wyższe ryzyko wystąpienia dny moczanowej (OR 3,29; 95%CI: 1,28; 8,46), zaburzeń mięśniowych (OR 2,60; 95%CI: 1,15 to 5,91) i pogorszenia czynności nerek (OR 4,24; 95%CI 0,98; 18,39).

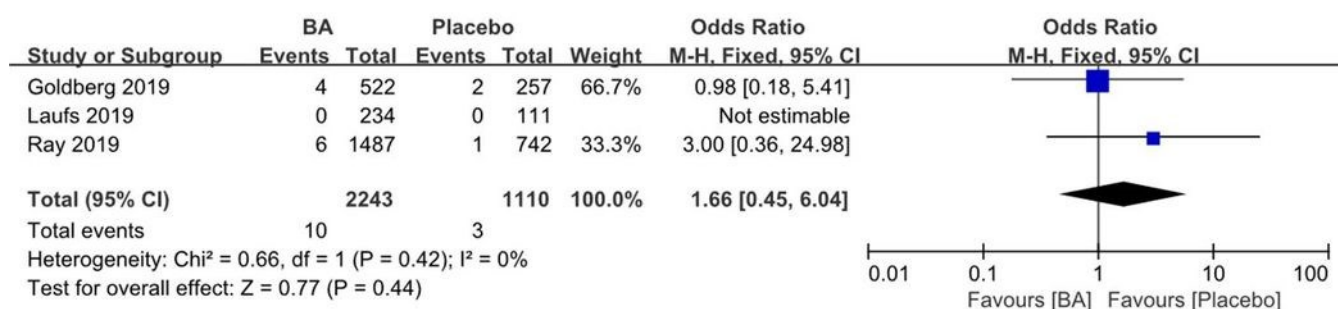
**A) MACE**



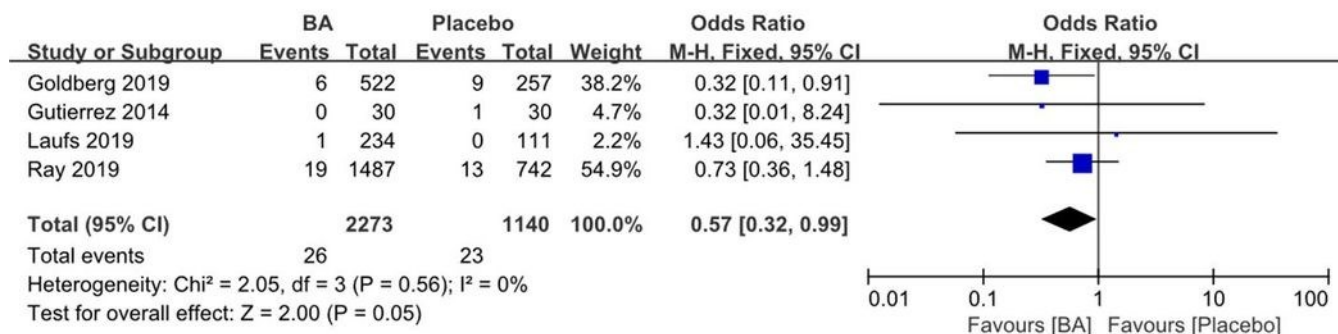
**B) All-cause mortality**



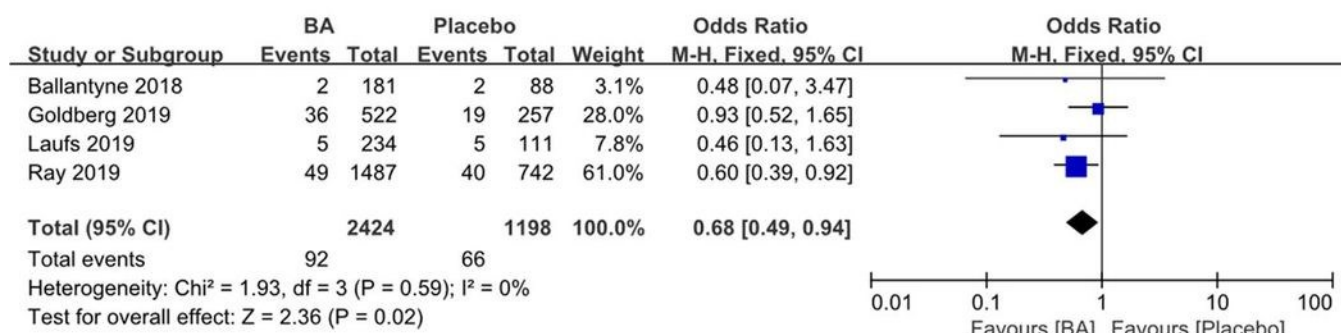
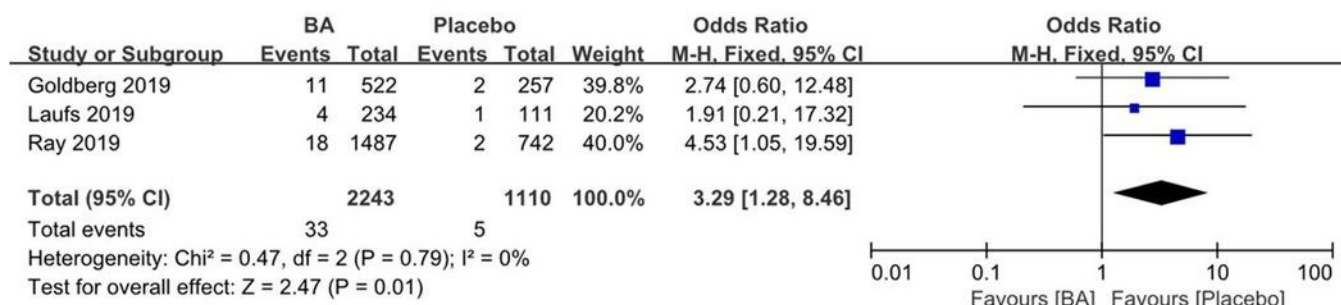
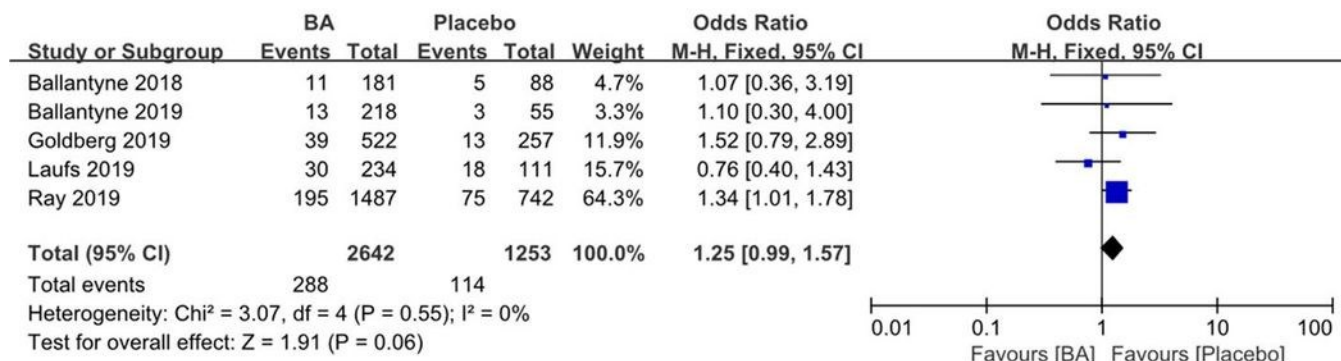
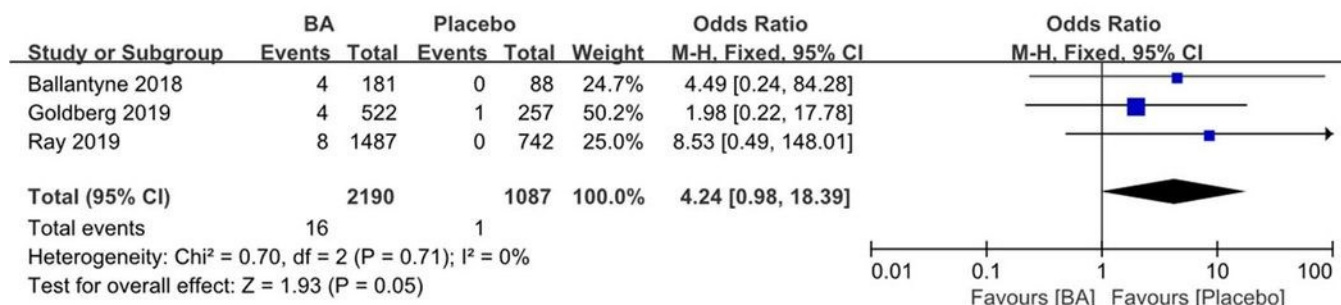
**C) Cardiovascular mortality**



**D) Nonfatal myocardial infarction**



**Rysunek 4. Wyniki metaanalizy dla porównania kwas bempediowy vs placebo – cz. 1 (wg Lin 2022)**

**A) New-onset or worsening of diabetes mellitus****B) Gout****C) Muscular disorders****D) Decrease in GFR****Rysunek 5. Wyniki metaanalizy dla porównania kwas bempediowy vs placebo – cz. 2 (wg Lin 2022)**



## Burnett 2022

Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem było oszacowanie względnej skuteczności inklisiranu, ewolokumabu, alirokumabu, kwasu bempediowego oraz ezetemibu u pacjentów z hipercholesterolemią, w tym chorobą układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD), heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (HeFH) i/lub wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym (CV), u których stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) nie jest wystarczająco kontrolowane przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn. Systematyczny przegląd danych (MEDLINE, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Web of Science) wykonano w lutym 2021 r. Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych.

W wyniku przeglądu odnaleziono 23 randomizowane badania kliniczne, z czego do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej w zakresie LDL-C wykorzystano dane dotyczące następujących porównań pochodzące z 15 badań:

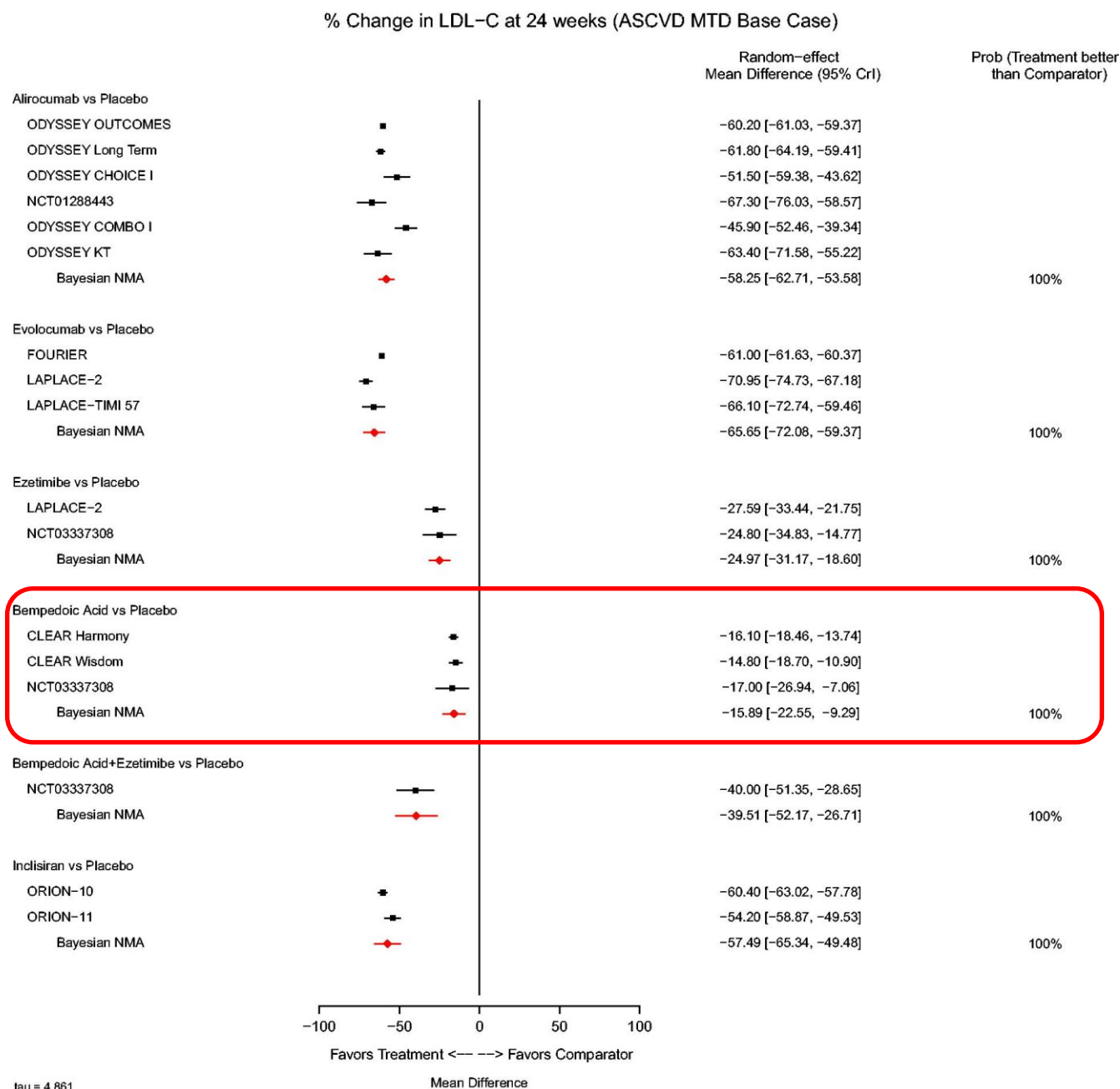
- alirokumab vs placebo: ODYSSEY OUTCOMES (N=18 924), ODYSSEY Long Term (N=2 341), ODYSSEY CHOICE I (N=547), NCT01288443 (N=92), ODYSSEY COMBO I (N=316), ODYSSEY KT (N=199),
- ewolokumab vs placebo: FOURIER (N=27 564), LAPLACE-2 (N=1 899), LAPLACE-TIMI 57 (N=315);
- ezetemib vs placebo: LAPLACE-2 (N=1 899), NCT03337308 (N=301)<sup>5</sup>;
- kwas bempediowy vs placebo: CLEAR Harmony (N=2 230), CLEAR Wisdom (N=779), NCT03337308 (N=301);
- kwas bempediowy+ezetemib vs placebo: NCT03337308 (N=301);
- inklisiran vs placebo: ORION-10 (N=1561), ORION-11 (N=1617), ORION-1 (N=123).

Większość włączonych badań oceniała procentowe zmiany stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) dla 24 tygodni obserwacji, z wyjątkiem badań dotyczących ewolokumabu – okres obserwacji 12 tygodni i badań dotyczących inklisiranu – okres obserwacji 150 dni (21,4 tygodnia).

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazały, że inklisiran, ewolokumab i alirokumab są skuteczniejsze względem placebo, kwasu bempediowego oraz ezetemibu w zakresie redukcji poziomu cholesterolu LDL. Skuteczność inklisiranu była porównywalna do skuteczności alirokumabu (średnia różnica: 0,78% [95% CrI: -8,35, 9,88]) i ewolokumabu (8,16% [95% CrI: -1,82, 18,49]).

Szczegółowe wyniki przedstawia Rysunek 6.

<sup>5</sup> Badanie NCT03337308 było badaniem wieloramiennym, w którym skuteczność preparatu złożonego kwas bempediowy+ezetemib porównano względem placebo, ezetemibu oraz względem kwasu bempediowego



Rysunek 6. Zmiana LDL-C (%) po 24 tygodniach – wyniki metaanalizy sieciowej (wg Burnett 2022)

## 9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

### ChPL Nilemdo

Profil bezpieczeństwa kwasu bempediowego został przebadany w 4 badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną<sup>6</sup> (N = 3621) z udziałem pacjentów z hipercholesterolemią otrzymujących maksymalną tolerowaną dawkę statyny (dwa badania; n = 3008) oraz pacjentów otrzymujących niską dawkę statyny bądź nieotrzymujących jej wcale (dwa badania; n = 613). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi kwasu bempediowego w trakcie kluczowych badań były hiperurykemia (3,8%), ból kończyn (3,1%) i niedokrwistość (2,5%). Leczenie na skutek kurczów mięśni (0,7% vs. 0,3%), biegunki (0,5% vs. < 0,1%), bólu kończyn

<sup>6</sup> W ChPL Nilemdo (aktualizacja 08.04.2022 r.) podano wyniki 4 badań RCT o nr: 1002-047, 1002-040, 1002-048, 1002-046. Nie uwzględniono wyników badania CLEAR Outcomes.

(0,4% vs. 0%) i nudności (0,3% vs. 0,2%) częściej przerywali pacjenci stosujący kwas bempediowy niż placebo, choć różnice między grupami kwasu bempediowego i placebo nie były istotne.

**Tabela 10. Działania niepożądane po podaniu kwasu bempediowego wg ChPL Nilemdo**

Częste (≥1/100 do 1<10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedokrwistość</li> <li>• Dna moczanowa</li> <li>• Hiperurykemia (odnosi się do hiperurykemii i zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi)</li> <li>• Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej</li> <li>• Ból kończyn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmniejszenie stężenia hemoglobiny</li> <li>• Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej</li> <li>• Podwyższone wartości wyników badań czynnościowych wątroby</li> <li>• Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi</li> <li>• Zwiększenie stężenia mocznika we krwi</li> <li>• Zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego</li> </ul>

### 9.3. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem odnalezionych dowodów naukowych jest brak badań bezpośrednio porównujących kwas bempediowy z wybranymi aktywnymi komparatorami. W metaanalizie sieciowej Burnet 2022 przedstawiono porównanie względnej skuteczności inklisiranu, ewolokumabu, alirokumabu, kwasu bempediowego oraz ezetemibu u pacjentów z hipercholesterolemią, w tym chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD), heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (HeFH) i/lub wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (CV), u których stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) nie jest wystarczająco kontrolowane przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn, jednakże porównanie to dotyczyło jedynie zastępczego punktu końcowego, jakim jest poziom cholesterolu LDL. Ponadto autorzy publikacji wskazali na ograniczenia wynikające z heterogeniczności odnalezionych badań.

Ponadto zarówno metaanaliza Burnet 2022 jak i metaanaliza Lin 2022, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu bempediowego u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, nie obejmowały wyników badania CLEAR Outcomes, opublikowanych w 2023 r.

Ograniczeniem badania CLEAR Outcomes było włączanie jedynie pacjentów, którzy zgłosili, że nie mogą lub nie chcą przyjmować statyn, co skutkowało wysokim średnim poziomem cholesterolu LDL na początku badania (do badania włączono pacjentów z udokumentowaną nietolerancją statyn). Jak zauważył prof. J. Drożdż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii, „przyjęte kryteria nietolerancji statyn w badaniu CLEAR Outcomes Trial są niezgodne z kryteriami przyjętymi we wszystkich towarzystwach wymienionych w rozporządzeniu Min. Zd. dotyczącymi programu B.101. dodatkowo poszerzając populację docelową o trudną do oszacowania podgrupę spełniającą kryterium: „bądź bra.k woli spróbowania drugiej statyny”.” Autorzy badania przyznali również, iż pandemia spowodowała trudności w zakresie pełnej obserwacji badania (aczkolwiek pełne dane dostępne były u 95,3% pacjentów, a status życiowy określono u 99,4%).

Ponadto w zakresie głównego punktu końcowego, tj. komponentu MACE-4, istotna statystycznie przewaga kwasu bempediowego wystąpiła jedynie w grupie pacjentów z pierwotną prewencją, natomiast wśród pacjentów z prewencją wtórną (a więc z chorobą wieńcową, chorobą miażdżycową naczyń mózgowych czy chorobą tętnic obwodowych) różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

## 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.1297.2023.1.AB z dnia 07.07.2023 r.) w 2022 r. wydano jedną zgodę na refundację 7 opakowań po 28 tabletek produktu leczniczego Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg.

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

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosiłby płatnik publiczny za każde opakowanie produktu Nilemdo zrefundowane w procedurze importu docelowego. Przy uwzględnieniu zawartości opakowania oraz dawkowania określonego w oparciu o ChPL (180 mg dziennie) jedno opakowanie produktu leczniczego wystarczy na 28 dni terapii.

Koszt jednego opakowania leku Nilemdo (28 tabletek) z perspektywy płatnika wynosi ok. 386,56 zł.

Wszystkie kwoty przytoczone poniżej są kwotami brutto.

Tabela 11. Koszt jednego opakowania produktu Nilemdo

	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
<b>Nilemdo, tabl. powlekane 180 mg, 28 tabl.</b>	368,06 *	389,76	ryczałt	3,20	386,56
<b>Źródło</b>	Ministerstwo Zdrowia (www.medipreis.de, dostęp 31.08.2023 r.)	Obliczenia na podstawie ustawy o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

\* 82,37 €, cena wg średniego kursu euro NBP wynoszącego 4,4684 zł w dn. 31.08.2023 r. (w zleceniu MZ podano koszt 1 opakowania 369,02 zł wg ceny z dn. 07.07.2023 r.)

CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności

W kolejnej tabeli przedstawiono porównanie szacunkowych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na terapię dla 1 pacjenta: kwasem bempediowym (leku Nilemdo w ramach importu docelowego), ezetymibem oraz lekami podawanymi podskórnie w ramach PL B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)” (ewolokumabem, alirokumabem oraz inklisiranem). Ze względu na przewlekłość ocenianego stanu chorobowego oraz długość stosowanego leczenia, w poniższych obliczeniach przedstawiono koszty rocznych terapii.

Tabela 12. Szacunkowy wpływ na budżet płatnika publicznego

Terapia	Dawka roczna	Roczny koszt dla płatnika publicznego [PLN]		Roczny koszt dla pacjenta [PLN]
		cena leku wg Obwieszczenia MZ	cena leku [redacted] (dane wg AWA Leqvio 2021)	
<b>kwas bempediowy (Nilemdo)</b>	365 tabl. x 180 mg		5 039,09*	41,71
<b>ezetymib (Etibax)</b>	365 tabl. x 10 mg		117,06**	50,19
<b>ewolokumab (Repatha)</b>	26 x 140 mg***	23 206,95	[redacted]	0
<b>alirokumab (Praluent)</b>	26 x 150 mg lub 13 x 300 mg***	24 271,26	[redacted]	0
<b>inklisiran (Leqvio)</b>	3 x 284 mg***	34 016,61	[redacted]	0

\* cena leku wg danych MZ (www.medipreis.de)

\*\* cena leku wg Obwieszczenia MZ z dn. 30 sierpnia 2023 r.

\*\*\* przyjęto dawkowanie wg PL B.101, „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)” (dla inkisiranu przyjęto 3 podania wskazane w I roku leczenia)

Koszt rocznego finansowania leku Nilemdo u jednego pacjenta w ramach procedury importu docelowego to ok. 5 tys. zł. Koszt ten jest wyższy niż szacunkowy koszt rocznej terapii refundowanym lekiem Etibax (ezetymib) oraz niższy niż roczny koszt lekami refundowanymi w ramach PL B.101 (alirokumabem, ewelokumabem czy inkisiranem). Ze względu na brak szacunków dotyczących liczby pacjentów mogących skorzystać z wnioskowanej terapii w ramach tej procedury, nie przedstawiano łącznego kosztu finansowania wnioskowanej populacji.

Wśród głównych ograniczeń należy wskazać:

- Niepewność co do czasu trwania terapii.
- Brak danych dotyczących możliwej wielkości populacji.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 07.07.2023 r., znak PLD.45340.1297.2023.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 07.07.2023 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023, poz. 826) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg

we wskazaniu: miażdżyca.

Oceniane wskazanie jest w Europie wskazaniem pozarejestracyjnym dla leku Nilemdo. Analitycy odnaleźli informację, że podmiot odpowiedzialny wystąpił do EMA o zarejestrowanie leku w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z lub z wysokim ryzykiem wystąpienia miażdżycowej choroby układu krążenia.

Natomiast lek Nexletol (nazwa leku Nilemdo stosowana w USA) jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych jako uzupełnienie diety i maksymalnie tolerowanej terapii statynami w leczeniu osób dorosłych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub rozpoznaną miażdżycową chorobą układu krążenia, wymagających dodatkowego obniżenia stężenia LDL.

### Problem zdrowotny

Miażdżyca to przewlekła choroba zapalna tętnic charakteryzująca się tworzeniem swoistych zmian w ścianie naczyń z naciekami zapalnymi, gromadzeniem lipidów i włóknieniem. Miażdżyca jest chorobą postępującą, rozwija się już we wczesnym wieku dziecięcym, a u około 50% młodych osób występują cechy miażdżycy tętnic wieńcowych. Jest często schorzeniem występującym w wielu naczyniach krwionośnych co może skutkować wieloma poważnymi problemami klinicznymi takimi jak choroba niedokrwienna lub zawał serca. W roku 2021 roku w Polsce odnotowano 15 121 zgonów z przyczyny klasyfikowanej wg kodu ICD-10: I70.9 „miażdżyca uogólniona i nieokreślona”.

Zmniejszenie stężenia LDL-C jest głównym celem terapeutycznym, który się przyczynia do zmniejszenia ryzyka ASCVD. *Zaobserwowano znaczną indywidualną zmienność odpowiedzi stężenia LDL-C na leczenie dietetyczne i farmakologiczne, co tradycyjnie uznaje się za argument na rzecz indywidualnego doboru właściwego postępowania. Wydaje się właściwe, by zmniejszać stężenie LDL-C do jak najmniejszych wartości, przynajmniej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka CV (sugeruje się, aby wraz z osiągnięciem wybranego celu terapeutycznego dążyć do zmniejszenia stężenia LDL o co najmniej 50%).*

### Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Odnaleziono łącznie 7 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w przypadku hipercholesterolemii lub dyslipidemii: 1 wytyczne polskie (PTL 2021) 1 wytyczne międzynarodowe (ILEP 2023), 2 wytyczne europejskie (ESC 2021 i ESC/EAS 2019), 2 wytyczne amerykańskie (ACC 2022 i AHA 2018), 1 wytyczne kanadyjskie (CCS 2021) i 1 wytyczne brytyjskie (NICE 2019).

W przypadku zaleceń dotyczących farmakologicznego obniżania poziomu LDL-C lekami pierwszego rzutu są statyny (najczęściej atorwastatyna i rosuwastatyna) w maksymalnej dawce tolerowanej przez chorych. W przypadku nietolerancji statyn lub nieosiągnięcia celu leczenia rekomendowane jest włączenie ezetymibu lub inhibitorów PCSK9 (ewolokumabu lub alirokumabu), a na dalszym etapie również inkisiranu. Fibraty zalecane są w przypadku hipertriglicerydemii (wysokiego poziomu triglicerydów).

Kwas bempediowy, podobnie jak inkisiran, wymieniany jest jako opcja do rozważenia dopiero na kolejnym etapie leczenia jedynie przez najnowsze wytyczne ILEP 2023, PTL 2021 i ACC 2022. Wytyczne ESC 2021 wskazują kwas bempediowy jako potencjalnie nową skuteczną terapię, jednak z rekomendacją zalecają wstrzymać się do czasu przedstawienia pełnych wyników badania CLEAR Outcomes.

W opinii prof. J. Drożdża, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii, aktualnie stosowanymi technologiami (oprócz diety) w ocenianym wskazaniu są: statyny ew. z dodatkiem ezetymibu, inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab) oraz inkisiran.

W związku z powyższym jako komparatory dla kwasu bempediowego przyjęto ezetemib (w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami), ewolokumab, alirokumab oraz inkisiran.

## Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (SMC 2021), 1 rekomendację pozytywną warunkową (ZIN 2022) i 1 rekomendację negatywną (NCPE 2021). Dodatkowo na stronie internetowej niemieckiej agencji G-BA oraz niemieckiego instytutu IQWiG odnaleziono dokumenty z 2021 roku, w których wskazano iż nie odnaleziono odpowiednich danych umożliwiających ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania kwasu bempediowego, w związku z czym nie wydano rekomendacji dla tego leku. W dokumencie GBA 2021 wskazano iż kolejną ocenę dla kwasu bempediowego należy przeprowadzić po opublikowaniu pełnych wyników badania klinicznego CLEAR Outcomes, których spodziewano się na początku 2023 roku.

W rekomendacji pozytywnej podkreślono efekt leczenia po 12 tygodniach w postaci redukcji względnej LDL-C (efekt ten utrzymywał się również po 24 miesiącach), natomiast w rekomendacji negatywnej wskazano na pewne ograniczenia dotyczące przedstawionych dowodów naukowych, takie jak: brak badań bezpośrednio porównujących lek z komparatorami stosowanymi obecnie w praktyce klinicznej, brak wpływu na pierwszorzędowe punkty końcowe (zdarzenia sercowo-naczyniowe), krótki okres obserwacji badań czy niepewność dotycząca użyteczności kosztowej leku.

## Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wykonanego przeglądu do opracowania zdecydowano się włączyć dwa najaktualniejsze przeglądy systematyczne z metaanalizą:

- Burnet 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA), mający na celu porównanie względnej skuteczności inklisiranu, ewolokumabu, alirokumabu, kwasu bempediowego oraz ezetemibu u pacjentów z hipercholesterolemią, w tym chorobą układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD), heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (HeFH) i/lub wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym (CV), u których stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) nie jest wystarczająco kontrolowane przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn;
- Lin 2022 - przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu bempediowego u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;

oraz badanie RCT, którego wyniki opublikowano po dacie przeglądu dowodu naukowych zawartych w powyższych publikacjach, tj.

- CLEAR Outcomes (Nissen 2023) – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kwasu bempediowego w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z chorobą wieńcową lub równoważnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, kwalifikujących się do terapii statynami, lecz albo nie tolerujący statyn, albo nie chcący ich przyjmować.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej Burnet 2022 wykazały, że inklisiran, ewolokumab i alirokumab są skuteczniejsze względem placebo, kwasu bempediowego oraz ezetemibu w zakresie redukcji poziomu cholesterolu LDL. Skuteczność inklisiranu była porównywalna do skuteczności alirokumabu (średnia różnica: 0,78% [95% CrI: -8,35, 9,88]) i ewolokumabu (8,16% [95% CrI: -1,82, 18,49]).

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy Lin 2022 nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla porównania kwas bempediowy vs placebo w zakresie złożonego punktu końcowego MACE (major adverse cardiovascular events) dotyczącego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (OR 0,84; 95%CI: 0,61; 1,15), zgonów z jakiegokolwiek powodu (OR 2,37; 95%CI: 0,80; 6,99) oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR 1,66; 95%CI: 0,45; 6,04). Różnice w zakresie częstości występowania zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem były na granicy istotności statystycznej (OR 0,57; 95%CI 0,32; 1,00). Zaobserwowano statystycznie niższe ryzyko wystąpienia nowo rozpoznanej cukrzycy lub pogorszenia się objawów cukrzycy już występującej (OR 0,68; 95%CI 0,49; 0,94), natomiast wyższe ryzyko wystąpienia dny moczanowej (OR 3,29; 95%CI: 1,28; 8,46), zaburzeń mięśniowych (OR 2,60; 95%CI: 1,15 to 5,91) i pogorszenia czynności nerek (OR 4,24; 95%CI: 0,98; 18,39).

Wyniki badania CLEAR Outcomes wskazują, że u pacjentów leczonych kwasem bempediowym w porównaniu do grupy placebo odnotowano IS mniejszą liczbę zdarzeń wchodzących w skład MACE-4 (główny punkt końcowy), a także MACE-3, zawału mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem oraz rewaskularyzacji wieńcowej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych: liczba udarów zakończonych lub niezakończonych śmiercią, liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Należy zwrócić uwagę, że w zakresie MACE-4, istotna statystycznie różnica na korzyść kwasu bempediowego w porównywaniu z placebo występuje jedynie w przypadku pacjentów objętych pierwotną

prewencją (HR=0,68), natomiast w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (prewencja wtórna) nie uzyskano istotności statystycznej (HR=0,91).

Zaobserwowana różnica w procentach redukcji poziom cholesterolu LDL w badaniu CLEAR Outcomes wyniosła 20,3 % na korzyść kwasu bempediowego. Również w przypadku różnicy median procentowej zmiany poziomu CRP wykazano wyniki na korzyść ocenianej technologii. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w przypadku średniej zmiany procentowej poziomu hemoglobiny glikowanej po 12 miesiącach u pacjentów z niedokładnie kontrolowaną cukrzycą typu 2.

W badaniu odnotowano istotnie statystycznie częstsze (2,2-krotnie) występowanie udarów krwotocznych w grupie leczonej kwasem bempediowym w porównaniu do grupy placebo. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania schematu badania nie różniła się znacząco pomiędzy grupą kwasu bempediowego i grupą placebo. Częstość występowania określonych przez badacza zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu była porównywalna w obu grupach badania, z wyjątkiem podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych (4,5% w grupie kwasu bempediowego w porównaniu z 3,0% w grupie placebo) i zdarzeń nerkowych (11,5% w grupie kwasu bempediowego vs. 8,6% w grupie placebo). Dodatkowo podwyższenie poziomu aminotransferazy wątrobowej ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy prawidłowego zakresu występowało częściej w grupie kwasu bempediowego niż w grupie placebo, a średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych poziomów kreatyniny i kwasu moczowego były większe u pacjentów leczonych kwasem bempediowym. Częstość występowania hiperurykემii również była większa w grupie kwasu bempediowego niż w grupie placebo (10,9% w porównaniu z 5,6%), podobnie jak częstość występowania dny moczanej (3,1% w porównaniu z 2,1%) i kamicy żółciowej (2,2% w porównaniu z 1,2%).

Głównym ograniczeniem odnalezionych dowodów naukowych jest brak badań bezpośrednio porównujących kwas bempediowy z wybranymi aktywnymi komparatorami. W metaanalizie sieciowej Burnet 2022 przedstawiono porównanie względnej skuteczności inklisiranu, ewelokumabu, alirokumabu, kwasu bempediowego oraz ezetemibu, jednakże porównanie to dotyczyło jedynie zastępczego punktu końcowego, jakim jest poziom cholesterolu LDL. Ponadto autorzy publikacji wskazali na ograniczenia wynikające z heterogeniczności odnalezionych badań.

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

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono iż koszt jednego opakowania leku Nilemdo (28 tabletek) zrefundowanego w procedurze importu docelowego z perspektywy płatnika publicznego wynosi ok. 386,56 zł. Przy uwzględnieniu zawartości opakowania oraz dawkowania określonego w oparciu o ChPL (180 mg dziennie) jedno opakowanie produktu leczniczego wystarczy na 28 dni terapii.

Obliczenia analityków wskazują, że koszt rocznego finansowania leku Nilemdo u jednego pacjenta w ramach procedury importu docelowego to ok. 5 tys. zł. Koszt ten jest wyższy niż szacunkowy koszt rocznej terapii refundowanym lekiem Etibax (ezetymib) oraz niższy niż roczny koszt lekami refundowanymi w ramach PL B.101 (alirokumabem, ewelokumabem czy inklisiranem). Ze względu na brak szacunków dotyczących liczby pacjentów mogących skorzystać z wnioskowanej terapii w ramach tej procedury, nie przedstawiano łącznego kosztu finansowania wnioskowanej populacji.

Wśród głównych ograniczeń szacunków wpływu na budżet płatnika publicznego należy wskazać:

- Niepewność co do czasu trwania terapii.
- Brak danych dotyczących możliwej wielkości populacji.

### **Opinie ekspertów**

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinię od 1 eksperta klinicznego, prof. Jarosława Drożdża, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii.

Prof. J. Drożdż wskazał, że aktualnie stosowanymi technologiami (oprócz diety) w ocenianym wskazaniu są: statyny ew. z dodatkiem ezetemibu, inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewelokumab) oraz inklisiran.

Ponadto ekspert zwrócił uwagę na:

- *stosunkowo słabe działanie obniżające stężenie LDL cholesterolu- o 22% w badaniu CLEAR OUTCOME, o 15-19 mg/dl w badaniu CLEAR HARMONY- znacznie słabsze działanie kwasu bempediowego niż to, wykazane w innych badaniach z udziałem statyn (30-50%), przeciwciał monoklonalnych PCSK9 czy siRNA- inclisiranu (>50%);*



- *brak badań porównawczych ze statyną;*
- *wiele niepokojących sygnałów dotyczących działań niepożądanych - wzrost transaminaz, progresja dysfunkcji nerek, ale przede wszystkim numerycznie wyższa liczba zgonów- np. nieistotnie statystycznie 3-krotne zwiększenie liczby zgonów w badaniu CLEAR Harmony 2019;*
- *we wszystkich badaniach z użyciem kwasu bempediowego zwrócono uwagę na podwyższenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i, co zdecydowanie ważniejsze, zwiększenie występowania ostrych napadów dny moczanowej;*
- *wyniki badania CLEAR OUTCOME Trial wskazują na efekt kwasu bempediowego występujący wyłącznie w prewencji pierwotnej (RR=0,68)z, podczas gdy ta zależność nie uzyskuje istotności statystycznej w prewencji wtórnej - RR= 0,91 (0,82-1,01), (...). Wydaje się to być niezrozumiałe, że lek działa przed pojawieniem się powikłań klinicznych, a działanie jego niemal zanika, gdy te powikłania się pojawiają. Bardziej skorzystać zatem mogą pacjenci bez udokumentowanej choroby sercowo-naczyniowej, ale niestety, skuteczność leku spada, gdy te choroby się pojawiają;*
- *Wyniki dotychczasowych badań randomizowanych wskazują na znacznie słabsze działanie kwasu bempediowego niż to, wykazane w innych badaniach z udziałem statyn, przeciwciał monoklonalnych PCSK9 czy siRNA- inclisiranu;*
- *dobrą tolerancję leku, choć wiele niepokojących sygnałów- wzrost transaminaz, progresja dysfunkcji nerek, numerycznie wyższa liczba zgonów, (...) we wszystkich badaniach zwrócono uwagę na podwyższenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i, co zdecydowanie ważniejsze, zwiększenie występowania ostrych napadów dny moczanowej;*

## 12. Źródła

Badania	
CLEAR Outcomes	
<b>Nissen 2023</b>	Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thompson PD, Libby P, Cho L, Plutzky J, Bays HE, Moriarty PM, Menon V, Grobbee DE, Louie MJ, Chen CF, Li N, Bloedon L, Robinson P, Horner M, Sasiela WJ, McCluskey J, Davey D, Fajardo-Campos P, Petrovic P, Fedacko J, Zmuda W, Lukyanov Y, Nicholls SJ; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Apr 13;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024. Epub 2023 Mar 4. PMID: 36876740. <a href="https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2215024?url_ver=Z39.88-2003&amp;rft_id=ori:rid:crossref.org&amp;rft_dat=cr_pub%20%20pubmed">https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2215024?url_ver=Z39.88-2003&amp;rft_id=ori:rid:crossref.org&amp;rft_dat=cr_pub%20%20pubmed</a>
<b>Nissen 2023 appendix</b>	S. Nissen et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. <i>N Engl J Med</i> 2023; 388:1353-1364 DOI: 10.1056/NEJMoa2215024 <a href="https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2215024/suppl_file/nejmoa2215024_appendix.pdf">https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2215024/suppl_file/nejmoa2215024_appendix.pdf</a>
<b>Nicholls 2021</b>	S.J. Nicholls, A.M. Lincoff, H.E. Bays, et al., Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of Bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance, <i>American Heart Journal</i> (2020), <a href="https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.060">https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.060</a>
Przeglądy systematyczne	
<b>Burnet 2022</b>	Heather Burnett, Kyle Fahrbach, Allie Cichewicz, Ramandeep Jindal, Jialu Tarpey, Adeline Durand, Maximiliano Di Domenico, Andreas Reichelt & Adie Viljoen (2022) Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis, <i>Current Medical Research and Opinion</i> , 38:5, 777-784, DOI: 10.1080/03007995.2022.2049164
<b>Lin 2022</b>	Lin Y, Parco C, Karathanos A, et al. Clinical efficacy and safety outcomes of bempedoic acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 2022;12:e048893. doi:10.1136/bmjopen-2021-048893
Rekomendacje kliniczne	
<b>ACC 2022</b>	2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee <a href="https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2022.07.006">https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2022.07.006</a>
<b>AHA 2018</b>	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 <a href="https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000625">https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000625</a>
<b>CCS 2021</b>	2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. Published: March 26, 2021 DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016">https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016</a>
<b>ESC 2021</b>	2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). <i>European Heart Journal</i> , Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337, <a href="https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484">https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484</a>
<b>ESC/EAS 2019</b>	2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: <i>lipid modification to reduce cardiovascular risk</i> : The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). <i>European Heart Journal</i> , Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188, <a href="https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455">https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455</a>
<b>GBA 2021</b>	G-BA Resolution bempedoic acid Resolution of: 15 April 2021 <a href="https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-604/2021-04-15_Resolution_Bempedoinsaeure_D-601_EN.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-604/2021-04-15_Resolution_Bempedoinsaeure_D-601_EN.pdf</a>
<b>ILEP 2023</b>	M. Banach, P.E. Penson, M. Farnier, et al., Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of ..., <i>Progress in Cardiovascular Diseases</i> , <a href="https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.03.001">https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.03.001</a>
<b>NCPE 2021</b>	Bempedoic acid (Nilemdo®). HTA ID: 20026a <a href="https://www.ncpe.ie/bempedoic-acid-nilemdo-hta-id-20026a/">https://www.ncpe.ie/bempedoic-acid-nilemdo-hta-id-20026a/</a>
<b>NICE 2019</b>	Familial hypercholesterolaemia: identification and management. NICE Clinical guideline [CG71]. Published: 27 August 2008. Last updated: 04 October 2019. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg71">https://www.nice.org.uk/guidance/cg71</a>

<b>PTL 2021</b>	Banach M., Burchardt P., et al., Wytyczne Ptl/Klrwp/Ptk/Ptdl/Ptd/Ptnt Diagnostyki I Leczenia Zaburzeń Lipidowych W Polsce 2021, 2021 <a href="https://www.termedia.pl/WYTYCZNE-PTL-KLRwP-PTK-r-nPTDL-PTD-PTNT-DIAGNOSTYKI-r-nI-LECZENIA-ZABURZEN-r-nLIPIDOWYCH-W-POLSCE-2021,166,45338,0,1.html">https://www.termedia.pl/WYTYCZNE-PTL-KLRwP-PTK-r-nPTDL-PTD-PTNT-DIAGNOSTYKI-r-nI-LECZENIA-ZABURZEN-r-nLIPIDOWYCH-W-POLSCE-2021,166,45338,0,1.html</a>
<b>SMC 2021</b>	SMC resubmission bempedoic acid (Nilemdo®) for restricted use within NHSScotland <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bempedoic-acid-nilemdo-resub-smc2363/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bempedoic-acid-nilemdo-resub-smc2363/</a>
<b>ZIN 2022</b>	ACP advice on bempedoic acid (Nilemdo®) in hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/06/10/acp-advies-bempedoinezuur-nilemdo-bij-hypercholesterolemie-of-gemengde-dyslipidemie">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/06/10/acp-advies-bempedoinezuur-nilemdo-bij-hypercholesterolemie-of-gemengde-dyslipidemie</a>
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>AOTMiT nr 15/2020</b>	Rekomendacja nr 15/2020 z dnia 15 grudnia 2020 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia tętniczego oraz hipercholesterolemii. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2020/REK/15_2020.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/ppz/2020/REK/15_2020.pdf</a>
<b>AWA Leqvio 2021</b>	Leqvio, inclisiran, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, w ramach PL B.101. Leczenie inhibitorami pcsk-9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/182/AWA/182_OT.4231.64.2021_Leqvio_2022.03.04_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/182/AWA/182_OT.4231.64.2021_Leqvio_2022.03.04_BIP_REOPTR.pdf</a>
<b>ChPL Coroswera</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Coroswera, tabletki powlekane;
<b>ChPL Etibax</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etibax, 10 mg, tabletki;
<b>ChPL Nilemdo</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nilemdo 180 mg, tabletki powlekane;
<b>Dąbek 2019</b>	J. Dąbek. Rokowanie chorych z wczesną miażdżycą tętnic wieńcowych w 4-letniej obserwacji. Ann. Acad. Med. Siles. (online) 2019; 73: 1–7 eISSN 1734-025X DOI: 10.18794/aams/81200 <a href="https://annales.sum.edu.pl/pdf-81200-34579?filename=Early_stage%20coronary.pdf">https://annales.sum.edu.pl/pdf-81200-34579?filename=Early_stage%20coronary.pdf</a>
<b>GUS 2023</b>	Główny Urząd Statystyczny. Zgony według przyczyn określanych jako "garbage codes". <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/statystyka-przyczyn-zgonow/zgony-wedlug-przyczyn-okreslanych-jako-garbage-codes,3,6.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/statystyka-przyczyn-zgonow/zgony-wedlug-przyczyn-okreslanych-jako-garbage-codes,3,6.html</a>

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Nilemdo w leczeniu choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (data wyszukiwania: 03.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Atherosclerotic Cardiovascular Disease Sort by: Publication Date	174 067
#2	Atherosclerosis Sort by: Publication Date	174 067
#3	Atherosclerosis[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	56 610
#4	((Atherosclerotic Cardiovascular Disease) OR (Atherosclerosis)) OR (Atherosclerosis[MeSH Terms]) Sort by: Publication Date	185 351
#5	Search: bempedoic acid Sort by: Publication Date	349
#6	Search: Nilemdo Sort by: Publication Date	185
#7	Search: Nexletol Sort by: Publication Date	349
#8	8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid[Supplementary Concept] Sort by: Publication Date	183
#9	Search: (((bempedoic acid) OR (Nilemdo)) OR (Nexletol)) OR (8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid[Supplementary Concept]) Sort by: Publication Date	350
#10	Search: (((Atherosclerotic Cardiovascular Disease) OR (Atherosclerosis)) OR (Atherosclerosis[MeSH Terms])) AND (((bempedoic acid) OR (Nilemdo)) OR (Nexletol)) OR (8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid[Supplementary Concept]) Sort by: Publication Date	164
#11	Search: (((Atherosclerotic Cardiovascular Disease) OR (Atherosclerosis)) OR (Atherosclerosis[MeSH Terms])) AND (((bempedoic acid) OR (Nilemdo)) OR (Nexletol)) OR (8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid[Supplementary Concept]) Filters: Polish Sort by: Publication Date	0
#12	Search: (((Atherosclerotic Cardiovascular Disease) OR (Atherosclerosis)) OR (Atherosclerosis[MeSH Terms])) AND (((bempedoic acid) OR (Nilemdo)) OR (Nexletol)) OR (8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid[Supplementary Concept]) Filters: English Sort by: Publication Date	152
#13	Search: (((Atherosclerotic Cardiovascular Disease) OR (Atherosclerosis)) OR (Atherosclerosis[MeSH Terms])) AND (((bempedoic acid) OR (Nilemdo)) OR (Nexletol)) OR (8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid[Supplementary Concept]) Filters: English, Humans Sort by: Publication Date	111

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Nilemdo w leczeniu choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (data wyszukiwania: 03.09.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Atherosclerotic Cardiovascular Disease.af.	10 861
2	Atherosclerosis.af.	311 731
3	exp Atherosclerosis/	252 257
4	1 or 2 or 3	365 226
5	bempedoic acid.af.	724
6	Nilemdo.af.	12
7	Nexletol.af.	26
8	exp 8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid/	670
9	5 or 6 or 7 or 8	726
10	4 and 9	370
11	10 and "Conference Abstract".sa_pubt.	44
12	10 not 11	326

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
13	English.lg.	35 315 034
14	12 and 13	310
15	Polish.lg.	150 477
16	12 and 15	0
17	14 or 16	310

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Nilemdo w leczeniu choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (data wyszukiwania: 03.09.2023 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Atherosclerotic Cardiovascular Disease	2 931
#2	Atherosclerosis	13 223
#3	MeSH descriptor: [Atherosclerosis] explode all trees	4 455
#4	#1 OR #2 OR #3	16 292
#5	bempedoic acid	103
#6	Nilemdo	0
#7	Nexletol	0
#8	#5 OR #6 OR #7	103
#9	#4 AND #8	48

**13.2. Komparatory refundowane w ocenianym wskazaniu wg Obwieszczenia MZ z dn. 30.08.2023 r.**

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Substancja czynna	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Załącznik A1_Leki refundowane dostępne w aptece na receptę</b>								
Esetin, tabl., 10 mg	30 szt.	Ezetimibum	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	18,36	19,28	13,75	30%	13,20
Etibax, tabl., 10 mg	28 szt.	Ezetimibum	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	9,02	9,47	12,83	30%	3,85
Etibax, tabl., 10 mg	90 szt.	Ezetimibum	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	28,99	30,44	37,54	30%	11,26
Ezehron, tabl., 10 mg	28 szt.	Ezetimibum	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	15,57	16,35	12,83	30%	10,73
Ezen, tabl., 10 mg	28 szt.	Ezetimibum	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	15,55	16,33	12,83	30%	10,71
Ezetimibe Genoptim, tabl., 10 mg	28 szt.	Ezetimibum	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	9,01	9,46	12,82	30%	3,85
Ezoleta, tabl., 10 mg	30 szt.	Ezetimibum	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	9,72	10,21	13,75	30%	4,13
Ezolip, tabl., 10 mg	30 szt.	Ezetimibum	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	22,03	23,13	13,75	30%	17,05
Lipegis, tabletki, 10 mg	30 szt.	Ezetimibum	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	18,31	19,23	13,75	30%	13,15
<b>Załącznik B_programy lekowe</b>								
<b>Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg</b>	2 wstrzykiwacze	Alirocumabum	1181.0, Alirocumab	1778,11	1867,02	1867,02	bezpłatny	0

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Substancja czynna	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg</b>	1 wstrzykiwacz	Alirocumabum	1181.0, Alirocumab	1778,11	1867,02	1867,02	bezpłatny	0
<b>Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg</b>	2 wstrzykiwacze	Evolocumabum	1198.0, Ewolokumab	1700,14	1785,15	1785,15	bezpłatny	0
<b>Leqvio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 284 mg</b>	1 amp.-strzyk. 1,5 ml	Inclisiranum	1261.0, Inklisiran	10798,92	11338,87	11338,87	bezpłatny	0