



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Nilemdo (kwas bempediowy)
we wskazaniu:
pierwotna hipercholesterolemia
(heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna)
u osób dorosłych, u których występuje
nietolerancja statyn**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.2.2024

Data ukończenia: 29 lutego 2024 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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o., Sanofi Winthrop Industrie, Amgen Europe B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy Novartis Poland Sp. z o.o., Sanofi Winthrop Industrie, Amgen Europe B.V.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o., Sanofi Winthrop Industrie, Amgen Europe B.V.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy).

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

Wykaz skrótów

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
apoB	apolipoproteiny B
ASCVD	miażdżycowa choroba układu krążenia (ang. Atherosclerotic Cardiovascular Disease)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BA	kwas bempediowy
CAC	uwapnienie tętnic wieńcowych (coronary artery calcium)
CAD	choroba wieńcowa (coronary artery disease)
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CV	sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular)
CZN	cena zbytu netto
EAS	European Atherosclerosis Society
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. familial hypercholesterolemia)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości
HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
ILEP	International Lipid Expert Panel
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja z intencją leczenia
KOL	Cholestyramina
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
MACE	poważne niepożądane zdarzenia kardiologiczne
MD	różnica średnich (mean difference)
MI	zawał mięśnia sercowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	metaanaliza sieciowa
OR	iloraz szans
OZW	ostre zespoły wieńcowe
PAD	choroba tętnic obwodowych
PCSK9	konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9
PL	program lekowy

PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RNA	kwas rybonukleinowy
TEAE	zdarzenia niepożądane powstałe podczas leczenia
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TG	trójglicerydy
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023, poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024, poz. 146)
WHO	World Health Organization
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści.....	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie.....	7
3. Problem zdrowotny.....	8
3.1. Problem zdrowotny	8
3.2. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana.....	11
4.1. Technologia oceniana – opis	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	25
8. Alternatywne technologie medyczne.....	28
9. Wskazanie dowodów naukowych	30
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	30
9.1.1. Wynik przeglądu systematycznego.....	31
9.1.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42
9.2. Ograniczenia badań i analizy	43
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 44	44
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	44
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	44
11. Kluczowe informacje i wnioski.....	46
12. Źródła	49
13. Załączniki	51
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	51
13.2. Leki refundowane w ocenianym wskazaniu wg Obwieszczenia MZ z dn. 11.12.2023 r.....	53

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	15.01.2024
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.3236.2023.AD

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg, 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, z późn. zm.)

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:

- pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) u osób dorosłych, u których występuje nietolerancja statyn
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.01.2024 r., znak PLD.45340.3236.2023.AD (data wpływu do AOTMiT: 16.01.2024 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, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg

we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) u osób dorosłych, u których występuje nietolerancja statyn.

Według dodatkowych informacji przekazanych Agencji w dn. 5 lutego 2024 r.: *Pacjent stosował następujące leki: Zaranta, Roswera, Ezetrol. Przerwanie leczenia lekami nastąpiło ze względu na działania niepożądane.*¹

Produkt leczniczy Nilemdo, bempedoic acid, jest 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.). Cena produktu leczniczego Nilemdo, kwas bempediowy, tabletki 180 mg wynosi 367,84 zł za 28 kapsułek i pochodzi z raportów ZSMOPL z dnia 10 stycznia 2024 r.

Produkt leczniczy Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg, jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze centralnej², 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 mieści się w obrębie wskazania zarejestrowanego dla leku Nilemdo.

¹ Wskazane produkty lecznicze zawierają następujące substancje czynne: Zaranta i Roswera - rozuwastatynę, Ezetrol – ezetymib.

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo>

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Hipercholesterolemia to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. W wytycznych ESC/EAS 2019 nie sprecyzowano wartości LDL-C definiującej hipercholesterolemię.

Hipercholesterolemia rodzinna (FH) to jednogenowa, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący dyslipidemia, która na skutek trwającego przez całe życie podwyższonego stężenia LDL-C w surowicy, prowadzi do przedwczesnych powikłań miażdżycy. Nieleczona prowadzi najczęściej do przedwczesnej CAD (u kobiet przed 60 r.ż., u mężczyzn przed 55 r.ż.) co oznacza nawet 10-krotny wzrost ryzyka CAD.

Hipercholesterolemia wielogenowa (nierodzinna) uwarunkowana jest nieprawidłową dietą oraz występowaniem licznych polimorfizmów w genach odpowiadających za gospodarkę lipidową. Postać ta charakteryzuje się zwykle niższym stężeniem LDL-C w porównaniu z hipercholesterolemią monogenową, jednak związane z nią ryzyko choroby niedokrwiennej serca jest wyższe niż średnie ryzyko w populacji ogólnej.

Klasyfikacja

- **ICD-10: E78 – Zaburzenia metabolizmu lipoprotein i inne lipidemie**
 - **E78.0 Czysta hipercholesterolemia**
 - Hipercholesterolemia rodzinna (FH)
 - Hiperlipoproteinemia Fredricksona typu IIa
 - Hiperbetalipoproteinemia
 - Hiperlipidemia, grupa A
 - Hiperlipoproteinemia z lipoproteinami o niskiej gęstości [LDL]

Zaburzenie to może mieć podłoże genetyczne (dyslipidemia pierwotna) lub środowiskowe (dyslipidemia wtórna).

Podział hipercholesterolemii:

- *pierwotna – wielogenowa (najczęstsza, z udziałem czynnika środowiskowego [nieprawidłowe odżywianie]) lub monogenowa (rzadka, hipercholesterolemia rodzinna [FH], najczęściej postaci heterozygotyczne [HeFH] – w Polsce ~1/250 osób, zależne od mutacji genów w kolejności występowania: albo receptora LDL [95%], albo apolipoproteiny B100, albo konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 [PCSK9], która rozkłada białko receptora); inne mutacje genów odpowiedzialne za FH są bardzo rzadkie, nie wykryto jeszcze wszystkich przyczyn genetycznych*
- *wtórna – w otyłości, cukrzycy, w razie spożywania alkoholu w nadmiernych ilościach, w niedoczynności tarczycy, przewlekłej niewydolności nerek, paraproteinemii, toczniu rumieniowatym układowym, pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych, ciąży (szczególnie w III trymestrze), w następstwie diety bogatej w cukry proste, wskutek działania leków (glikokortykosteroidów, doustnych estrogenów, β -blokerów niekardioselektywnych, diuretyków tiazydowych, retinoli, leków przerywających krążenie kwasów żółciowych, inhibitorów proteaz stosowanych w leczeniu zakażenia HIV, tamoksyfenu, cyklofosfamidu, cyklosporyny, L-asparaginazy, leków przeciwpsychotycznych II generacji – klozapiny, olanzapiny).*

Etiologia i patogenez

Genetycznymi przyczynami FH są jednogenowe mutacje utraty funkcji w genach LDLR lub ApoB lub wzmocnienia funkcji w genie PCSK9. Dominują zdecydowanie mutacje LDLR (opisano > 1700 różnych mutacji), zaś mutacje gain of function w zakresie genu PCSK9 stanowią zaledwie kilka procent wszystkich przypadków FH.

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie FH ustala się na podstawie lipidogramu osocza i wywiadu rodzinnego (hipercholesterolemia, przedwczesna choroba wieńcowa). Ustalenie mutacji odpowiedzialnej za hipercholesterolemię potwierdza rozpoznanie.

Cechą charakterystyczną tej choroby jest pogrubienie ścięgna Achillesa. Może to prowadzić do ich zapalenia i bólu. Żółtaczka skórna powiek jest charakterystyczna dla pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, ale mniej specyficzna.

Obraz kliniczny, powikłania i rokowanie

W hipercholesterolemii rodzinnej *charakterystyczne jest istotnie zwiększone stężenie LDL-C (najczęściej stwierdzone już w pierwszych oznaczeniach). Objawy przedmiotowe (nie są częste): żółtaki (ścięgna Achillesa i prostowników palców ręki), rąbek rogówkowy (u chorego <45. r.ż. patognomoniczny objaw FH). Pośrednio o hipercholesterolemii rodzinnej świadczą: objawy przedwczesnej (<55. r.ż. u mężczyzn i <60. r.ż. u kobiet) miażdżycy (przeważnie choroby niedokrwiennej serca) u pacjenta i krewnych 1. stopnia, w homozygotycznej FH mogące występować w dzieciństwie.*

Dyslipidemie są częstymi zaburzeniami metabolizmu lipoprotein, które prowadzą do szeregu nieprawidłowości, m.in. podwyższonego cholesterolu całkowitego, podwyższonego poziomu lipoprotein o małej gęstości, cholesterolu o niskiej gęstości i trójglicerydów oraz obniżeniu lipoprotein o dużej gęstości. Prowadzi do miażdżycy i chorób układu krążenia, które stanowią główną przyczynę zgonów na świecie.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Hipercholesterolemia rodzinna w postaci heterozygotycznej (HeFH) jest relatywnie częsta; z najnowszej metaanalizy ponad 11 mln pacjentów wynika, że częstość dla światowej populacji to 1:313, ale już w populacji z CAD częstość jest 10-krotnie wyższa (1:31), z przedwczesną CAD 20-krotnie (1:15), zaś w populacji z ciężką hipercholesterolemią 23-krotnie wyższa (1:14). Liczba osób na świecie dotkniętych FH jest szacowana na 14-34 mln, przy czym tylko niewielka część z nich jest zdiagnozowana i leczona.

W Polsce FH rozpoznano w przybliżeniu u jednej na 250 osób w wieku 20–79 lat (co oznacza w przybliżeniu 122,5 tys. osób z FH (na podstawie danych GUS dotyczących liczby ludności w Polsce z 2014 r.)). Podobne szacunkowe ilości uzyskano w innych pracach, chociaż według badania LIPIDOGRAM, do którego włączono prawie 34 000 pacjentów, szacunkowa częstość występowania może być nawet większa.

Hipercholesterolemia nierodzinna (wielogenowa) występuje u 1 na 10–20 osób zależnie od wieku. Przy założeniu maksymalnej chorobowości 1:10 oraz liczebności populacji Polski ≥ 18 . roku życia według danych Głównego Urzędu Statystycznego na koniec 2022 roku (30 817 tys. osób), liczba dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią nierodzinną w Polsce wynosiła 3,08 mln osób.

Aktualne postępowanie medyczne

Sposób leczenia i wartości docelowe stężenia LDL-C zależą od indywidualnego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Leczenie opiera się na odpowiedniej diecie (ograniczenie spożycia kwasów tłuszczowych (< 7% zapotrzebowania energetycznego i zastępowanie ich wielonienasyconymi ω -6 i jednonienasyconymi kwasami tłuszczowymi oraz ograniczenie spożycia izomerów *trans* nienasyconych kwasów tłuszczowych), zwiększonej aktywności fizycznej i lekach hipolipemizujących (statyny, leki pierwszego wyboru: atorwastatyna, pitawastatyna, rosuwastatyna, simwastatyna, prawastatyna, lowastatyna, skojarzenie statyny z ezetymibem, inhibitory PCSK9: ewolokumab i alirokumab, skojarzenie statyny z inhibitorem PCSK9, skojarzenie statyny z ezetymibem i inhibitorem PCSK9, żywice jonowymiennie: cholestyramina, kolestypol, kolesewelam, a także kwas bempediowy i lomitapid).

Alirokumab i ewolokumab zostały zaakceptowane zarówno przez amerykańską FDA, jak i EMA do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (HeFH i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety. Według EMA kwas bempediowy jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (HeFH i nierodzinną) albo dyslipidemią mieszaną w uzupełnieniu do diety:

Źródła: MP Interna, Termedia, PTL 2021

3.2. Liczebność populacji

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia od 1 stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2023 r. wydano 2 zgody na refundację produktu leczniczego Nilemdo (bempediic acid, 28 tabletek powlekanych 180 mg) dla 1 pacjenta, dla którego zrefundowano 13 opakowań produktu.

Dane NFZ

Wg danych NFZ liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) sprawozdawanych wg kodu E78 (Zaburzenia metabolizmu lipoprotein i inne lipidemie), wyniosła w 2022 roku ponad 600 tys. osób, z tego podkod E78.0 (Czysta hipercholesterolemia) sprawozdano u ok. 250 tys. osób.

Tabela 1. Populacja pacjentów z rozpoznaniem kodami E78 wg danych NFZ

Populacja wg kodu ICD-10	2020	2021	2022	2023*
E78	543 964	612 811	696 096	541 151
E78.0	163 766	201 408	246 562	190 490

*dane za pierwsze półrocze 2023 roku

Ponadto liczba pacjentów dorosłych u których rozpoznano kod E78.0, leczonych w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25) wyniosła w 2023 roku 736 osób.

Substancje czynne	2020	2021	2022	2023*
ALIROCUMABUM - S.C. 1 MG	90	150	281	372
EVOLOCUMABUM - INJ. 1 MG	29	90	183	235
INCLISIRANUM - SC - 1 MG	-	-	15	138
suma	118	237	474	736

*dane za pierwsze półrocze 2023 roku

Opinie ekspertów

W opinii prof. Jarosława Drożdża, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii, obecna liczba chorych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną i nierodzinną) w Polsce wynosi ok. 21 mln, a liczba nowych zachorowań to ok. 500 tys. osób rocznie. Wg prof. Drożdża zdefiniowana populacja docelowa jest trudna do oszacowania, a: „jeśli miałyby ją stanowić grupa pacjentów mających wskazania do statyn i deklarujących ich nietolerancję to szacować ją można nawet na 2 mln osób”.

Wg prof. Małgorzaty Lelonek obecna liczba chorych z pierwotną hipercholesterolemią wynosi ponad 18 mln (190 tys. w przypadku hipercholesterolemii rodzinnej i ok. 18 mln w przypadku hipercholesterolemii nierodzinnej) z czego u ok. 6-7% występuje nietolerancja statyn. Dodatkowo wg prof. Lelonek „kryteria włączenia do programu B.101 dla stężenia LDL (progu LDL-C) są niezgodne z celami terapeutycznymi. Powoduje to, że mało pacjentów kwalifikuje się do programu”.

Tabela 2. Liczebność populacji wg stanowisk eksperckich

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek Kierownik Zakładu Kardiologii Nieinwazyjnej UM w Łodzi
Pierwotna hipercholesterolemia u osób dorosłych		
Obecna liczba chorych w Polsce	21 mln rodzinna i nierodzinna łącznie	190 tys. - rodzinna 18 mln - nierodzinna
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	500 tyś rodzinna i nierodzinna łącznie	-
Odsetek osób, u których kwas bempediowy byłby stosowany po objęciu refundacją	-	-
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-2023_rokiem_walki_z_hipercholesterolemia_rok_swiadomosci_zaburzen_lipidowych)	PTL, WOBASZ, SWIAD
Pierwotna hipercholesterolemia u osób dorosłych, u których występuje nietolerancja statyn		
Obecna liczba chorych w Polsce	1.9 mln rodzinna i nierodzinna łącznie	6% - rodzinna do 7% - nierodzinna
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	-	-
Odsetek osób, u których kwas bempediowy byłby stosowany po objęciu refundacją	-	-
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	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)	Dane szacunkowe PTL

4. Interwencja oceniana

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 od 1 stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2023 r. wydano 2 zgody na refundację produktu leczniczego Nilemdo dla 1 pacjenta, dla którego zrefundowano 13 opakowań produktu. Całkowity koszt refundacji wyniósł 4781,92 zł.

Tabela 3. Informacje dotyczące produktu leczniczego Nilemdo

Nazwa produktu	Nilemdo
Zawartość opakowania	28 tabletek po 180 mg
Skład jakościowy i ilościowy	Substancja czynna: kwas bempediowy. Każda tabletkę powlekana 180 mg zawiera również 28,5 mg laktozy
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane
Wskazania	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"> 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, 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.
Dawkowanie	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.
Podmiot odpowiedzialny	Daiichi Sankyo Europe GmbH
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Lek dodatkowo monitorowany	Na stronie EMA znajduje się informacja, że lek ten jest objęty dodatkowym monitorowaniem ³ . Ponadto produkt leczniczy Nilemdo znajduje się od kwietnia 2020 r. na liście leków dodatkowo monitorowanych wg. EMA ⁴ .
Inne informacje	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 Nilemdo⁵ (aktualizacja 08.04.2022)

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-C⁶.

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo#ema-inpage-item-authorisation-details>

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>

⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo#product-information-section>

⁶ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211616s000lbl.pdf

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Nilemdo nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

W 2023 r. produkt leczniczy Nilemdo był przedmiotem oceny Agencji w ramach importu docelowego we wskazaniu: miażdżyca – zlecenie 70/2023 w BIP AOTMiT. Wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 103/2023 z 11 września 2023 r.⁷) i negatywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 104/2023 z 13 listopada 2023 r.⁸) wskazując, iż wnioskowane wówczas wskazanie „miażdżyca” jest nieprecyzyjne i zgodnie z opinią eksperta klinicznego nie nadaje się do praktycznego zastosowania w opiece zdrowotnej.

Ponadto Rada zwróciła uwagę, iż produkt nie był zarejestrowany we wskazaniu dotyczącym ryzyka sercowo-naczyniowego, nie wykazano wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe w prewencji wtórnej. Wątpliwości wzbudzał także profil bezpieczeństwa produktu leczniczego oraz bardzo trudna do określenia populacja docelowa, co uniemożliwiało nawet przybliżone określenie wielkości obciążeń budżetowych.

Głównym argumentem przemawiającym za negatywną rekomendacją Prezesa Agencji był fakt, iż badania włączone do analizy klinicznej nie wskazują jednoznacznie korzyści ze stosowania kwasu bempediowego, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących kwas bempediowy z wybranymi aktywnymi komparatorami oraz ze sposobem określenia kryterium nietolerancji statyn w badaniu CLEAR Outcomes (pacjenci z nietolerancją statyn lub którzy nie chcą stosować statyn).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące leku Nilemdo

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2023 z dnia 11.09.2023 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Nilemdo (bempedoic acid), tabletki powlekane 180 mg, we wskazaniu: miażdżyca.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • proponowane wskazanie „miażdżyca” jest nieprecyzyjne i zgodnie z opinią eksperta klinicznego nie nadaje się do praktycznego zastosowania w opiece zdrowotnej, • brak zarejestrowanego wskazania dotyczącego redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, • brak wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe w prewencji wtórnej, • wątpliwości dotyczące profilu bezpieczeństwa leku, • bardzo trudna do określenia populacja docelowa, co uniemożliwia nawet przybliżone określenie wielkości obciążeń budżetowych.
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 18/2014 z dnia 27.01.2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację leku Nilemdo (kwas bempediowy) we wskazaniu: miażdżyca.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Lek Nilemdo jest dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej, jednakże wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestrowanym. Ponadto wskazanie określone jako „miażdżyca” jest pojęciem nieprecyzyjnym, na co również zwrócił uwagę ekspert kliniczny.</p> <p>W analizowanym wskazaniu potrzeba zdrowotna jest zaspokojona. Pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym stosują leki obniżające poziom cholesterolu LDL - statyny, a w przypadku ich nietolerancji lub nieskuteczności zalecana jest terapia z użyciem ezetymibu. Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (m.in. z nietolerancją lub nieskutecznością statyn, po zawale serca oraz dodatkowym zdarzeniem sercowo-naczyniowym) są leczeni ewolokumabem, alirokumabem lub inklisiranem w programie lekowym B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”. Leki są stosowane w różnych skojarzeniach bądź w monoterapii, w zależności od stanu pacjenta (wyniki badań, nietolerancja lub brak odpowiedzi na zastosowane leczenie).</p> <p>Badania włączone do analizy klinicznej nie wskazują jednoznacznie korzyści ze stosowania kwasu bempediowego. Nie uzyskano istotności statystycznej dla głównego punktu końcowego w badaniu CLEAR Outcomes, tj. MACE-4, dotyczącego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem i rewaskularyzacja wieńcowa) w grupie pacjentów objętych prewencją wtórną (z chorobą wieńcową, z chorobą miażdżycową naczyń mózgowych czy chorobą tętnic obwodowych). Istotną statystycznie przewagę kwasu bempediowego nad placebo zaobserwowano jedynie w grupie pacjentów z prewencją pierwotną oraz w populacji ogólnej. Również wyniki metaanalizy Lin 2022 nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla porównania kwasu bempediowego z placebo dla MACE1, zgonów z jakiegokolwiek powodu oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p> <p>Niepewność przeprowadzonej analizy jest związana z brakiem badań bezpośrednio porównujących kwas bempediowy z wybranymi aktywnymi komparatorami oraz ze sposobem określenia kryterium nietolerancji statyn</p>

⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/070/SRP/U_36_260_11092023_s_103_Nilemdo_import%20docelowy.pdf

⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/070/REK/RP_104_2023_Nilemdo_BIP.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	w badaniu CLEAR Outcomes (pacjenci z nietolerancją statyn lub którzy nie chcą stosować statyn). Powyższe niejasności dotyczące wskazania wpływają również na brak możliwości określenia wielkości populacji docelowej, a więc i oszacowania kosztów terapii oraz wpływu na budżet płatnika publicznego. Oszacowany roczny koszt leczenia jednego pacjenta lekiem Nilemdo wyniósłby ok. 5 tys. zł. Lek jest droższy niż dostępne leki wydawane w aptece na receptę, a jego możliwość zastąpienia droższych terapii z programu lekowego jest ograniczona.

W 2013 r. wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 88/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r.⁹) i pozytywną rekomendację Prezesa (rekomendacja nr 65/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r.¹⁰) w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vasosan P (Colestyraminum) w wielu wskazaniach¹¹ m.in. hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów nietolerujących statyn lub w przypadku braku możliwości osiągnięcia założonych celów leczenia hipolipemizującego w monoterapii. W dokumentach zaznaczono, że stosowanie cholestyraminy może być wskazane w leczeniu zaburzeń lipidowych oraz hipercholesterolemii rodzinnej, jednakże wydaje się, że zastosowanie powinno być ograniczone do przypadków osób nietolerujących statyn lub u których nie uzyskuje się właściwej kontroli lipemii przy pomocy standardowo stosowanego leczenia (zlecenia 090/2013, 091/2013, 092/2013, 093/2013, 094/2013, 095/2013, 096/2013, 097/2013, 098/2013, 099/2013 w BIP Agencji).

W 2018 r. wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 14/2018 z dnia 22 stycznia 2018 r.¹²) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (nr 13/2018 z dnia 30 stycznia 2018 r.¹³) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leków: Vasisan S, Vasosan P, Quantalan, Questran, Queastran Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol w różnych wskazaniach w tym również m.in. we wskazaniu dyslipidemia w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn. (zlecenie 189/2017 w BIP Agencji). Wytyczne kliniczne rekomendują cholestyraminę jako jedną z opcji terapeutycznych we wskazaniu dyslipidemia (tylko w przypadku hipercholesterolemii). W odniesieniu do wskazania dyslipidemia odnaleziono rekomendacje zalecają leczenie cholestyraminą w przypadku hipercholesterolemii odpornej na typowe leki. Jest to jedyne wskazanie do stosowania cholestyraminy, gdyż pozostałe postacie dyslipidemii tj. hiperlipidemia mieszana oraz hipertriglicydemia, charakteryzują się zwiększonym stężeniem triglicerydów. Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego wskazują na istotne statystycznie obniżenie ryzyka śmierci z powodu choroby wieńcowej i zawału serca w grupie leczonej KOL w porównaniu z PLC. Przy czym należy podkreślić, że w badaniu uczestniczyli pacjenci z hiperlipoproteinemią typu II.

W 2021 r. wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 48/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku¹⁴) oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 48/2021 z dnia 6 lipca 2021 r.¹⁵) w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina w wielu wskazaniach¹⁶ m.in. w dyslipidemii, w tym hipercholesterolemii u osób, które nie mogą otrzymywać statyn. (zlecenie 33/2021 w BIP Agencji). Odnaleziono wytyczne kliniczne, które rekomendują stosowanie cholestyraminy w dyslipidemii – hipercholesterolemii. Zaznaczono, że pomimo braku dowodów naukowych wysokiej jakości, potwierdzających skuteczność leku, jest on stosunkowo bezpieczny i powinien być sprowadzany z zagranicy dla pacjentów w wymienionych wyżej wskazaniach. W ramach oceny skuteczności cholestyraminy w leczeniu dyslipidemii (w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia) opisano przegląd systematyczny Sando 2015, do którego włączono 1 randomizowane badanie, odnotowano w nim, że u pacjentów otrzymujących leczenie cholestyraminą (24g/dziennie) przez średnio 7,4 lata ryzyko śmierci z powodu choroby wieńcowej oraz ryzyko zawału serca (bez skutku śmiertelnego) spadło o 19%.

⁹ [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/090/SRP/U_16_242_130610_stanowisko_88_Vasosan\(cholestyramina\).pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/090/SRP/U_16_242_130610_stanowisko_88_Vasosan(cholestyramina).pdf)

¹⁰ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/090/REK/RP_65_2013_Vasosan.pdf

¹¹ choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjentów po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, pierwotne żółciowa marskość wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów nietolerujących statyn lub w przypadku braku możliwości osiągnięcia założonych celów leczenia hipolipemizującego w monoterapii

¹²

¹³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/189/SRP/U_4_28_180122_stanowisko_14_cholestyraminum_import_docelowy.pdf

¹⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/189/REK/RP_13_2018_cholestyraminum.pdf

¹⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/033/SRP/U_18_112_26042021_s_48_cholestyraminum_import.pdf

¹⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/033/REK/2021_07_06_BP_rekomendacja_nr_48_2021_cholestyraminum.pdf

¹⁶ biegunka przewlekła; choroba Hirschsprung; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego; dyslipidemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; świąd skóry

5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinię od dwóch ekspertów klinicznych. Opinie zostały przygotowane 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	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek Kierownik Zakładu Kardiologii Nieinwazyjnej UM w Łodzi
Istotne klinicznie punkty końcowe związane z przebiegiem lub nasileniem choroby	Zawał serca, udar mózgu, miażdżyca kończyn obwodowych, niewydolność nerek, niewydolność serca	Zgon, zgon s-n, poważne zdarzenie s-n
Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących.	<ul style="list-style-type: none"> dieta, aktualnie: 30% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 30% pacjentów – technologia najtańsza (szacunki własne) statyny, ew. z dodatkiem ezetymibu, aktualnie: 50% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 50% (jest refundowana – technologia najskuteczniejsza (szacunki własne) Inhibitory PCSK9- alirokumab, ewolokumab, aktualnie: <1% (ok. 800 osób- w ramach programu lekowego B.101.), w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: <1% (ok. 800 osób) w ramach programu lekowego oraz RDTL (szacunki własne) Inclisiran, aktualnie: <1%(ok.80 osób- w ramach programu lekowego B.101.), w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: <1%(ok. 80 osób) w ramach programu lekowego oraz RDTL (szacunki własne) 	<ul style="list-style-type: none"> aktualnie 30% - ewolokumab (badania kliniczne) aktualnie 20% - inclisiran – technologia najskuteczniejsza (badania kliniczne) ezetimib – technologia najtańsza aktualnie 50% - alirokumab (badania kliniczne)
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	<p>1. „fakt bardzo niskiej świadomości występowania hiperlipidemii, tylko 2 osoby na dziesięć wiedzą jaki jest ich poziom cholesterolu całkowitego i/lub cholesterolu LDL.”¹⁷</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 lęk 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 przepelniony 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 towarzyszących 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</p>	<p>Wysoka cena, dostępność w programie lekowym, ale kryteria włączenia do programu B.101 dla stężenia LDL są niezgodne z celami terapeutycznymi. Powoduje to, że mało pacjentów kwalifikuje się do programu.</p>

¹⁷ [https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-2023 rokiem walki z hipercholesterolemia rok swiadomosci zaburzen lipidowych](https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-2023%20rokiem%20walki%20z%20hipercholesterolemia%20rok%20swiadomosci%20zaburzen%20lipidowych)

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek Kierownik Zakładu Kardiologii Nieinwazyjnej UM w Łodzi
	<i>ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące)</i> "	
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Szeroka akcja informacyjna dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa stosowania statyn oraz ezetymibu. Bardzo konsekwentnie realizuję to osobiście w ramach edukacji przeddyplomowej na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi, oraz podyplomowej w formie warsztatów i cotygodniowego podcastu dla lekarzy Kardio-Know-How w ramach Akademickiej Platformy Edukacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Aktualnie osiągnęliśmy 130.000 emisji/3 lata¹⁸.</i>	<i>Dostosowanie progu LDL-C w programie lekowym B.101 do obowiązujących celów terapeutycznych dla danej grupy pacjentów.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu leczniczego Nilemdo w omawianym wskazaniu?	<i>Zasadniczą kwestią jest trudna do zdefiniowana populacja docelowa. Jeśli miałyby ją stanowić grupa pacjentów mających wskazania do statyn i deklarujących ich nietolerancję to szacować ją można nawet na 2 mln osób.</i>	<i>Nadużywanie określenia nietolerancji statyn, brak przeprowadzenia postępowania zgodnego z definicją nietolerancji statyn dla prób leczenia różnymi statynami.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Zaskakująco, wyniki badania CLEAR OUTCOME Trial wskazują na efekt kwasu bempediowego występujący wyłącznie w prewencji pierwotnej (RR=0.68), podczas gdy ta zależność nie uzyskuje istotności statystycznej w prewencji wtórnej- RR= 0.91 (0.82-1.01- dane z suplementu str 50¹⁹). 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.</i>	nie
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową</i>	<i>Chorzy, którzy nie osiągają celu terapeutycznego dla lipoproteiny a oraz podczas tej terapii dla cholesterolu LDL.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>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 (Bytyci 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 Kardiologicznego²⁰ 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%),</i>	<i>Bezpieczeństwo terapii. W metaanalizie Lin i wsp z 2022 roku udokumentowano wyższe ryzyko wystąpienia dny moczanowej (OR 3,29; 95%CI 1,28-8.46), zaburzenia mięśniowe (OR 2,6; 95%CI 1,15-5,91) oraz pogorszenie czynności nerek (OR 4,24; 95%CI 0,98-18.39). W badaniu CLEAR Outcomes odnotowano istotnie statystycznie częstsze 2,2x występowanie udarów krwotocznych w porównaniu z placebo.</i>

¹⁸ Podcast jest dostępny na wszystkich platformach podcastowych i ma transkrypt dostępny na stronach <https://kardio-know-how.pl/>

¹⁹ https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2215024/suppl_file/nejmoa2215024_appendix.pdf

²⁰ https://ptkardio.pl/aktualnosci/693-2023_rokciem_walki_z_hipercholesterolemia_rok_swiadomosci_zaburzen_lipidowych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek Kierownik Zakładu Kardiologii Nieinwazyjnej UM w Łodzi
	<p>przeciwciał monoklonalnych PCSK9 czy siRNA-inclisiranu (>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.</p>	
<p>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.</p>	<p>CLEAR Harmony 2019²¹: 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"> 1. zgonów- numerycznie więcej (RR=3) 3x więcej w grupie kwasu bempediowego- wyższa zarówno całkowita śmiertelność i śmiertelność sercowo-naczyniowa. 2. udarów- o 25% więcej, 3. hospitalizacji z powodu niewydolności serca prawie 5x więcej, 4. dolegliwości mięśniowych o 30% więcej, 5. mniej- zawałów, rewaskularyzacji wieńcowej i pozawieńcowej. 6. pewne zależności zbliżyły się już do istotnych statystycznie: 7. wzrost kreatyniny, spadek GFR, GFR<30- dwukrotnie częściej po kwasie bempediowym 8. wzrost stężenia kwasu moczowego o 0.8 mg/dl i częstości występowania dny moczanowej 4,4x 9. wzrost transaminaz i wzrost CK >3x <p>CLEAR Wisdom 2019: randomizowane badanie, które oceniło skuteczność i bezpieczeństwo kwasu bempediowego w porównaniu do placebo u pacjentów z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych 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.²²</p>	<p>Wyniki badań dla leków istniejących w programie B.101 (alirokumab, ewolokumab, inklisiran) oraz raporty technologii medycznych dla tych leków.</p> <p>Wyniki badania CLEAR Outcomes (Nissen 2023)</p> <p>Metaanaliza autorów Burnet i wsp. 2022 oraz Lin i wsp. 2022</p>

²¹ Linki do pełnej publikacji i suplementu: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1803917?articleTools=true>, https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1803917/suppl_file/nejmoa1803917_appendix.pdf

²² Ta informacja znalazła się w suplementie: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2754792>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek Kierownik Zakładu Kardiologii Nieinwazyjnej UM w Łodzi
	<p><i>CLEAR Serenity 2019: 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. Objawy niepożądane wzrosły o 11%, a te, zmuszające do odstawienia leku- o 57%- tabela 4 i 5²³</i></p> <p>Podsumowując powyższe badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 siRNAinclisiranu. 2. dobra tolerancja leku, choć wiele niepokojących sygnałów- wzrost transaminaz, progresja dysfunkcji nerek, numerycznie wyższa liczba zgonów. 3. we wszystkich badaniach zwrócono uwagę na podwyższenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i, co zdecydowanie ważniejsze, zwiększenie występowania ostrych napadów dny moczanowej. 4. nie wykazano żadnej przewagi w analizie danych klinicznych. <p><i>CLEAR Outcomes Trial 2022²⁴ randomizowane, podwójnie zaślepione 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 sercowo-naczyniowym, którzy powinni otrzymać terapię statynową, ale nie przyjmują statyn, gdyż jej nie tolerują, albo nie chcą jej przyjmować. Wytyczne PTK, PTL, PTNT wskazują na nietolerancję, gdy, cytując dokument Min. Zdrowia „udokumentowany brak tolerancji co najmniej dwóch statyn...okres leczenia statynami ... nie krótszy niż przez trzy miesiące” Dwie 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. 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.</i></p> <p><i>Zwracam uwagę, że w pierwszym poważnym badaniu statynowym 4S²⁵, 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.</i></p>	

²³ <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/JAHA.118.011662>

²⁴ https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215024?query=featured_home,
https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2215024/suppl_file/nejmoa2215024_appendix.pdf

²⁵ <https://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/pdfs/issue-10000/4s-statisn.pdf>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Lelonek Kierownik Zakładu Kardiologii Nieinwazyjnej UM w Łodzi
	<i>Podobnie jak w badaniach poprzednich zaobserwowano zwiększenie częstości występowania dny moczanowej. Dodatkowo w suplemencie zawarto informację o istotnym statystycznie 2.2 krotnym zwiększeniu częstości występowania udarów krwotocznych.</i>	
W jakim miejscu schematu terapeutycznego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii znajduje się oceniana technologia w warunkach polskich (linia leczenia, terapie wcześniej stosowane, ewentualne zawężenie wskazania lub zawężenie populacji w inny sposób), biorąc pod uwagę jej ograniczony dostęp, tj. konieczność sprowadzania w ramach importu docelowego?	<i>Uważam, że aktualnie dostępne terapie są wystarczające w warunkach polskich. Statyny i ezetymib są refundowane także w formie leku SPC, a bardzo skuteczne leki- inhibitory PCSK9 oraz siRNA- są dostępne w ramach programu lekowego bądź RDTL.</i>	<i>Dostępne leki w programie B.101, które wg danych literaturowych są skuteczniejsze niż oceniany produkt.</i>
Jaki jest schemat dawkowania i średni czas stosowania ocenianej technologii u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią w praktyce klinicznej?	<i>1 x 189 mg- tak jak w badaniu klinicznym CLEAR OUTCOME Trial</i>	<i>Dawkowanie 1xdziennie, nie znam danych nt. czasu stosowania ocenianej technologii pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną w praktyce klinicznej.</i>
Inne uwagi	<i>Brak.</i>	-

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 22.02.2023 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (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/>
- 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 6 lat.

Odnaleziono łącznie 10 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w przypadku hipercholesterolemii lub dyslipidemii: 2 dokumenty polskich wytycznych (PTL/KLRwP/PTK/ PTDL/PTD/PTNT 2021) 2 dokumenty wytycznych międzynarodowych (ILEP 2023 i IAS 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).

Polskie wytyczne PTL/KLRwP/PTK/ PTDL/PTD/PTNT u pacjentów z zaburzeniami lipidowymi zalecają intensywne leczenie hipolipemizujące. Na wcześniejszych liniach terapii u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną zalecane jest stosowanie statyn i ezetymibu. U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (FH), którzy nie osiągają celów terapeutycznych przy maksymalnej tolerowanej dawce statyn, rekomendowana jest terapia kwasem bempodiowym lub jego skojarzeniem z ezetymibem. Najnowsze polskie wytyczne PTL/PTK z 2024 roku dotyczące diagnostyki i postępowania z podwyższonym stężeniem lipoproteiny(a) rekomendują rozważenie zamiany statyny na pitawastaynę lub na leczenie skojarzone statyny z dostępnymi lekami - ezetymibem lub połączenie ezetymibu z kwasem bempediowym. Wśród aktualnie dostępnych terapii hipolipemizujących kwas bempediowy nie ma istotnego klinicznie wpływu na poziom Lp(a).

Wytyczne międzynarodowe (ILEP 2023, IAS 2023) zalecają w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u osób dorosłych stosowanie kwasu bempediowego w skojarzeniu z maksymalnie tolerowaną dawką statyn i innymi lekami hipolipemizującymi (preferowane jest skojarzenie z ezetymibem). W przypadku całkowitej nietolerancji statyn zaleca się stosowanie kwasu bempediowego w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem.

Wytyczne europejskie (ESC 2021 i ESC/EAS 2019) u pacjentów z FH z grupy bardzo dużego ryzyka (z ASCVD), u których nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyn w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zalecają dołączenie inhibitora PCSK9. Wytyczne wskazują także na rozważenie ezetymibu lub skojarzenia ezetymibu z inhibitorem PCSK9, jeżeli leczenie statynami nie jest tolerowane. Wytyczne europejskie odnoszą się do leczenia kwasem bempediowym, jako nowej technologii wskazanej głównie w skojarzeniu z ezetymibem u pacjentów z nietolerancją statyn.

Wytyczne amerykańskie (AHA 2018) nie wymieniają kwasu bempediowego wśród możliwych terapii w przypadku ciężkiej hipercholesterolemii.

W wytycznych kanadyjskich (CCS 2021) oraz brytyjskich (NICE 2019) nie wymieniono kwasu bempediowego jako terapii dorosłych pacjentów chorujących na hipercholesterolemię rodzinną.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTL/PTK 2024 (Polska)</p>	<p>Rekomendacje Ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) oraz Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL) na temat diagnostyki i postępowania z podwyższonym stężeniem lipoproteiny(a)</p> <p><i>Lipoproteina(a) jest zbudowana z cząsteczki LDL oraz specyficznej apolipoproteiny(a). (...) Lp(a) jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka sercowonaczyniowego.</i></p> <p><i>U osób z wysokim stężeniem Lp(a) (np. >180 mg/dl [(450 nmol/l)]) ryzyko ASCVD może być porównywalne z osobami z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie rodzinnym lub osobami z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.</i></p> <p><i>Pomiar Lp(a) należy także rozważyć u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, u chorych z rodzinną hipercholesterolemią, a także u kobiet w ciąży jako prewencję poronienia, przy nawracających utratkach ciąży i ograniczeniu wzrostu wewnątrzmacicznego (IIb, B).</i></p> <p><i>Obecnie dostępne leki hipolipemizujące mają wpływ na stężenia Lp(a), ale ich działanie w tym zakresie jest zróżnicowane i najczęściej niewystarczające (...). Wzrost stężenia Lp(a) powodowany przez statyny nie ma znaczenia klinicznego i nie ma zaleceń dotyczących zaprzestania leczenia statynami u pacjentów z wysokim stężeniem Lp(a). (...) Ezetymib działa neutralnie lub może powodować niewielkie obniżenie Lp(a) choć prawdopodobnie nie ma to znaczenia klinicznego [Awad 2018]. Podobnie w przypadku kwasu bempediowego wykazano, że nie ma on istotnego klinicznie wpływu na stężenie Lp(a) [Ridker 2023]. To jednak powoduje, przy wzroście stężenia Lp(a) w wyniku zastosowania statyn, że leczenie skojarzone z mniejszą dawką statyn może być optymalnym rozwiązaniem w tej grupie osób, choć dalsze badania są potrzebne by potwierdzić wpływ takiego postępowanie na stężenie Lp(a) i redukcję ryzyka.</i></p> <p><i>Wydaje się, że niewielki wzrost Lp(a) po leczeniu statynami nie ma znaczenia klinicznego. Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami polskich ekspertów można rozważyć zmianę statyny na pitawastatynę u pacjentów z podwyższonym Lp(a), ale dalsze badania są wciąż potrzebne by potwierdzić ten wpływ, szczególnie w kontekście wpływu na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. W przypadku podwyższonych wartości Lp(a) należy rozważyć zmianę leczenia statyną na leczenie skojarzone statyny z dostępnymi lekami - ezetymibem lub połączenia ezetymibu z kwasem bempediowym (który ma być dostępny od 2024 r. w Polsce) i leczenia skojarzonego opartego na hamowaniu białka PCSK9. Aferezę lipoprotein można rozważyć u pacjentów z bardzo wysokim poziomem Lp(a) (>60 mg/dl [150 nmol/l]) i postępującą ASCVD pomimo optymalnego leczenia innych czynników ryzyka sercowonaczyniowego.</i></p>
<p>PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 (Polska)</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaburzeń lipidowych.</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"> • W przypadku pacjentów z FH (hipercholesterolemia rodzinna) z bardzo wysokim ryzykiem (to znaczy z ASCVD lub innym głównym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9²⁶ [I, B]. • Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownej próbie), należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu [IIa, B]. • U pacjentów z nietolerancją statyn, wymagających przerwania leczenia hipolipemizującego, można rozważyć natychmiastowe włączenie ezetymibu [IIb, C]. • U pacjentów z grupy dużego ryzyka, z częściową nietolerancją statyn, wymagających redukcji dawki statyn, można rozważyć natychmiastowe dołączenie ezetymibu do tolerowanej dawki statyny [IIb, C]. • Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownej próbie), należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu [IIa, B]. • U chorych wymagających leczenia skojarzonego statyny z ezetymibem należy rozważyć zastosowanie terapii złożonej (polypillu) [IIa, C]. • U pacjentów z ASCVD i/lub FH, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć włączenie inkisiranu [IIb, B]. • W przypadku pacjentów z FH z bardzo wysokim ryzykiem, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z kwasem bempediowym [IIb, B].

²⁶ ewolokumab, alirokumab

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), można rozważyć zastosowanie kwasu bempediowego lub leczenia skojarzonego ezetymibem z kwasem bempediowym [Ib, B] <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>ILEP 2023 (międzynarodowe)</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą stosowania kwasu bempediowego w przypadku zaburzeń lipidowych i ryzyka sercowo-naczyniowego.</p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kwas bempediowy zaleca się w skojarzeniu ze statynami (max tolerowaną dawką) i innymi lekami hipolipemizującymi w leczeniu choroby miażdżycowej i heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, gdy docelowe wartości leczenia LDL-C nie są osiągnięte. Początkową strategię leczenia należy opracować z uwzględnieniem wyjściowego stężenia LDL-C u pacjenta [I, A]; Preferowaną terapią w przypadku kwasu bempediowego jest skojarzenie z ezetymibem [I, B]. Poza skojarzeniem z ezetymibem i statynami, kwas bempediowy rekomendowany jest w skojarzeniu z terapią celowaną PCSK9, gdy konieczne jest osiągnięcie bardzo dużej (>80%) redukcji stężenia LDL-C [IIa, C]; W przypadku całkowitej nietolerancji statyn zaleca się stosowanie kwasu bempediowego w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem i innymi lekami niebędącymi statynami, aby umożliwić pacjentom osiągnięcie celów terapeutycznych [I, A]; <p><i>Brak informacji nt. siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i></p>
<p>IAS 2023 (międzynarodowe)</p> <p>Źródło finansowania: Brak informacji</p>	<p>Wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (International Atherosclerosis Society) dotyczące wdrażania najlepszej praktyki w opiece nad pacjentem z rodzinną hipercholesterolemią.</p> <p>Zalecenia kliniczne dotyczące leczenia dorosłych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wszystkim pacjentom należy zalecić poradę dotyczącą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (w tym palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego, otyłości, zespołu metabolicznego i cukrzycy) i doradztwo w zakresie modyfikacji stylu życia (dieta modyfikowana tłuszczami, zdrowa dla serca, regularne ćwiczenia fizyczne, stres psychiczny, umiar w spożywaniu alkoholu i higiena snu) [1, B]. U pacjentów z nawrotem ASCVD w ciągu 2 lat podczas przyjmowania maksymalnie tolerowanych statyn, docelowe stężenie cholesterolu LDL <1,0 mmol/l (<40 mg/dl) można rozważyć [3, C]. Można rozważyć zastosowanie drugorzędnych linii leczenia w oparciu o stężenie cholesterolu nie-HDL i apolipoproteiny B, szczególnie u pacjentów z hipertriglicydemią [3, C]. Rekomendowane są maksymalnie tolerowane statyny o dużej sile działania (takie jak atorwastatyna, rosuwastatyna lub pitawastatyna) z ezetymibem i (lub) kwasem bempediowym lub bez ezetymibu i (lub) kwasu bempediowego (jeśli jest dostępna), a u większości pacjentów należy początkowo stosować dietę zdrową dla serca ze zmodyfikowanymi ilościami tłuszczów w celu osiągnięcia założonych wartości z cholesterolu LDL. [1, A]. Leczenie ukierunkowane na PCSK9 (przeciwciała monoklonalne lub mały interferujący RNA (inklizyran)) należy dodać, jeśli docelowe stężenie cholesterolu LDL nie jest osiągnięte za pomocą diety, maksymalnie tolerowanych statyn, ezetymibu, kwasu bempediowego i innych terapii wspomagających. [1, A] U pacjentów z HeFH skrajnie wysokiego ryzyka (na przykład po zawale mięśnia sercowego lub u pacjentów z wielonaczyniową miażdżycą tętnic wieńcowych lub choroby wielonaczyniowej), połączenie statyn o dużej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>sile działania, ezetymibu i terapii ukierunkowanej na PCSK9 należy uznać za leczenie pierwszego rzutu. [2, B].</p> <p><i>Brak informacji nt. siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i></p>
<p>ACC 2022 (USA)</p> <p>Źródło finansowania: ACC</p>	<p>Wytyczne dotyczą terapii niestatynowych w obniżaniu cholesterolu LDL u pacjentów z ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej.</p> <p>Postępowanie farmakologiczne u dorosłych z pierwotną ciężką hipercholesterolemią (kolejne linie leczenia po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej przez chorego dawki statyn):</p> <ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć ezetymib i/lub inhibitor PCSK9; można rozważyć kwas bempediowy lub inklisiran. <p>Jeśli pożądanego jest dodatkowe obniżenie stężenia LDL-C po dodaniu ezetymibu i/lub PCSK9 do statyn, zaleca się włączenie kwasu bempediowego. 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 ezetymib i inhibitory PCSK9 jako leki niestatynowe pierwszego i drugiego rzutu.</p> <p>Kwas bempediowy, i lek skojarzony w stałej dawce z ezetymibem został zatwierdzony przez FDA w 2020 r. i są wskazane jako uzupełnienie diety i maksymalnie tolerowanej terapii statynami w leczeniu dorosłych chorych na HeFH lub ASCVD, którzy wymagają dodatkowego obniżenia stężenia LDL-C.</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>CCS 2021 (Kanada)</p> <p>Źródło finansowania: CCSD</p>	<p>Wytyczne Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące postępowania w dyslipidemii w celu zapobiegania chorobom układu krążenia u dorosłych</p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 (alirokumabu lub ewolokumabu) w celu obniżenia stężenia LDL-C u pacjentów z heterozygotyczną FH bez objawów klinicznych ASCVD, u których LDL-C pozostaje powyżej wartości docelowej (tj. LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l lub $< 50\%$ redukcja po leczeniu podstawowym; lub ApoB $\geq 0,85$ mg/dL lub nie-HDL-C $\geq 3,2$ mmol/l) pomimo maksymalnie tolerowanej terapii statynami w połączeniu z terapią ezetymibem lub bez (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab) u pacjentów z heterozygotyczną FH i ASCVD, u których LDL-C pozostaje powyżej progu $\geq 1,8$ mmol/L (lub ApoB $\geq 0,7$ mg/dL lub non-HDL-C $\geq 2,4$ mmol/l) pomimo maksymalnie tolerowanej terapii statynami, z ezetymibem lub bez (silne rekomendacje; dowody wysokiej jakości).</p> <p>W zaleceniach przedstawionych w wytycznych nie wymieniono kwasu bempediowego. Jedyna wzmianka dotyczy toczących się badań klinicznych nad tym lekiem (badanie CLEAR).</p> <p><i>Brak informacji nt. siły rekomendacji i poziomu dowodów</i></p>
<p>ESC 2021 (Europa)</p> <p>Źródło finansowania: ESC</p>	<p>Wytyczne dotyczą profilaktyki chorób układu krążenia w praktyce klinicznej</p> <p><u>Zalecenia dotyczące farmakologicznego obniżania poziomu LDL-C dla osób poniżej 70. roku życia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z FH (hipercholesterolemia rodzinna) z grupy bardzo dużego ryzyka (tzn. z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka), u których nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyn w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 (I C); Należy rozważyć ezetymib jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany (nawet po ponownym podaniu leku) (IIa, B). Jeżeli leczenie statynami nie jest zupełnie tolerowane (nawet po ponownym podaniu) można rozważyć leczenie skojarzone inhibitorem PCSK9 w skojarzeniu z ezetymibem. (IIb, C). Jeśli cel terapeutyczny nie został osiągnięty, można rozważyć skojarzenie statyn z lekiem wiążącym kwasy żółciowe (IIb, C). <p>W wytycznych odniesiono się również do leczenia kwasem bempediowym, jako potencjalnie nowej technologii, która została zatwierdzona niedawno w kilku Państwach. Stosowanie BA 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> <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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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>ESC/EAS 2019 (Europa)</p> <p>Źródło finansowania: ESC/EAS</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w dyslipidemiach (leczenia zaburzeń lipidowych).</p> <p><u>Zalecenia dotyczące wykrywania i leczenia pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się, aby rozważyć rozpoznanie FH (hipercholesterolemia rodzinna) u pacjentów z CHD w wieku <55 lat w przypadku mężczyzn i <60 lat w przypadku kobiet, osób mających krewnych z przedwczesną CVD (zakończoną lub niezakończoną zgonem), osób mających krewnych z kępkami żółtymi ścięgien, a także osób ze znacznie zwiększonym stężeniem LDL-C (u dorosłych >5 mmol/l [>190 mg/dl], u dzieci >4 mmol/l [>150 mg/dl]) oraz u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaną FH (I C); • Zaleca się rozpoznawanie FH na podstawie kryteriów klinicznych, a jeśli to możliwe, potwierdzenie rozpoznania za pomocą analizy DNA (I C); • Po zidentyfikowaniu probanda z FH zaleca się kaskadowe badania przesiewowe u członków rodziny (I C); • Zaleca się, aby pacjentów z FH z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka zaliczać do grupy bardzo dużego ryzyka, a pacjentów bez wcześniejszej ASCVD oraz bez innych czynników ryzyka zaliczać do grupy dużego ryzyka (I C); • U pacjentów z FH z ASCVD należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl). Jeżeli nie uda się osiągnąć celów leczenia, zaleca się terapię skojarzoną (I C); • W prewencji pierwotnej u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia należy rozważyć zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) (IIa C); • Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka, jeżeli nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem (I C). <p>Wytyczne wspominają również o kwasiu bempediowym 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>NICE 2019 (Wlk. Brytania)</p> <p>Źródło finansowania: NICE</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku hipercholesterolemii rodzinnej (FH).</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia ezetymibem jest zalecana jako opcja w leczeniu pierwotnej heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych, u których leczenie statynami jest przeciwwskazane lub nietolerowane; • 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; • 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);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> 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; <p><i>Siła rekomendacji/poziom dowodów:</i></p> <p><i>must (or must not) be used</i> - rekomendacja stosowana zwykle tylko wtedy, gdy istnieje prawny obowiązek zastosowania zalecenia</p> <p><i>should (or should not) be used</i> - w przypadku zdecydowanej większości ludzi interwencja (lub interwencje) przyniesie więcej pożytku niż szkody i będzie kosztowo efektywna. Zalecany przez NICE dobór słów to Offer/refer/advise.</p> <p><i>could be used (consider)</i> - dla większości pacjentów interwencja przyniesie więcej pożytku niż szkody i będzie opłacalna, jednakże inne opcje mogą być podobnie opłacalne lub niektórzy pacjenci mogą zdecydować się na mniej skuteczną, ale tańszą interwencję. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.</p>
<p>AHA 2018 (USA)</p> <p>Źródło finansowania: ACC/AHA</p>	<p>Wytyczne dotyczą zmniejszania ryzyka miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego poprzez kontrolę poziomu cholesterolu we krwi.</p> <p>Postępowanie w przypadku ciężkiej hipercholesterolemii (LDL-C \geq190 mg/dL [\geq4.9 mmol/L]):</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów w wieku 20-75 lat statyny w maksymalnej tolerowanej przez pacjenta dawce [I, B-R]. 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 (\geq2,6 mmol/l), uzasadnione jest leczenie ezetymibem [IIa, B-R]. 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]. U pacjentów w wieku 30-75 lat, z heterozygotyczną FH (hipercholesterolemia rodzinna) i stężeniem LDL-C wynoszącym 100 mg/dl lub wyższym (\geq2,6 mmol/l) podczas przyjmowania maksymalnie tolerowanych statyn i ezetymibu można rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 [IIb, B-R]. U pacjentów w wieku 40-75 lat, z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym 220 mg/dl lub wyższym (\geq5,7 mmol/l) i którzy osiągają w trakcie leczenia stężenie LDL-C wynoszące 130 mg/dl lub wyższe (\geq3,4 mmol/l) podczas przyjmowania maksymalnie tolerowanych leczenia statyną i ezetymibem można rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 [IIb, C-LD]. <p>Wytyczne nie wymieniają kwasu bempediowego jako potencjalnej opcji terapeutycznej.</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 pierwotnej hipercholesterolemii, 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 16.02.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Nilemdo, Nexletol, bempedoic acid. W wyniku wyszukiwania dla ocenianego leku w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii odnaleziono 3 rekomendacje: 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. Ponadto odnaleziono informację o zaniechaniu oceny produktu leczniczego Nilemdo przez AWMSG w 2020 r., ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE (nr TA694), która dotyczy jednak skojarzenia kwasu bempediowego z ezetymibem²⁷.

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 5. 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>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>Komitet wykonawczy rekomenduje umieszczenie kwasu bempediowego (Nilemdo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w połączeniu ze statynami i ezetymibem lub • w skojarzeniu z samym ezetymibem, <p>na wykazie leków refundowanych do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią 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. Instytut rekomenduje obniżkę ceny o 50%. Jedną z opcji może być renegocjacja, jeżeli w przyszłości dane długoterminowe wykażą, że osiągane są efekty w zakresie twardych punktów końcowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>

²⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta694>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Lek ma terapeutyczną wartość dodaną w porównaniu ze standardowym leczeniem, jednakże wartość ta opiera się na zastępczych punktach końcowych; a wyniki dotyczące twardych punktów końcowych nie są jeszcze dostępne. Ponadto istnieje niepewność co do opłacalności leku. Kwas bempediowy jest skuteczną metodą leczenia, w przypadku której nie ma pewności co do skutków długoterminowych, zwłaszcza w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym i zgonu.</p>
<p>GBA/IQWiG 2021 (Niemcy)</p>	<p>Leczenie dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną</p>	<p>Nie wydano rekomendacji</p> <p>Autorzy rekomendacji wskazali, iż nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania kwasu bempediowego w porównaniu do alternatywnych terapii we wskazaniach:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dorosli 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); 2. Dorosli z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią, którzy wyczerпали już dostępne opcje farmakologiczne i dietetyczne (z wyjątkiem ewolokumabu) mające na celu zmniejszenie stężenia lipidów, (komparator: ewolokumab, jeśli to konieczne, z towarzyszącą terapią hipolipemizującą) <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>
<p>SMC 2021 (Szkocja)</p>	<p>Dorośli z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią, jako uzupełnienie diety</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Produkt leczniczy Nilemdo został zaakceptowany do stosowania w Szkocji u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią, jako uzupełnienie diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, • w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie tolerują statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. <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 niewielka 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 ezetymibu.</p>
<p>NCPE 2021 (Irlandia)</p>	<p>Dorośli z hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną</p>	<p>Rekomendacja negatywna</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>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2020 (Walia)	Dorośli z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią, jako uzupełnienie diety	Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE nr TA694*

* ocena NICE dotyczy skojarzenia kwasu bempediowego z ezetymibem

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. pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych osób z nietolerancją statyn, zalecane jest stosowanie leków obniżających poziom cholesterolu LDL:

- ezetymibu;
- inhibitorów PCSK9 (ewolokumabu lub alirokumabu);
- inklisiranu.

W opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT, prof. Jarosława Drożdża, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii oraz prof. Małgorzaty Lelonek, Kierownik Zakładu Kardiologii Nieinwazyjne UM w Łodzi, aktualnie stosowanymi technologiami (oprócz diety) w ocenianym wskazaniu są: ezetymib, inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab) oraz inklisiran.

Wszystkie wymienione wyżej leki są obecnie refundowane w Polsce (wg Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., Dz. U. z 2023 r., poz.111):

- 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);
- 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.

W ramach refundacji aptecznej w grupie limitowej „48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego” refundowane są:

- 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, Suvadion Plus) oraz we wskazaniu: „Leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii” (produkt leczniczy: Rozesta);

Ponadto w grupie limitowej „47.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - fibryny”, m. in. we wskazaniu hiperlipidemia, refundowane są: ciprofibrat (Lipantor) oraz fenofibrat (Biofibrat, Apo-Feno, Fenardin, Grofibrat, Lipanthyli i Lipanthyli Supra), natomiast w ramach procedury importu docelowego finansowana jest cholestyramina (produkt leczniczy Vasosan P). Fibryny i cholestyramina mają jednak nieco inny cel terapeutyczny niż kwas bempediowy i inny mechanizm działania. Cholestyramina wiąże w jelicie kwasy żółciowe i nasila ich wydalanie z kałem, a zmniejszanie puli kwasów żółciowych nasila ich biosyntezę wątrobową z cholesterolu, co prowadzi do zmniejszania puli cholesterolu. Zarówno fibryny jak i cholestyramina nie zostały wskazane przez ankietowanych ekspertów klinicznych jako technologie alternatywne dla kwasu bempediowego w ocenianym wskazaniu, zatem nie ujęto ich jako komparatory w niniejszym raporcie.

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 w ocenianym wskazaniu, tj. pierwotnej hipercholesterolemii (heterozygotycznej rodzinnej i nierodzinnej) u osób dorosłych, u których występuje nietolerancja statyn, przyjęto ezetymib, ewolokumab, alirokumab oraz inklisiran. Należy przy tym zwrócić uwagę, że zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, u pacjenta, którego dotyczy wniosek o wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Nilemdo, ezetymib był już zastosowany i leczenie przerwano ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

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 26.01.2024 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 6. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną), u których występuje nietolerancja statyn	-
Interwencja	Kwas bempediowy	-
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Nie określano	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne	-
Inne	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 cztery najaktualniejsze przeglądy systematyczne z metaanalizą:

- Goyal 2024 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA), obejmujący skuteczność i wyniki stosowania kwasu bempediowego (BA) w porównaniu z placebo u pacjentów ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią i nietolerancją statyn;
- De Phillipe 2023 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA), dotycząca bezpieczeństwa i skuteczności kwasu bempediowego względem placebo u pacjentów ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną (FH) lub z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, nietolerancją statyn lub leczonych statynami z chorobami układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (ASCVD);
- Burnett 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA), mający na celu porównanie względnej skuteczności inkisiranu, ewolokumabu, alirokumabu, kwasu bempediowego oraz ezetemib u pacjentów z hipercholesterolemią, w tym chorobą układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (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 względem placebo/ezetynibu/placebo+ezetynib u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;

oraz 1 badanie obserwacyjne:

- Warden 2022 – retrospektywne badanie dotyczące skuteczności praktycznej kwasu bempediowego wśród dorosłych pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym, rodzinną hipercholesterolemią oraz nietolerancją statyn.

9.1.1. Wynik przeglądu systematycznego

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Lin 2022

Przeгляд systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu bempediowego u pacjentów z hipercholesterolemią oraz 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.

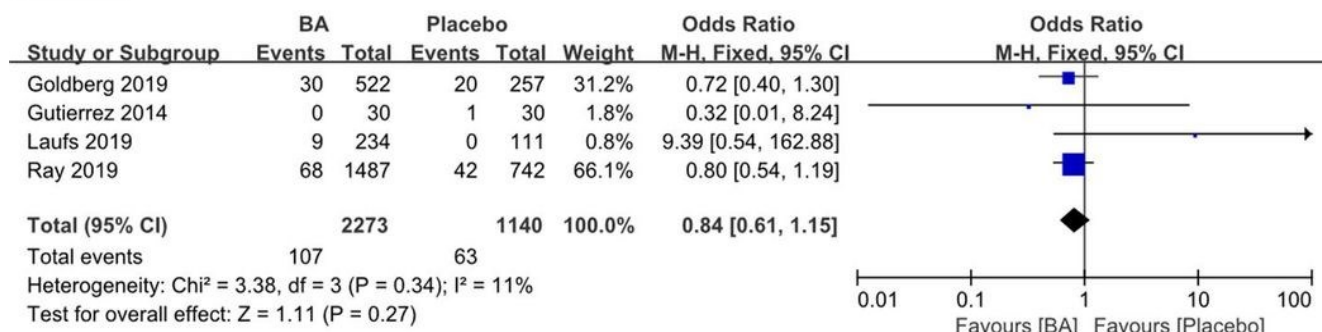
W wyniku przeglądu odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych, obejmujących łącznie 3956 pacjentów, z okresem obserwacji do 52 tygodni, w których przedstawiono następujące porównania:

- 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.

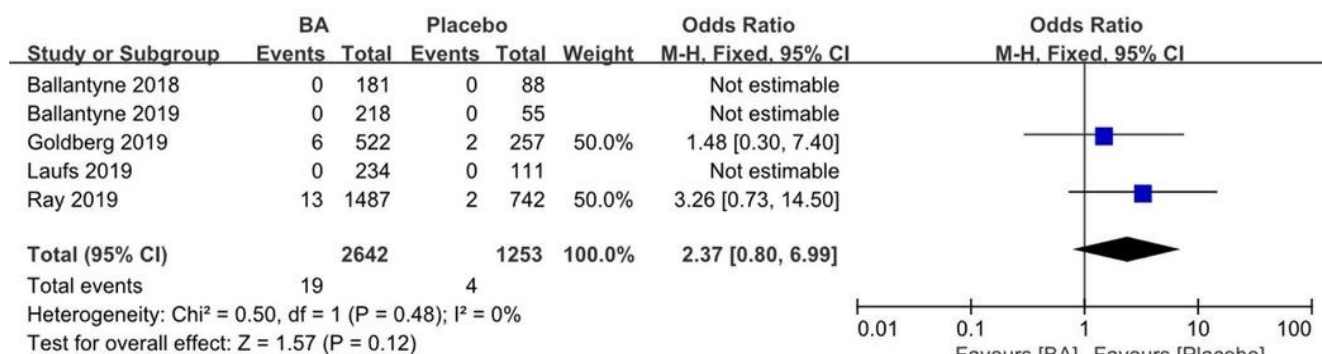
Do czterech z tych badań: Goldberg 2019 (779 pacjentów), Ballantyne 2019 (382 pacjentów), Laufs 2019 (345 pacjentów), Ray 2019 (2230 pacjentów) włączano pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub miażdżycową chorobą układu krążenia. Badanie Gutierrez 2014 (60 pacjentów) dotyczyło chorych z cukrzycą typu 2 i poziomem LDL-C ≥ 100 mg/dL, natomiast w przypadku badania Ballantyne 2018 (269 pacjentów) podano jedynie, że włączano chorych z hipercholesterolemią (poziom LDL-C ≥ 100 mg/dL) oraz nietolerancją statyn.

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).

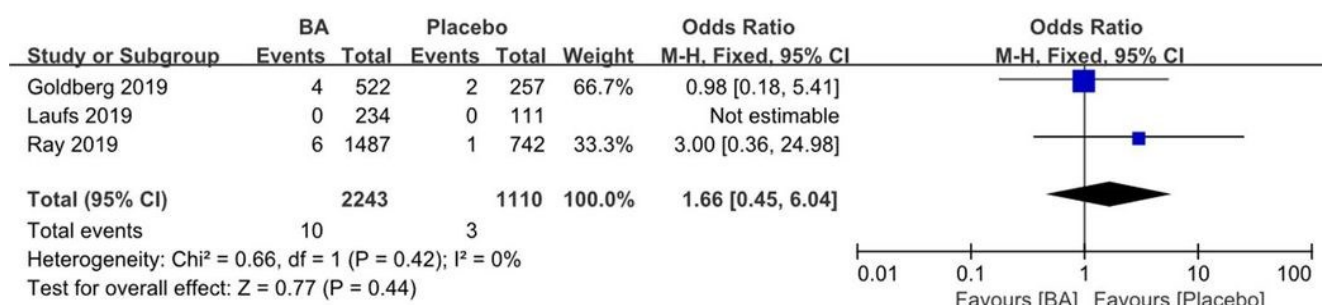
A) MACE



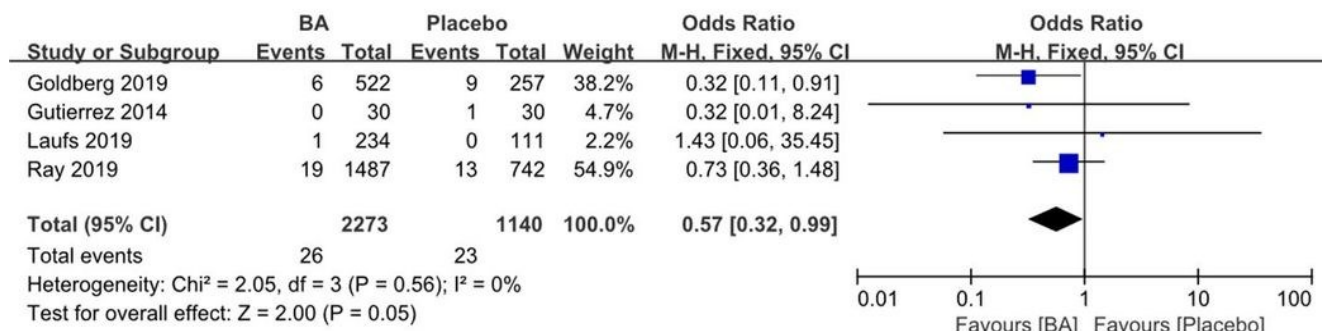
B) All-cause mortality



C) Cardiovascular mortality

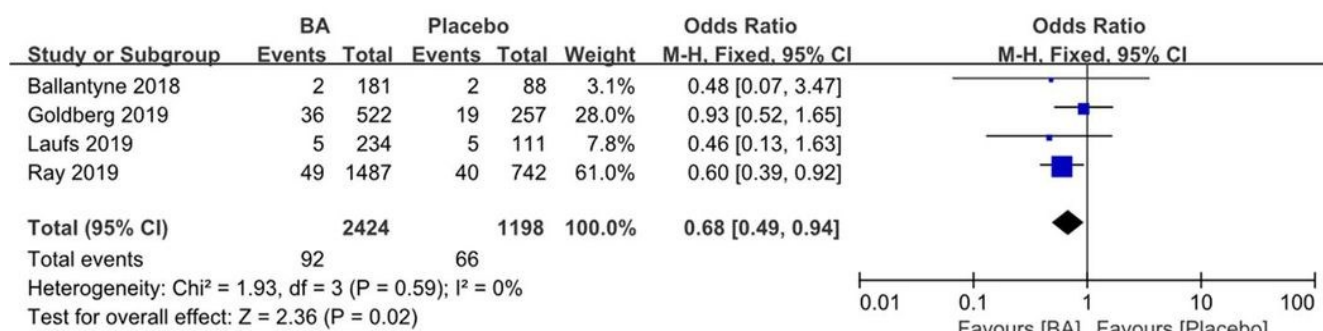


D) Nonfatal myocardial infarction

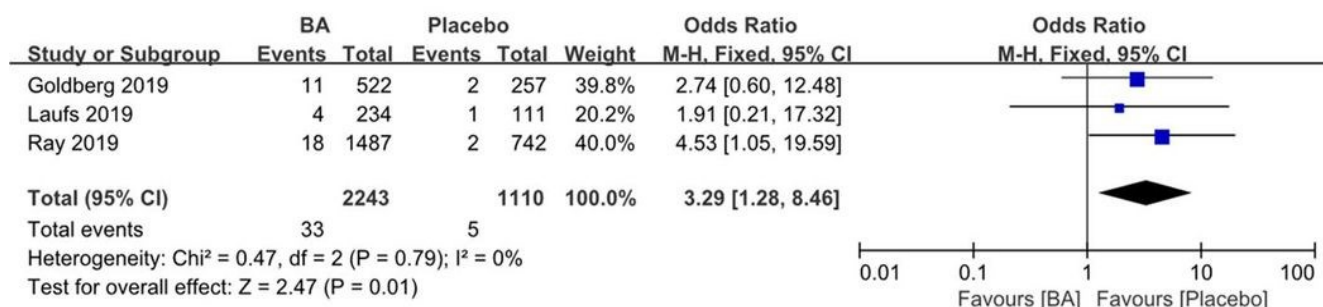


Rysunek 1. Wyniki metaanalizy dla porównania kwas bempediowy vs placebo – cz. 1 (wg Lin 2022)

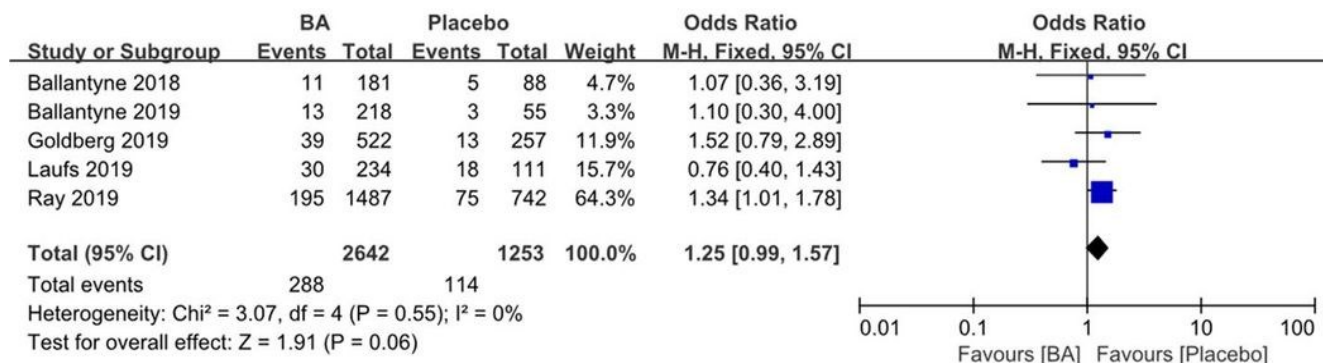
A) New-onset or worsening of diabetes mellitus



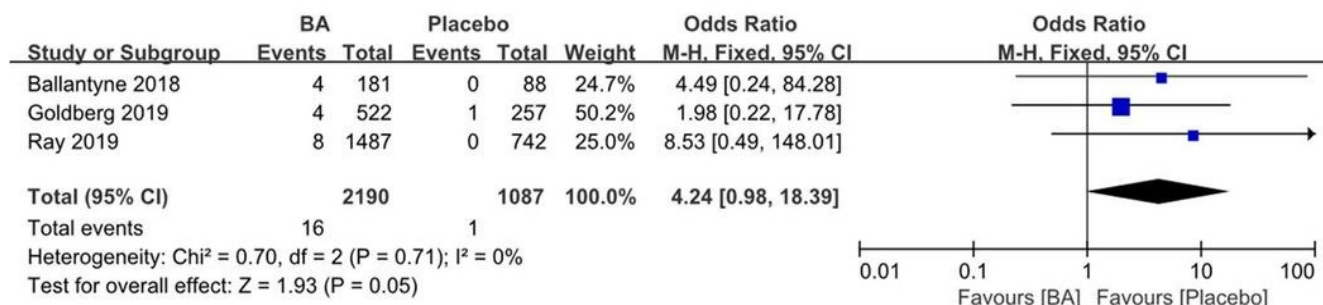
B) Gout



C) Muscular disorders



D) Decrease in GFR



Rysunek 2. 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 o podłożu miażdżycowym (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. W publikacji podano informację, iż odsetek pacjentów z HeFH wahał się od 1% do 17%. 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:

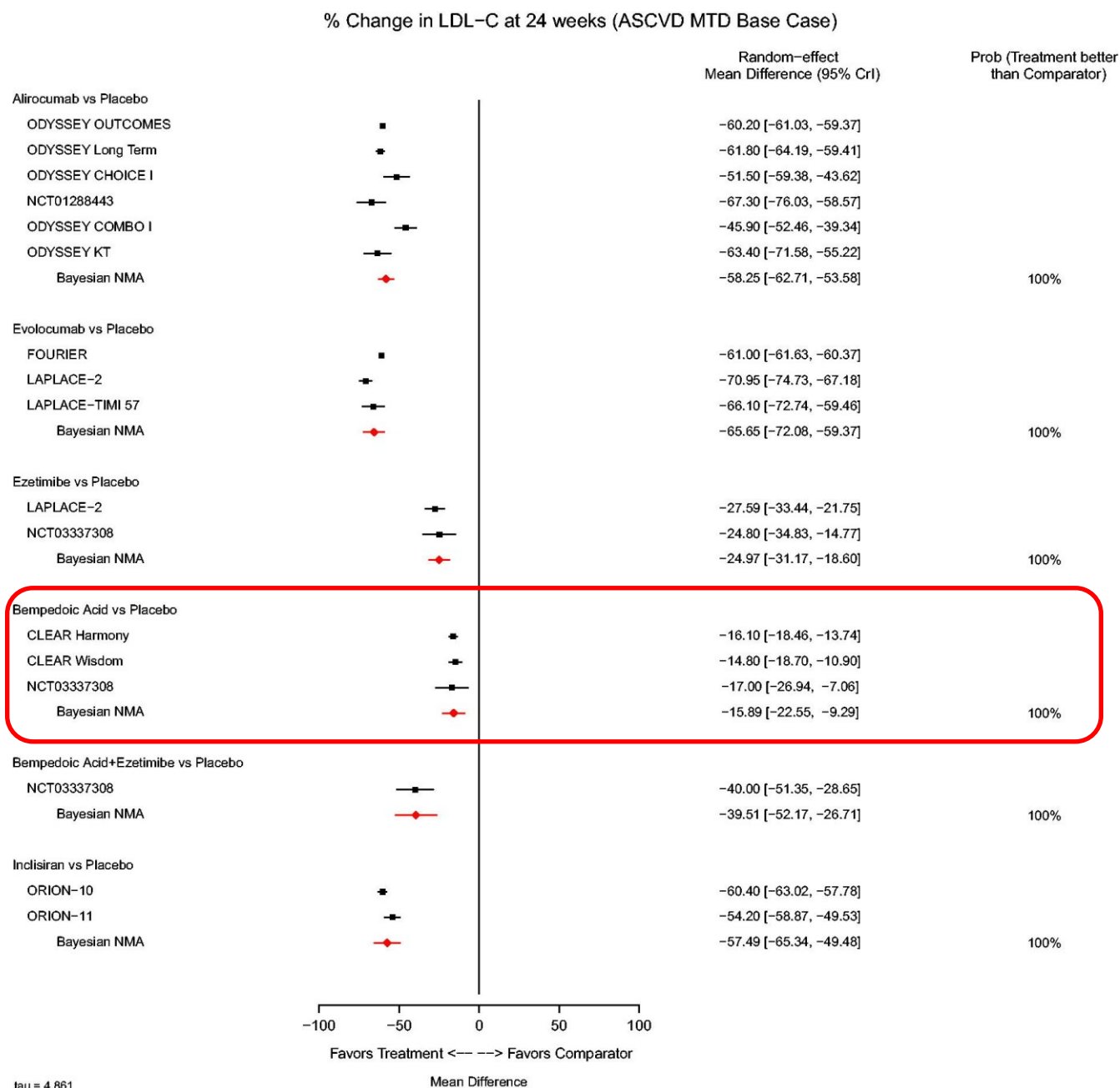
- alirokumab vs placebo: ODYSSEY OUTCOMES (N=18 924), ODYSSEY Long Term (N=2 341), ODYSSEY CHOICE I (N=547), NCT01288443 (N=92), ODYSSEY COMBO I (N=316), ODYSSEY KT (N=199),
- ewolokumab vs placebo: FOURIER (N=27 564), LAPLACE-2 (N=1 899), LAPLACE-TIMI 57 (N=315);
- ezetemib vs placebo: LAPLACE-2 (N=1 899), NCT03337308 (N=301)²⁸;
- 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.

²⁸ Badanie NCT03337308 było badaniem wieloramiennym, w którym skuteczność preparatu złożonego kwas bempediowy+ezetemib porównano względem placebo, ezetemibu oraz względem kwasu bempediowego



Rysunek 3. Zmiana LDL-C (%) po 24 tygodniach – wyniki metaanalizy sieciowej (wg Burnett 2022)

De Filippo 2023

Przegląd systematyczny i metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych badań dotyczyła bezpieczeństwa i skuteczności kwasu bempediowego w dawce 180 mg (inne dawki wykluczono) u pacjentów z hipercholesterolemią. Przeszukano bazy danych bibliotek PubMed, Scopus i Cochrane (ograniczone czasowo do 4 marca 2023 r.).

Kryteria włączenia obejmowały pacjentów z hipercholesterolemią nietolerujących leczenia statynami lub pacjentów leczonych statynami z ASCVD i rodzinną hipercholesterolemią lub wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, którym podawano kwas bempediowy lub placebo (standard opieki lub braku leczenia).

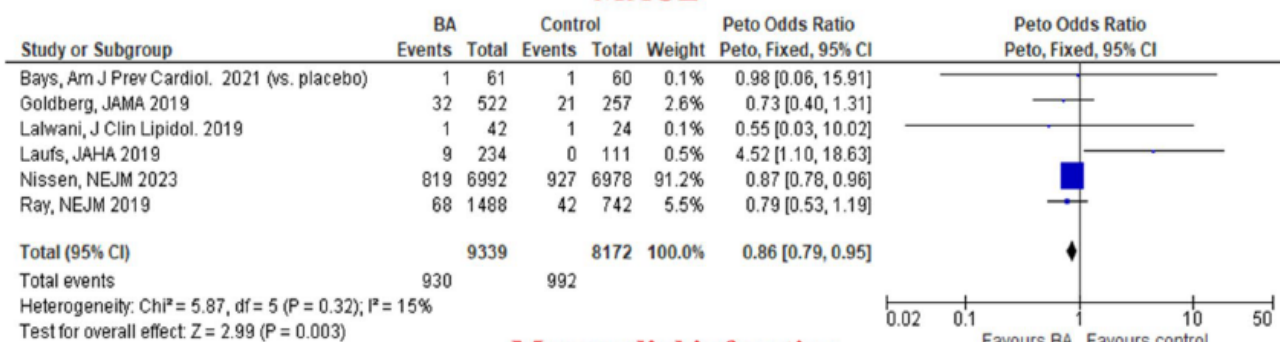
Głównym punktem końcowym były poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) oraz redukcja cholesterolu LDL. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa obejmowały zdarzenia niepożądane dotyczące mięśni, wystąpienie cukrzycy u noworodków i dnę moczanową.

Do przeglądu włączono 11 badań (Ray 2019 [CLEAR HARMONY], Ballantyne 2019, Goldberg 2019 [CLEAR WISDOM], Lalwani 2019, Ballantyne 2016, Laufs 2019 [CLEAR Serenity], Ballantyne 2018, Bays 2021, Rubino

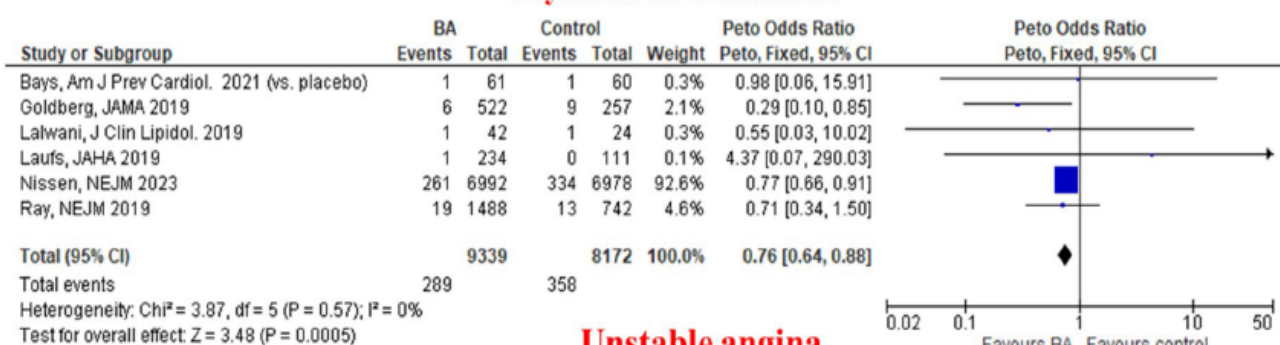
2020, Rubino 2021, Nissen 2023 [CLEAR OUTCOMES]) obejmujących łącznie 18 315 pacjentów (9854 stosujących BA vs 8461 osób otrzymujących placebo/nieleczonych).

Stosowanie kwasu bempediowego (BA) wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem MACE (OR 0,86, 95% CI (0,79–0,95)), zawału mięśnia sercowego (OR 0,76, 95% CI (0,64–0,88)) i niestabilnej dławicy piersiowej (OR 0,69, 95% CI (0,54–0,88)) w porównaniu do grupy kontrolnej. Mediana okresu obserwacji wynosiła 87 (15–162) tygodni. Stosowanie BA wiązało się z redukcją cholesterolu LDL (średnia różnica [MD]–22,42, 95% CI (– 24,02% do – 20,82%)), cholesterolu całkowitego (– 16,50%, 95% CI (– 19,21% do – 13,79%)), lipoproteiny Apo-B (–19,55%, 95% CI (–22,68% do -16,42%)) i CRP o wysokiej czułości (–27,83%, 95% CI (–31,71% do -23,96%)) w 12 tygodniu badania. Podanie BA wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia dny moczanowej (OR 1,55, 95% CI 1,27–1,90) w porównaniu z placebo. Poprawa kontroli cholesterolu osiągnięta dzięki zastosowaniu BA zmniejsza ryzyko MACE m.in. zawału mięśnia sercowego i rewaskularyzacji wieńcowej. Zdaniem autorów metaanalizy lek miał zadowalający profil bezpieczeństwa z wyjątkiem zwiększonego ryzyka dny moczanowej.

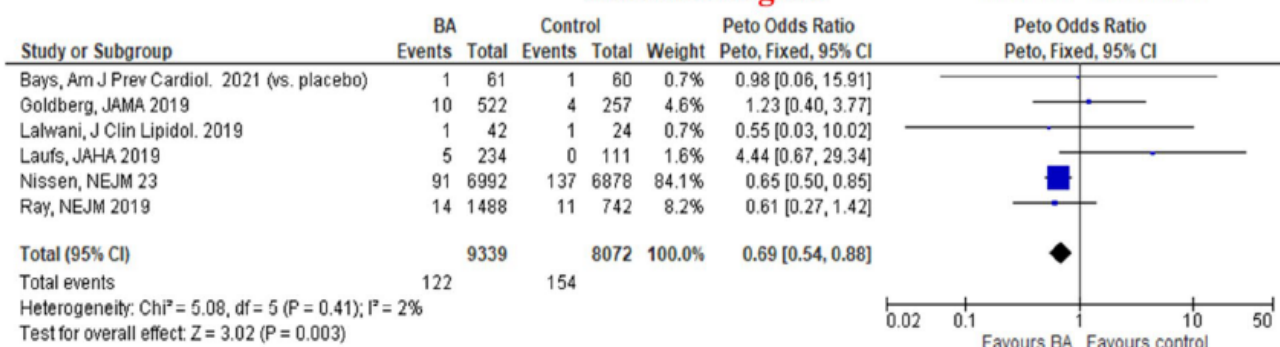
MACE

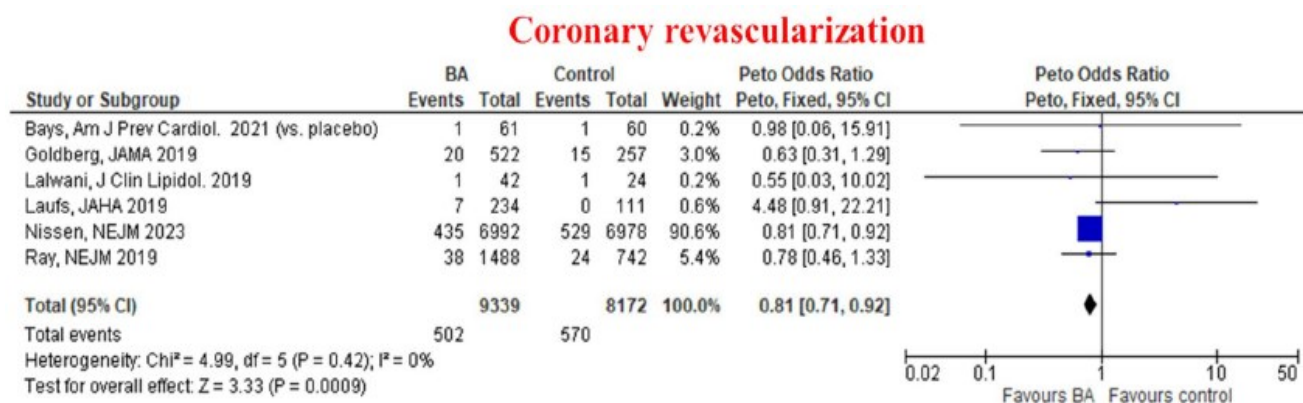


Myocardial infarction



Unstable angina





Rysunek 4. Wyniki metaanalizy dla porównania kwas bempediowy vs placebo (wg. De Filippo 2023)

Goyal 2024

Metaanaliza obejmowała skuteczność i wyniki stosowania kwasu bempediowego (BA) w porównaniu z placebo u pacjentów z nietolerancją statyn.

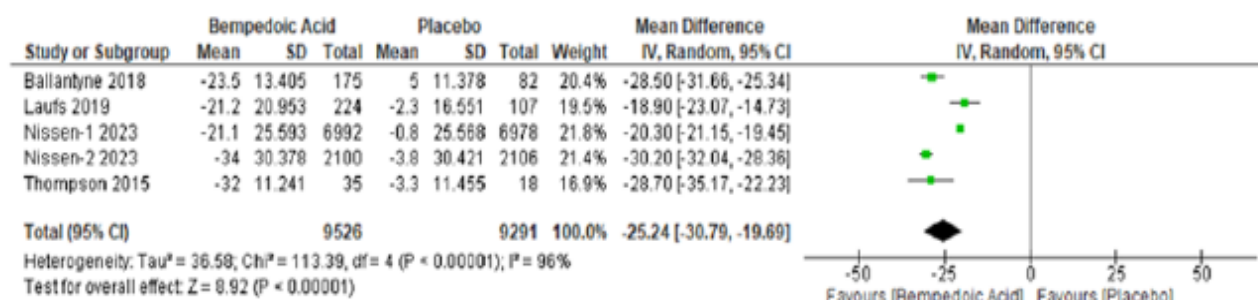
Przeprowadzono przegląd literatury elektronicznej, korzystając z różnych baz danych, m.in. jak Medline, Google Scholar i Międzynarodowego Rejestru Badań Klinicznych. Kryteria włączenia obejmowały: (1) randomizowane badania kontrolowane (RCT); (2) badania prowadzone w populacji mężczyzn oraz kobiet po menopauzie lub niebędących w ciąży i niekarmiących piersią, które ukończyły 18. rok życia z przebytymi w przeszłości zdarzeniami sercowo-naczyniowymi lub wysokim ryzykiem chorób układu krążenia; (3) badania dotyczące pacjentów z hipercholesterolemią; i (4) pacjentów ze zgłoszoną nietolerancją leczenia statynami.

Analiza obejmowała 5 randomizowanych badań kontrolowanych (RCT): Nissen-1 2023 (CLEAR Outcomes, NCT02993406), Nissen-2 2023 (CLEAR Outcomes – subpopulacja z prewencją pierwotną), Thompson 2015, Laufs 2019 (CLEAR Serenity), Ballantyne 2018 (CLEAR Tranquility), w których wzięło udział łącznie 18 848 uczestników w tym 9544 pacjentów leczonych BA oraz 9 404 leczonych placebo. We wszystkich badaniach grupa eksperymentalna otrzymywała BA w dawce 180 mg, z wyjątkiem badania Thompson 2015, w którym zastosowano BA w dawce 240 mg. We wszystkich badaniach, grupa kontrolna otrzymywała placebo. Wszyscy uczestnicy mieli zdiagnozowaną hipercholesterolemię i wykazywali nietolerancję statyn. Średni wiek uczestników wynosił 64,8 ± 1,50 lat, a 49,9% z nich stanowili mężczyźni.

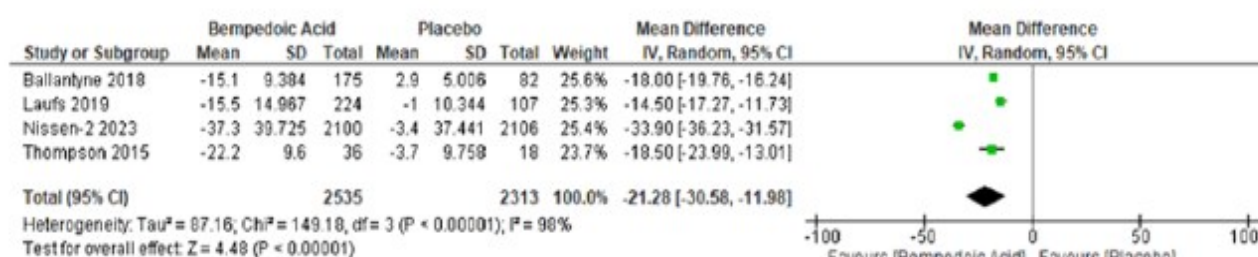
Głównym punktem końcowym była zmiana stężenia LDL-C. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. zmiany w stężeniu HDL-C, nie-HDL-C, trójglicerydów (TG), wyniki kliniczne, takie jak MACE (3-punktowe połączenie udaru mózgu niezakończzonego zgonem, zawału mięśnia sercowego niezakończzonego zgonem i śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych), śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (ACM), śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego (MI) i dodatkowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa. Wykazano znaczącą redukcję LDL-C [różnica LSM w %: -25,24; 95% CI: (-30,79 do -19,69); $p < 0,00001$], cholesterolu całkowitego [różnica LSM w %: -21,28; 95% CI: (-30,58 do -11,98); $p < 0,00001$], nie-HDL-C [różnica LSM w %: -23,27; 95% CI: (-29,80 do -16,73), $p < 0,00001$] i HDL-C [różnica LSM w %: -3,37, 95% CI: (-3,73 do -3,01), $p < 0,00001$] u pacjentów stosujących BA w porównaniu do placebo. Stosowanie BA wiązało się z niższym ryzykiem rewaskularyzacji wieńcowej [RR: 0,81; 95% CI: (0,66 do 0,99); $p = 0,04$], hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej [RR: 0,67; 95% CI: (0,50 do 0,88); $p = 0,005$] i zawału mięśnia sercowego [RR: 0,76; 95% CI: (0,66 do 0,88); $p = 0,0004$].

Nie zaobserwowano istotnej różnicy w MACE [RR: 0,81; $p = 0,15$], ACM [RR: 0,86; $p = 0,46$], śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [RR: 0,79; $p = 0,44$] i udaru [RR: 0,83; $P = 0,08$] pomiędzy obiema grupami. Ryzyko wystąpienia bólu mięśni było IS niższe u pacjentów leczonych BA niż w grupie placebo [RR: 0,80; $p = 0,0002$], natomiast ryzyko dny moczanowej [RR: 1,46; $p < 0,0001$] i hiperurykemii [RR: 1,93; $p < 0,00001$] było IS wyższe w przypadku pacjentów leczonych BA niż stosujących placebo. Ryzyko działań niepożądanych, takich jak zaburzeń neurokognitywnych, zapaleń nosogardzieli zakażeń dróg moczowych, zakażeń górnych dróg oddechowych, zaburzeń mięśniowych i nasilenia hiperglikemii/DM były porównywalne w obu grupach.

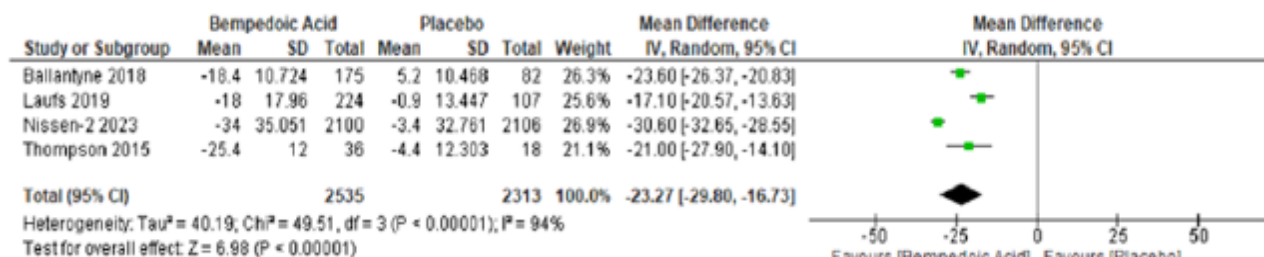
a. LDL



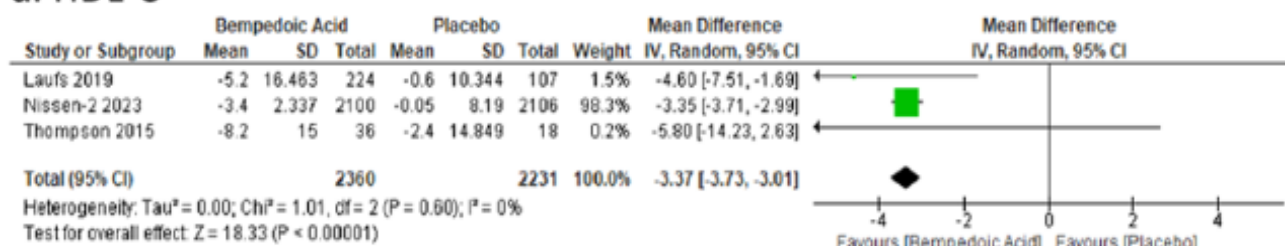
b. Total Cholesterol



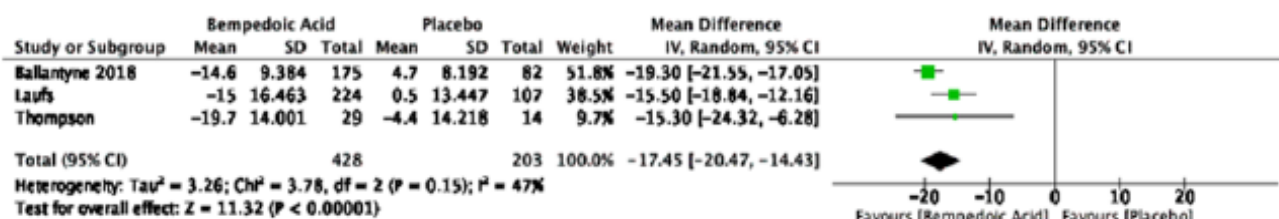
c. Non-HDL-C



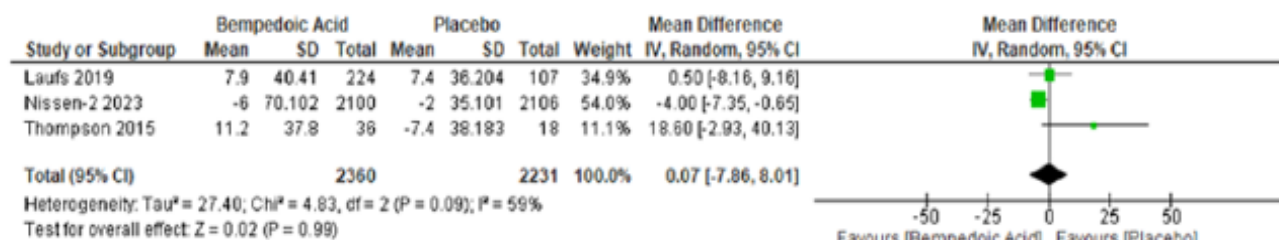
d. HDL-C



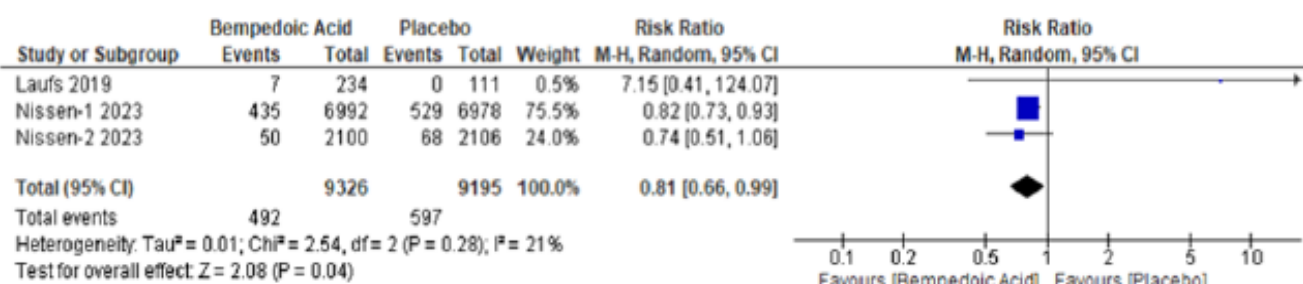
e. ApoB



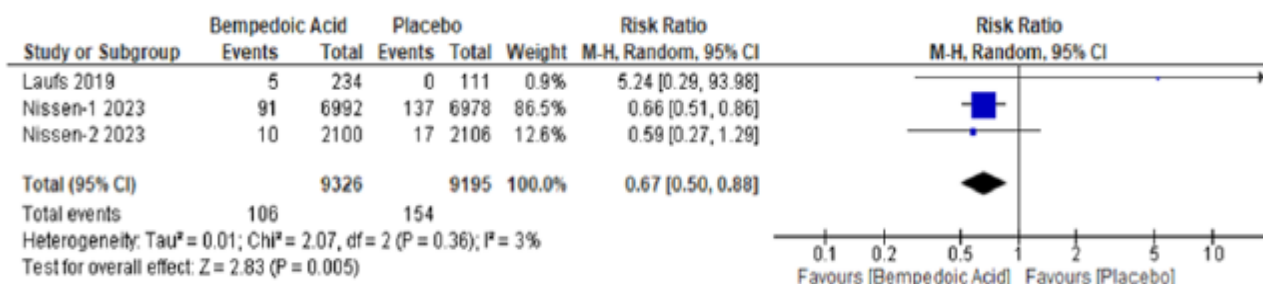
f. Triglycerides (TG)



g. Coronary revascularization



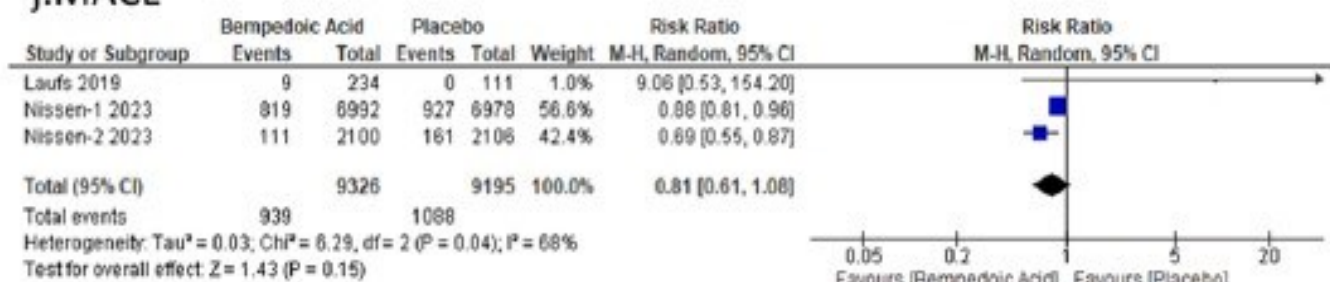
h. Hospitalization for unstable angina



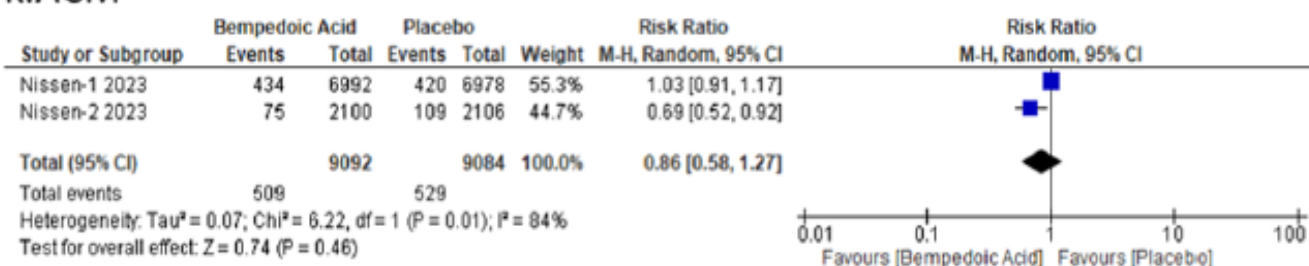
i. Myocardial infarction



j. MACE



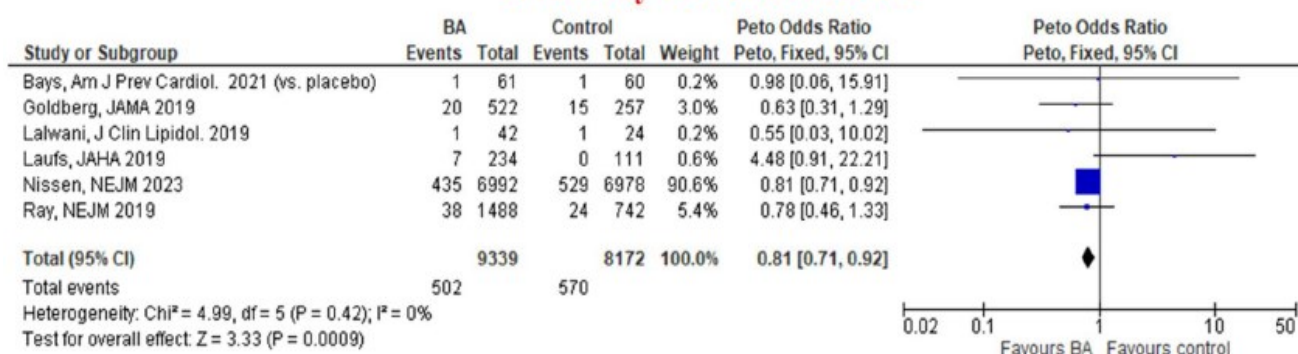
k. ACM



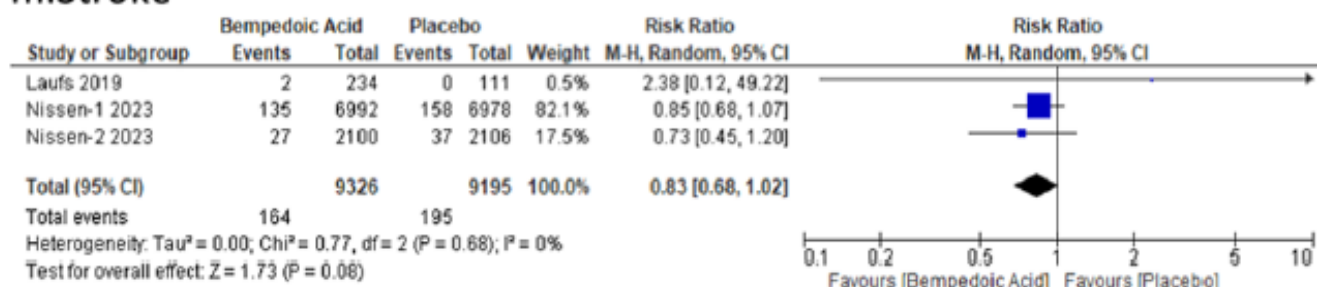
l. Cardiovascular-related mortality



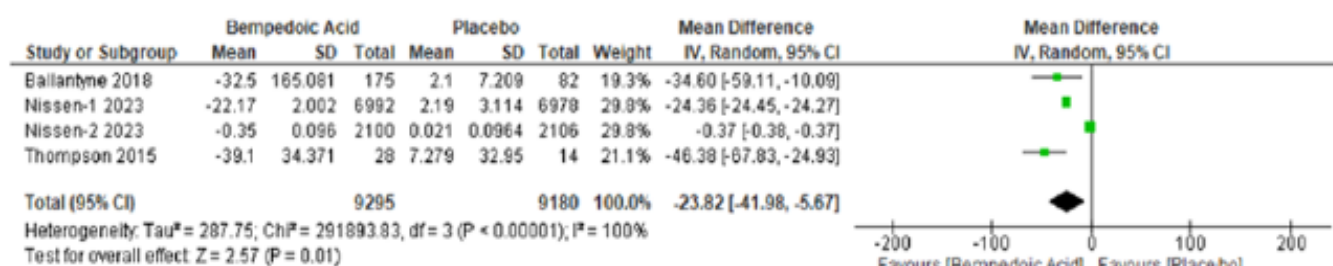
Coronary revascularization



m. Stroke



n. HsCRP



Rysunek 5. Wyniki metaanalizy dla porównania kwas bempediowy vs placebo (wg. Goyal 2024)

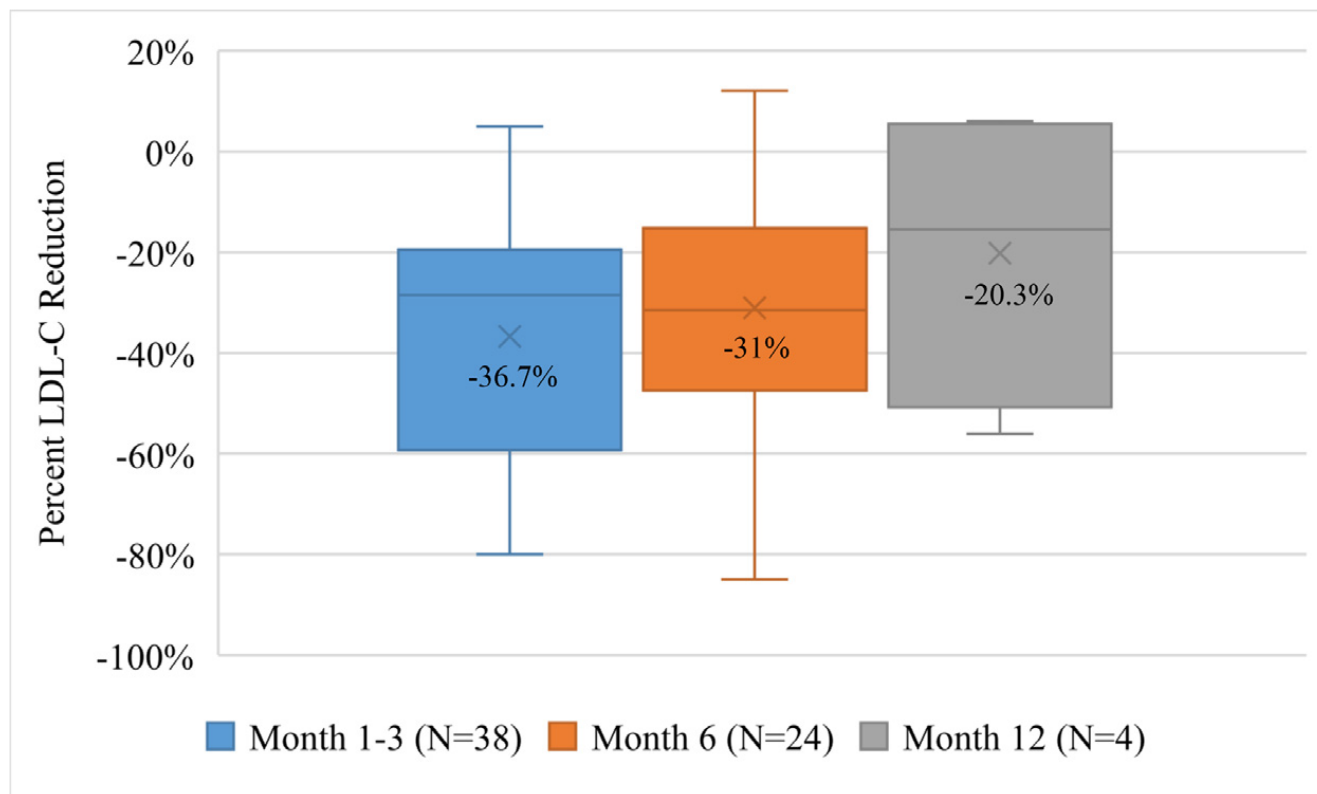
Warden 2022

Retrospektywne badanie obserwacyjne Warden 2022 przeprowadzono w Centrum Kardiologii Prewencyjnej w Oregonie (USA) wśród 73 dorosłych pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (89%), rodzinną hipercholesterolemią (64%) i nietolerancją statyn (74%). Pacjentom, których wyjściowy poziom cholesterolu LDL-C wynosił co najmniej 120 mg/dl, przepisywano kwas bempediowy w okresie od lutego 2020 r. do lipca 2021 r.

Ocenę stężenia lipidów przeprowadzono w trzech punktach czasowych po rozpoczęciu terapii kwasem bempediowym, pomiędzy 1-3 miesiącem, 6 miesiącem i 12 miesiącem leczenia. Punkty końcowe badania obejmowały ocenę skuteczności hipolipemizującej i tolerancji leku oraz ocenę dostępu do leków i ponoszonych kosztów. Gromadzenie danych i ocena rozpoczęły się w marcu 2020 r. i zakończyły w lipcu 2021 r. W przypadku osób, które rozpoczęły leczenie kwasem bempediowym (w momencie analizy danych 64 z 73 pacjentów stosowało terapię kwasem bempediowym), mediana czasu trwania leczenia wyniosła 5,9 miesiąca.

Redukcja poziomu LDL-C w punktach czasowych 1–3 miesięcy, 6 miesięcy i 12 miesięcy wyniosła odpowiednio -36,7% (N = 38), -31% (N = 24) i -20,3% (N = 4) w porównaniu do poziomu wyjściowego. Autorzy publikacji zaznaczyli, że w czasie pierwszej oceny laboratoryjnej po 1-3 miesiącach leczenia występowała znacząca

niejednorodność odpowiedzi z odchyleniem standardowym w zakresie redukcji LDL-C od -13,4% do -60%. U piętnastu pacjentów (20,5%) stężenie LDL-C osiągnęło poziom < 70 mg/dl w trakcie całego leczenia.



Rysunek 6. Wyniki badania Warden 2022 - ocena redukcji LDL-C w trzech punktach czasowych

Skuteczność kwasu bempediowego w obniżaniu LDL-C była porównywalna u osób, które otrzymywały standardową dawkę leku (180 mg na dobę) i u osób, które otrzymywały zmniejszone dawki < 180 mg na dobę (45 mg na dobę, N = 1 lub 90 mg na dobę, N = 14).

W okresie badania wystąpił 1 zgon w wyniku przedawkowania leku opioidowego i uznano, że nie ma on związku ze stosowaniem kwasu bempediowego. Ogółem 35,9% pacjentów (N = 23) przerwało leczenie po medianie okresu obserwacji wynoszącej 1,4 miesiąca – 1 z powodu nieskuteczności (1,6%), 1 z nieujawnionych powodów (1,6%) oraz 21 z powodu zdarzeń niepożądanych powstałych podczas leczenia (TEAE) (32,8%). Przerwanie leczenia z powodu TEAE nie było powiązane z żadnymi cechami wyjściowymi, w tym ze stosowaniem statyn w leczeniu podstawowym (stosowanie i intensywność statyn były podobne u osób, które przerwały leczenie z powodu TEAE i u osób kontynuujących leczenie kwasem bempediowym).

Najczęstszymi TEAE były zdarzenia niepożądane dotyczące układu mięśniowo-szkieletowego, w tym bóle mięśni, skurcze mięśni i bóle stawów (62,5%, N = 20). Innymi TEAE, które wystąpiły u ponad 10% uczestników były objawy żołądkowo-jelitowe (N = 7, 21,9%) i zmęczenie (N = 5, 15,6%). U dwóch pacjentów rozwinęła się dna moczaniowa, u jednego wystąpiła hiperurykemia, a u 3 zapalenie ścięgna.

9.1.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Nilemdo

Profil bezpieczeństwa kwasu bempediowego został przebadany w 4 badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną²⁹ (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

²⁹ W ChPL Nilemdo (aktualizacja 08.04.2022 r.) podano wyniki 4 badań RCT o nr: 1002-047 (CLEAR Wisdom), 1002-040 (CLEAR Harmony), 1002-048 (CLEAR Tranquility), 1002-046 (CLEAR Serenity).

(2,5%). Leczenie na skutek kurczów mięśni (0,7% vs. 0,3%), biegunki (0,5% vs. < 0,1%), bólu kończyn (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 7. 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"> Niedokrwistość Dna moczanowa Hiperurykemia (odnosi się do hiperurykemii i zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi) Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Ból kończyn 	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie stężenia hemoglobiny Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Podwyższone wartości wyników badań czynnościowych wątroby Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego

9.2. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem odnalezionych dowodów naukowych jest brak badań porównujących bezpośrednio kwas bempediowy z przyjętymi komparatorami, brak informacji, jaki odsetek pacjentów stanowili pacjenci z ocenianym wskazaniem (pierwotna hipercholesterolemia i nietolerancja statyn) oraz heterogeniczność badań uwzględnionych w przedstawionych metaanalizach sieciowych. We włączonych publikacjach dostępne były jedynie informacje na temat odsetka pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH), a różnice między poszczególnymi badaniami dotyczyły m. in.: dawek leków, czasu trwania obserwacji, metodyki badań czy wielkości populacji. W przeglądzie systematycznym De Filippo 2023 autorzy nie mieli szczegółowych danych, aby móc ocenić heterogeniczność wśród pacjentów, wskazano jednak na niejednorodność badań z uwagi na fakt, iż niektóre z przytoczonych badań były badaniami II fazy, i różniły się w zakresie projektu badania, wielkości próby i okresu obserwacji.

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. Wyniki tego badania są ujęte w nowszych przeglądach systematycznych: De Filippo 2023 i Goyal 2024, natomiast należy zwrócić uwagę, że przeglądy te przedstawiają jedynie porównanie względem placebo. Jedynym przeglądem systematycznym z metaanalizą przedstawiającym porównanie pośrednie względem przyjętych aktywnych komparatorów, jest przegląd Burnet 2022.

Ograniczeniem analizy są również ograniczone dane dotyczące skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa kwasu bempediowego, co jest istotne biorąc pod uwagę kwestie bezpieczeństwa sygnalizowane w badaniach RCT i podniesione przez ekspertów, którzy przygotowali opinię dla Agencji. Badanie obserwacyjne Warden 2022 obejmowało jedynie 73 pacjentów (z czego 64% stanowili pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną), okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy, a mediana czasu leczenia 5,9 miesiąca.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wg informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia od 1 stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2023 r. wydano 2 zgody na refundację produktu leczniczego Nilemdo (bempedoic acid, 28 tabletek powlekanych 180 mg) dla 1 pacjenta, dla którego zrefundowano 13 opakowań produktu. Całkowity koszt refundacji wyniósł 4781,92 zł.

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. 386,34 zł.

Wszystkie kwoty przytoczone poniżej są kwotami brutto.

Tabela 8. Koszt jednego opakowania produktu Nilemdo

	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Nilemdo, tabl. powlekane 180 mg, 28 tabl.	367,84	389,54	ryczałt	3,20	386,34
Źródło	Ministerstwo Zdrowia (raport ZSMOPL z 10 stycznia 2024 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

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. W przypadku komparatorów oprócz cen wg aktualnego Obwieszczenia MZ, uwzględniono również realne ceny leków (uwzględniające RSS) wg danych NFZ za I połowę 2023 roku.

Tabela 9. Szacunkowy wpływ na budżet płatnika publicznego

Terapia	Dawka roczna	Roczny koszt terapii 1 pacjenta dla płatnika publicznego [PLN]		Roczny koszt dla pacjenta [PLN]
		cena leku wg Obwieszczenia MZ	Koszt terapii wg danych NFZ (uwzględniających ew. RSS leku)	
kwas bempediowy (Nilemdo)	365 tabl. x 180 mg	5 036,22*		41,71
ezetymib (Etibax)	365 tabl. x 10 mg	117,06**		50,19
ewolokumab (Repatha)	26 x 140 mg***	23 206,95	████████	0
alirokumab (Praluent)	26 x 150 mg lub 13 x 300 mg***	23 427,82	████████	0
inklisiran (Leqvio)	3 x 284 mg***	34 340,58	████████	0

* cena leku wg danych MZ (przyjęto cenę najtańszego refundowanego produktu leczniczego zawierającego ezetymib, tj Etibax)

** cena leku wg Obwieszczenia MZ z dn. 11 grudnia 2023 r.

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

Koszt rocznego finansowania przez płatnika 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) [REDAKTOWANE] niż roczny koszt lekami refundowanymi w ramach PL B.101 (alirokumabem, ewelokumabem czy inklisiranem).

Z informacji otrzymanych z MZ wynika, że od 1 stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2023 r. wydano 2 zgody na refundację produktu leczniczego Nilemdo dla 1 pacjenta. Ponadto w tym okresie 2 dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) złożyło wnioski na refundację dla produktu Vasosan P, Cholestyramina (Colestyramin), saszetka 4 g we wskazaniu ICD 10 E.78.0 czysta hipercholesterolemia. W związku z powyższym jako populację docelową w niniejszym raporcie przyjęto 3 pacjentów. Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu Nilemdo u 3 pacjentów wyniesie ok. 15,1 tys. zł.

Tabela 10. Szacunkowy wpływ na budżet płatnika publicznego

Terapia	Populacja docelowa	Roczny koszt płatnika publicznego stosowania terapii dla populacji docelowej wg danych NFZ [PLN]	Roczny koszt dla 3 pacjentów [PLN]
kwas bempediowy (Nilemdo)	3 pacjentów	15 108,66*	125,13
ezetymib (Etibax)		351,13	150,57
ewelokumab (Repatha)		[REDAKTOWANE]	0
alirokumab (Praluent)		[REDAKTOWANE]	0
inklisiran (Leqvio)		[REDAKTOWANE]	0

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać:

- Niepewność co do czasu trwania terapii oraz brak uwzględniania w oszacowaniach compliance.
- Niepewność szacunków dotyczących możliwej wielkości populacji docelowej (szacunki przekazane przez ekspertów klinicznych oraz dostępne dane z innych raportów nie umożliwiają oszacowania liczebności populacji).
- Przedstawione roczne koszty terapii obejmują jedynie koszty leków (pominięto koszty podania i diagnostyki w ramach PL B.101, które wg danych NFZ wynoszą [REDAKTOWANE]).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 15.01.2024 r., znak PLD.45340.3236.2023.AD (data wpływu do AOTMiT: 16.01.2024 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, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg

we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) u osób dorosłych, u których występuje nietolerancja statyn.

Według dodatkowych informacji przekazanych Agencji w dn. 5.02.2024: Pacjent stosował następujące leki: Zaranta, Roswera, Ezetrol. Przerwanie leczenia lekami nastąpiło ze względu na działania niepożądane.

Produkt leczniczy Nilemdo, bempedoic acid, tabletki powlekane 180 mg, jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze centralnej, 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 mieści się w obrębie wskazania zarejestrowanego dla leku Nilemdo.

Według ChPL Nilemdo jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) albo dyslipidemią mieszaną w uzupełnieniu do diety:

- 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,
- 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.

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu.

Hipercholesterolemia rodzinna (FH) to jednogenowa, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący dyslipidemia, która na skutek trwającego przez całe życie podwyższonego stężenia LDL-C w surowicy, prowadzi do przedwczesnych powikłań miażdżycy. Nieleczona prowadzi najczęściej do przedwczesnej CAD (u kobiet przed 60 r.ż., u mężczyzn przed 55 r.ż.) co oznacza nawet 10-krotny wzrost ryzyka CAD.

Zaburzenie to może mieć podłoże genetyczne (dyslipidemia pierwotna najczęściej postaci heterozygotyczne [HeFH] – w Polsce ~1/250 osób) lub środowiskowe (dyslipidemia wtórna: w otyłości, cukrzycy, w razie spożywania alkoholu w nadmiernych ilościach, w niedoczynności tarczycy, przewlekłej niewydolności nerek, paraproteinemii, toczniu rumieniowatym układowym, pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych, ciąży (szczególnie w III trymestrze), w następstwie diety bogatej w cukry proste, wskutek działania leków (glikokortykosteroidów, doustnych estrogenów, β -blokerów niekardioselektywnych, diuretyków tiazydowych, retinoli, leków przerywających krążenie kwasów żółciowych, inhibitorów proteaz stosowanych w leczeniu zakażenia HIV, tamoksyfenu, cyklofosfamidu, cyklosporyny, L-asparaginazy, leków przeciwpsychotycznych II generacji – klozapiny, olanzapiny).

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Odnaleziono łącznie 10 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w przypadku hipercholesterolemii lub dyslipidemii: 2 dokumenty polskich wytycznych (PTL/KLRwP/PTK/ PTDL/PTD/PTNT 2021) 2 dokumenty wytycznych międzynarodowych (ILEP 2023 i IAS 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).

Polskie wytyczne PTL/KLRwP/PTK/ PTDL/PTD/PTNT u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (FH), którzy nie osiągają celów terapeutycznych przy maksymalnej tolerowanej dawce statyn, rekomendowana jest terapia kwasem bempediowym lub jego skojarzeniem z ezetymibem.

Wytyczne międzynarodowe (ILEP 2023, IAS 2023) zalecają w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u osób dorosłych w przypadku całkowitej nietolerancji statyn zaleca się stosowanie kwasu bempediowego w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem.

Wytyczne europejskie (ESC 2021 i ESC/EAS 2019) u pacjentów z FH z grupy bardzo dużego ryzyka (z ASCVD), wskazują na rozważenie ezety nibu lub skojarzenia ezety nibu z inhibitorem PCSK9 jeżeli leczenie statynami nie jest tolerowane.

Jako komparatory dla kwasu bempediowego w ocenianym wskazaniu, tj. pierwotnej hipercholesterolemii (heterozygotycznej rodzinnej i nierodzinnej) u osób dorosłych, u których występuje nietolerancja statyn, przyjęto ezetemib, ewolokumab, alirokumab oraz inklisiran. Należy przy tym zwrócić uwagę, że zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, u pacjenta, którego dotyczy wniosek o wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Nilemdo, ezetemib był już zastosowany i leczenie przerwano ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

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 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.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

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

- Goyal 2024, który obejmuje skuteczność i wyniki stosowania kwasu bempediowego (BA) w porównaniu z placebo u pacjentów ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią i nietolerancją statyn;
- De Phillipe 2023 dotyczący bezpieczeństwa i skuteczności kwasu bempediowego względem placebo u pacjentów ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną (FH) lub z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, nietolerancją statyn lub na leczonych statynami z chorobami układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (ASCVD);
- Burnett 2022 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 miażdżycowym (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, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu bempediowego względem placebo/ezetynibu/placebo+ezetynib u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;

oraz jedno badanie obserwacyjne Warden 2022 dotyczące skuteczności praktycznej kwasu bempediowego wśród dorosłych pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycowym, rodzinną hipercholesterolemią oraz nietolerancją statyn.

Wyniki metaanalizy Lin 2022 nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla porównania kwas bempediowy vs placebo w zakresie złożonego punktu końcowego MACE 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). W przeglądzie De Fillipo 2023 stosowanie BA wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem MACE (OR 0,86, 95% CI 0,79– 0,95), zawału mięśnia sercowego (OR 0,76, 95% CI 0,64–0,88) i niestabilnej dławicy piersiowej (OR 0,69, 95% CI 0,54–0,88) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wyniki Burnett 2022 wykazały, że inklisiran, ewolokumab i alirokumab są skuteczniejsze względem placebo, kwasu bempediowego oraz ezetemibu w zakresie redukcji poziomu cholesterolu LDL. W metaanalizie Goyal 2024 wykazano znaczącą redukcję LDL-C [różnica LSM w %: -25,24; 95% CI: -30,79 do -19,69; $p < 0,00001$], cholesterolu całkowitego [różnica LSM w %: -21,28; 95% CI: -30,58 do -11,98; $p < 0,00001$], nie-HDL-C [różnica

LSM w %: -23,27; 95% CI: -29,80 do -16,73 p < 0,00001] i HDL-C [różnica LSM w %: -3,37, 95% CI: -3,73 do -3,01, p < 0,00001] u pacjentów stosujących BA w porównaniu do placebo.

Wyniki metaanalizy Lin 2022 u pacjentów przyjmujących kwas bempediowy w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo wykazały 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; 5,91) i pogorszenia czynności nerek (OR 4,24; 95%CI 0,98; 18,39).

W badaniu Warden 2022 odnotowano 1 zgon (uznano, że nie ma on związku z leczeniem), a 35,9% pacjentów przerwało leczenie po medianie okresu obserwacji wynoszącej 1,4 miesiąca. Najczęstsze zdarzenia niepożądane powstałe podczas leczenia (TEAE) dotyczyły układu mięśniowo-szkieletowego, w tym bóle mięśni, skurcze mięśni i bóle stawów (62,5%), układu żołądkowo-jelitowego (21,9%) a także zmęczenia (15,6%). U dwóch pacjentów rozwinęła się dna moczanowa, u jednego wystąpiła hiperurykemia, a u 3 zapalenie ścięgna.

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. 386,34 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) niż roczny koszt lekami refundowanymi w ramach PL B.101 (alirokumabem, ewelokumabem czy inklisiranem). Na podstawie dostępnych danych uzyskanych z MZ oszacowano, iż populacja docelowa może wynieść 3 pacjentów rocznie. Roczny koszt stosowania produktu Nilemdo u 3 pacjentów wyniesie ok. 15,1 tys. zł.

Wśród głównych ograniczeń należy wskazać:

- Niepewność co do czasu trwania terapii.
- Niepewność szacunków dotyczących możliwej wielkości populacji docelowej (szacunki przekazane przez ekspertów klinicznych oraz dostępne dane z innych raportów uniemożliwiają dokładne oszacowanie liczebności populacji).

Przedstawione roczne koszty terapii obejmują jedynie koszty leków (pominięto koszty podania i diagnostyki w ramach PL B.101, które wg danych NFZ wynoszą średnio [redacted]).

Opinie ekspertów

Według Profesora Jarosława Drożdża, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii, wśród problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych jest „fakt bardzo niskiej świadomości występowania hiperlipidemii”, a także „wyolbrzymianej roli i częstości występowania całkowitej nietolerancji statyn”.

Profesor Małgorzata Lelonek, Kierownik Zakładu Kardiologii Nieinwazyjnej UM w Łodzi, zwróciła uwagę na wysoką cenę technologii alternatywnych, które są dostępne w programie lekowym B.101 (dla wskazania heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna są to: alirokumab, ewelokumab, inklisiran), a także na to, że „kryteria włączenia do programu dla stężenia LDL są niezgodne z celami terapeutycznymi”, co powoduje, że „mało pacjentów kwalifikuje się do programu.” Zauważyła jednak przy tym, że „dostępne leki w B.101 (...) wg danych literaturowych są skuteczniejsze niż oceniany produkt”.

Eksperci jako potencjalne możliwości nadużyć związanych z refundacją produktu leczniczego Nilemdo wskazali trudną do zdefiniowania populację docelową i możliwe nadużywania określenie nietolerancji statyn. Poruszyli również kwestie dotyczące bezpieczeństwa stosowania kwasu bempediowego, w tym istnienie wielu niepokojących sygnałów dotyczących działań niepożądanych, takich jak zwiększone występowanie ostrych napadów dny moczanowej.

12. Źródła

Badania	
Warden 2022	Warden BA. et al. Real-world utilization of bempedoic acid in an academic preventive cardiology practice. <i>J Clin Lipidol.</i> 2022 Jan-Feb;16(1):94-103. doi: 10.1016/j.jacl.2021.11.013. Epub 2021 Dec 4. PMID: 34924351. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933287421003433?via%3Dihub
Przeglądy systematyczne	
Burnet 2022	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
De Filippo 2023	De Filippo O. et al. Safety and efficacy of bempedoic acid: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2023 Nov 28;22(1):324. doi: 10.1186/s12933-023-02022-z. PMID: 38017541; PMCID: PMC10685600. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10685600/pdf/12933_2023_Article_2022.pdf
Goyal 2024	Goyal A. et al. Efficacy and outcomes of Bempedoic acid versus placebo in patients with statin-intolerance: A pilot systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Curr Probl Cardiol.</i> 2024 Feb;49(2):102236. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102236. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38043880. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146280623006539?via%3Dihub
Lin 2022	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	
ACC 2022	Lloyd-Jones, D, Morris, P. et al. 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. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2022 Oct, 80 (14) 1366–1418. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.006
AHA 2018	2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000625
AWMSG 2020	https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/bempedoic-acid-nilemdo/
CCS 2021	2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. Published: March 26, 2021 DOI: https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016
ESC 2021	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, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484
ESC/EAS 2019	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, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
GBA 2021	G-BA Resolution bempedoic acid Resolution of: 15 April 2021 https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-604/2021-04-15_Resolution_Bempedoinsaeure_D-601_EN.pdf
ILEP 2023	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> , https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.03.001
NCPE 2021	Bempedoic acid (Nilemdo®). HTA ID: 20026a https://www.ncpe.ie/bempedoic-acid-nilemdo-hta-id-20026a/
NICE 2019	Familial hypercholesterolaemia: identification and management. NICE Clinical guideline [CG71]. Published: 27 August 2008. Last updated: 04 October 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/cg71
PTL 2021	Banach M., Burchardt P., et al., Wytuczne Ptl/Klwrp/Ptk/Ptdl/Ptd/Ptnt Diagnostyki I Leczenia Zaburzeń Lipidowych W Polsce 2021, 2021 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

SMC 2021	SMC resubmission bempedoic acid (Nilemdo®) for restricted use within NHSScotland https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bempedoic-acid-nilemdo-resub-smc2363/
ZIN 2022	ACP advice on bempedoic acid (Nilemdo®) in hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/06/10/acp-advies-bempedoinezuur-nilemdo-bij-hypercholesterolemie-of-gemengde-dyslipidemie
Pozostałe publikacje	
ChPL Nilemdo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nilemdo 180 mg, tabletki powlekane;
MP Interna	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.4.1.
Termedia	https://www.termedia.pl/gastroenterologia/Hipercholesterolemia-rodzinna-im-wczesniejsza-terapia-tym-mniejsze-ryzyko-chorob-ukladu-krazenia.46157.html
ChPL Esetin	https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37557/characteristic
ChPL Etibax	https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/40302/characteristic
ChPL Ezechron	https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36720/characteristic
ChPL Ezen	https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/14668/characteristic
ChPL Ezetimibe Genoptim	https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39392/characteristic
ChPL Ezoleta	https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36401/characteristic
ChPL Ezolip	https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36656/characteristic
ChPL Leqvio	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqvio
ChPL Lipegis	https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/28263/characteristic
ChPL Mizetam	https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/40423/characteristic
ChPL Praluent	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/praluent#ema-inpage-item-product-info
ChPL Repatha	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/repatha#ema-inpage-item-product-info
ChPL Tulip Combo	https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43612/characteristic

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania kwasu bempediowego w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (data wyszukiwania: 26.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Hypercholesterolemia[MeSH Terms]	27 436
#2	Familial Hypercholesterolemia[MeSH Terms]	7 802
#3	Hypercholesterolemia	50 404
#4	Familial Hypercholesterolemia	11 768
#5	((Hypercholesterolemia[MeSH Terms]) OR (Familial Hypercholesterolemia[MeSH Terms])) OR (Hypercholesterolemia) OR (Familial Hypercholesterolemia)	52 522
#6	bempedoic acid	389
#7	Nilemdo	211
#8	Nexletol	389
#9	8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid[Supplementary Concept]	209
#10	((bempedoic acid) OR (Nilemdo)) OR (Nexletol) OR (8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid[Supplementary Concept])	390
#11	((Hypercholesterolemia[MeSH Terms]) OR (Familial Hypercholesterolemia[MeSH Terms])) OR (Hypercholesterolemia) OR (Familial Hypercholesterolemia) AND (((bempedoic acid) OR (Nilemdo)) OR (Nexletol)) OR (8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid[Supplementary Concept]) Sort by: Publication Date	179
#12	((Hypercholesterolemia[MeSH Terms]) OR (Familial Hypercholesterolemia[MeSH Terms])) OR (Hypercholesterolemia) OR (Familial Hypercholesterolemia) AND (((bempedoic acid) OR (Nilemdo)) OR (Nexletol)) OR (8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid[Supplementary Concept]) Filters: English Sort by: Publication Date	167
#13	((Hypercholesterolemia[MeSH Terms]) OR (Familial Hypercholesterolemia[MeSH Terms])) OR (Hypercholesterolemia) OR (Familial Hypercholesterolemia) AND (((bempedoic acid) OR (Nilemdo)) OR (Nexletol)) OR (8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid[Supplementary Concept]) Filters: English, Polish Sort by: Publication Date	167

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania kwasu bempediowego w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (data wyszukiwania: 26.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Hypercholesterolemia/	84 729
2	exp Familial Hypercholesterolemia/	12 866
3	Hypercholesterolemia.af.	93 680
4	Familial Hypercholesterolemia.af.	14 993
5	1 or 2 or 3 or 4	93 680
6	bempedoic acid.af.	847
7	Nilemdo.af.	13
8	Nexletol.af.	26
9	exp 8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid/	780
10	6 or 7 or 8 or 9	849
11	5 and 10	421
12	11 and "Conference Abstract".sa_pubt.	47
13	11 not 12	374
14	limit 13 to (english or polish)	350

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania kwasu bempediowego w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (data wyszukiwania: 26.01.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	4 340
#2	MeSH descriptor: [Hyperlipoproteinemia Type II] explode all trees	604
#3	(Hypercholesterolemia) (Word variations have been searched)	8 599
#4	(Familial Hypercholesterolemia) (Word variations have been searched)	1 426
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	8 721
#6	(bempedoic acid) (Word variations have been searched)	114
#7	(Nilemdo) (Word variations have been searched)	0
#8	(Nexletol) (Word variations have been searched)	0
#9	#6 OR #7 OR #8	114
#10	#5 AND #9	67

13.2. Leki refundowane w ocenianym wskazaniu wg Obwieszczenia MZ z dn. 11.12.2023 r.

Tabela 14. Leki refundowane w ocenianym wskazaniu w ramach programu lekowego*

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	GTIN	Grupa limitowa	CZN	UCZ	CHB	WLF	Program lekowy	PO	WDŚ	Podmiot odpowiedzialny
Alirocumabum	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	2 wstrzykiwacze	05909991236618	1181.0, Alirocumab	1646,40	1778,11	1884,79	1884,79	B.101.	bezpłatny	0	Sanofi Winthrop Industrie
Alirocumabum	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	1 wstrzykiwacz	05909991441166	1181.0, Alirocumab	1646,40	1778,11	1884,79	1884,79	B.101.	bezpłatny	0	Sanofi Winthrop Industrie
Evolocumabum	Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg	2 wstrzykiwacze	05909991224370	1198.0, Ewolokumab	1574,20	1700,14	1802,14	1802,14	B.101.	bezpłatny	0	Amgen Europe B.V.
Inclisiranum	Leqvio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 284 mg	1 amp.-strzyk. 1,5 ml	07613421047276	1261.0, Inkclisiran	9999,00	10798,92	11446,86	11446,86	B.101.	bezpłatny	0	Novartis Europharm Limited

* B.101 Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25). W tabeli pominięto lomitapidem, ponieważ jego refundacja w ramach programu B.101 dotyczy innego wskazania niż oceniane.

1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia

1.2.1. dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirocumabem lub ewolokumabem lub inclisiranem

1) potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;

2) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:

a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetemibem w dawce 10 mg

lub

b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).

Tabela 15. Leki refundowane w ocenianym wskazaniu w ramach refundacji aptecznej

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	Grupa limitowa	CZN	UCZ	CHB	CD	WLŚ	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WLŚ	Podmiot odpowiedzialny
Ezetimibum	Esetin, tabl., 10 mg *	30 szt.	05909991388669	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	17,00	18,36	19,46	23,39	14,23	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przeszkórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej	30%	13,43	S-LAB Sp. z o.o
Ezetimibum	Etibax, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991402303	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	8,35	9,02	9,56	13,27	13,27	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przeszkórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej	30%	3,98	Ranbaxy (Polska) Sp. z o.o.
Ezetimibum	Etibax, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991402310	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	26,84	28,99	30,73	38,72	38,72	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przeszkórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej	30%	11,62	Ranbaxy (Polska) Sp. z o.o.
Ezetimibum	Ezehron, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991347161	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	14,42	15,57	16,51	20,22	13,28	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przeszkórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej	30%	10,92	Adamed Pharma S.A.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	Grupa limitowa	CZN	UCZ	CHB	CD	WLŚ	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WLŚ	Podmiot odpowiedzialny
Ezetimibum	Ezen, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991096229	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	14,40	15,55	16,48	20,19	13,28	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	30%	10,89	Zentiva, k.s.
Ezetimibum	Ezetimibe Genoptim, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991414450	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	8,34	9,01	9,55	13,26	13,26	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	30%	3,98	Synoptis Pharma Sp. z o.o.
Ezetimibum	Ezoleta, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991311407	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	9,00	9,72	10,30	14,23	14,23	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	30%	4,27	KRKA, d.d.,
Ezetimibum	Ezolip, tabl., 10 mg **	30 szt.	05909991304416	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	20,40	22,03	23,35	27,28	14,23	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	30%	17,32	Orion Corporation

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	Grupa limitowa	CZN	UCZ	CHB	CD	WLŚ	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WLŚ	Podmiot odpowiedzialny
Ezetimibum	Lipegis, tabletki, 10 mg	30 szt.	05909990996902	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	16,95	18,31	19,41	23,34	14,23	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	30%	13,38	Egis Pharmaceuticals PLC

* wg danych z Rejestru Produktów Leczniczych pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Esetin wygasło 14.12.2023 (<https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>)

** wg danych z Rejestru Produktów Leczniczych pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Ezolip wygasło 13.12.2021 (<https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>)

Ponadto w ramach refundacji aptecznej refundowane są produkty lecznicze złożone Mizetam i Tulip Combo, zawierające Ezetimibum + Atorvastatinum, jednakże refundacja nie dotyczy ocenianego wskazania, tj. pierwotnej hipercholesterolemii u pacjentów z nietolerancją statyn. Produkty lecznicze Mizetam i Tulip Combo refundowane są 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.