

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Uzupełnienie do raportu HTA dla
produktu leczniczego Repatha[®]
(ewolokumab) w ramach programu
lekowego B.101. Leczenie
pacjentów z zaburzeniami
lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21,
I22, I25) w odpowiedzi na uwagi
AOTMiT zawarte w piśmie
OT.423.1.19.2025.2.MS

Kraków, kwiecień 2025

UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.423.1.19.2025.2.MS I ODPOWIEDZI INSTYTUTU ARCANA (INAR)

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

UWAGA AOTMiT:

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku tj. 25.10.2024 r. (§ 3 Rozporządzenia)

- Proszę o aktualizację analiz o rekomendacje refundacyjną CADTH 2024, HAS 2024
- W APD powołano się na nieaktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Proszę o aktualizację.
- W APD w opisie problemu zdrowotnego wskazano jako główny cel leczenia zaburzeń lipidowych z pacjentów z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym osiągnięcie stężenia LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl), co nie jest zgodne z najnowszymi wytycznymi klinicznymi. Proszę o aktualizację powyższych danych (APD, str. 24).
- Przedstawione w AKL dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej interwencji pochodzące z zasobów baz: FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) www.vigiaccess.org wymagają aktualizacji.
- Aktualnie obowiązuje nowy wzór diagramu PRISMA, natomiast w analizach wykorzystano poprzedni wzór diagramu – proszę o aktualizację.

Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach opisu wytycznych klinicznych, rekomendacji refundacyjnych, a także dowodów naukowych opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono następujące uzasadnienie:

- **AKTUALIZACJA REKOMENDACJI REFUNDACYJNYCH:**

Przedstawione w analizie problemu decyzyjnego rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Repatha były aktualne na dzień złożenia wniosku.

Zgodnie z prośbą analityków Agencji, uwzględniono aktualizację rekomendacji refundacyjnych dla ewolokumabu, w oparciu o dane dostępne na stronach HAS [1] oraz CADTH [2].

HAS 2024 [1] rekomenduje produkt leczniczy Repatha w dawce 140 mg do stosowania wśród dorosłych pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową z objawowym zawałem mięśnia sercowego stwierdzonym w wywiadzie, udarem niedokrwinnym mózgu i/lub chorobą tętnic obwodowych (PAD) (prewencja wtórna), u których choroba jest niekontrolowana (LDL-C $\geq$ 0,7 g/l), pomimo optymalnego leczenia obniżającego stężenie lipidów.

- w skojarzeniu z optymalnym leczeniem obniżającym stężenie lipidów lub,
- w monoterapii, w przypadku przeciwwskazań lub stwierdzonej nietolerancji zarówno statyn, jak i ezetymibu.

Zatwierdzono włączenie preparatu Repatha (ewolckumab) w dawce 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do wykazu leków objętych refundacją, dla pacjentów ambulatoryjnych, jak również hospitalizowanych we wskazaniu i dawce wymienionej powyżej [1].

CADATH 2024 [2] rekomenduje produkt leczniczy Repatha do finansowania ze środków publicznych w celu obniżenia podwyższonego poziomu cholesterolu (LDL-C), u dorosłych pacjentów z pierwotną hiperlipidemią (miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową [ASCVD]) pod warunkiem spełnienia określonych warunków [2].

Szczegółowe warunki refundacji przedstawione w rekomendacji CADATH znajdują się w załączniku 1.1.

- **AKTUALIZACJA WYTYCZNYCH KLINICZNYCH**

W wyniku aktualizacji wytycznych klinicznych zidentyfikowano amerykańskie wytyczne ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI, pochodzące z 2025 roku uwzględniające wytyczne postępowania terapeutycznego wśród pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. W niniejszych zaleceniach uwzględniono następującą rekomendację:

„U wszystkich pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, zaleca się intensyfikację terapii statynami, z możliwością jednoczesnego rozpoczęcia terapii ezetymibem. Terapię obniżającą stężenie lipidów, inną niż statyny (np. ezetymib, ewolokumab, alirokumab, inclisiran, kwas bempedoinowy) zaleca się pacjentom przyjmującym już maksymalnie tolerowaną dawkę statyn, u których stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości wynosi ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l). W tej populacji wysokiego ryzyka uzasadnione jest dalsze zintensyfikowanie leczenia obniżającego stężenie lipidów, jeśli poziom cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości wynosi od 55 do <70 mg/dl (1,4 do $<1,8$ mmol/l), a pacjent przyjmuje już maksymalnie tolerowaną statynę”.

- **AKTUALIZACJA OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA:**

W analizie problemu decyzyjnego uwzględniono aktualizację informacji dotyczących finansowania wybranych alternatywnych technologii medycznych w Polsce dla produktu leczniczego Repatha mając na uwadze obowiązujące obecnie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r [3]. Szczegółowe informacje przedstawiono w załączniku 1.2.

UWAGA AOTMiT:

- „W APD w opisie problemu zdrowotnego wskazano jako główny cel leczenia zaburzeń lipidowych z pacjentów z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym osiągnięcie stężenia LDL-C $<1,8$ mmol/l (70 mg/dl), co nie jest zgodne z najnowszymi wytycznymi klinicznymi. Proszę o aktualizację powyższych danych (APD, str. 24)”.

ODPOWIEDŹ INAR:

Doprecyzowano zapis w następujący sposób:

Za główny cel leczenia zaburzeń lipidowych uznaje się zmniejszenie stężenia LDL-C. Uprzednio, u pacjentów z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym celem terapeutycznym było osiągnięcie stężenia LDL-C $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) [4, 5], obecnie, mając na uwadze najnowsze polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne, m.in. pochodzące z 2021 [6] oraz 2023 roku [7, 9] jest to wartość LDL-C <55 mg/dl (1,4 mmol/l).

- **AKTUALIZACJA DANYCH DOTYCZĄCYCH BEZPIECZEŃSTWA OCENIANEJ INTERWENCJI POCHODZĄCYCH Z ZASOBÓW BAZ FAERS**

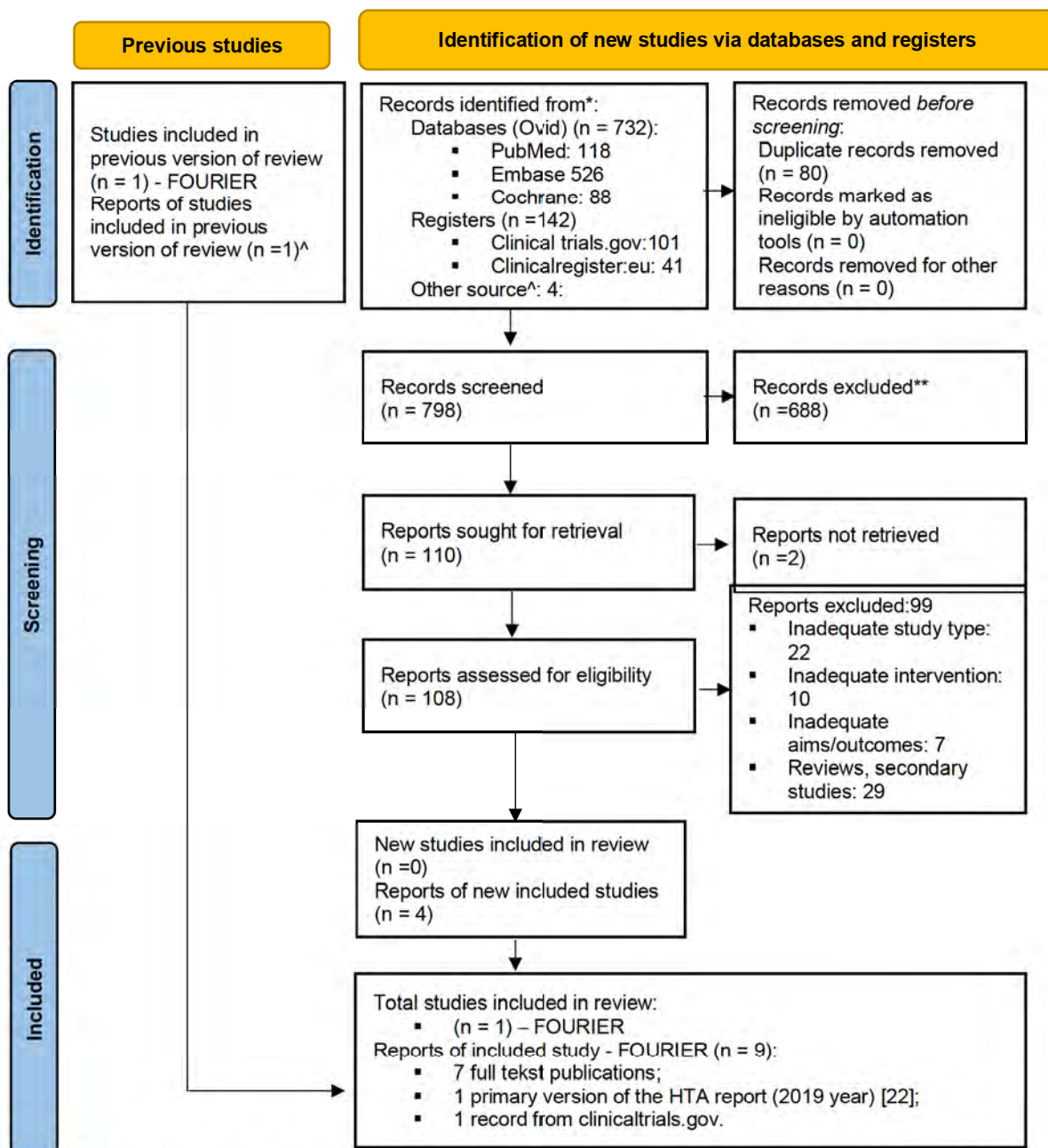
Zgodnie z prośbą, zaktualizowano dane dotyczące bezpieczeństwa dla produktu Repatha, pochodzące z zasobów baz: FDA Adverse Event Reporting System (FAERS); www.vigiaccess.org. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Najczęściej (>2%) raportowane zgłoszenia podczas stosowania produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) (FAERS): data ostatniego wyszukiwania: 09.04.2025 r. [21]

Zgłoszenia	Liczba przypadków	Procent
Trudności z użyciem urządzenia	29,811	20,81
Niewłaściwa technika w procesie użytkowania produktu	21,163	14,77
Pominięcie dawki leku wg urządzenia	22,727	15,86
Przypadkowa ekspozycja na produkt	15,651	10,92
Ból w miejscu wstrzyknięcia	9,392	6,56
Kwestia pominięcia dawki produktu	6,657	4,65
Błąd przechowywania produktu	6,584	4,60
Ból pleców	5,059	3,53
Ból mięśni	4,836	3,38
Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia	4,157	2,90
Bóle stawów	3,860	2,69
Błąd użycia urządzenia	3,822	2,67
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	3,446	2,41
Stosowanie poza wskazaniami	3,428	2,39

- **AKTUALIZACJA WZORU DIAGRAMU PRISMA**

Zgodnie z prośbą analityków Agencji, zaktualizowano wzór diagramu PRISMA, przedstawiając go w wersji oryginalnej, mając na uwadze aktualne wytyczne dostępne na stronie <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>.



^ Primary version of the HTA report (2019 year) [22]; *Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers); **If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

II. W ramach analizy klinicznej:

UWAGA AOTMiT:

1. W APD w ramach przeglądu wskaźników epidemiologicznych przedstawiono dane liczbowe odnoszące się do częstości występowania choroby niedokrwiennej serca oraz zgonów, jednak wskazane wartości liczbowe współczynników wyrażonych na 100 000 osób są nieprawidłowe. W związku z powyższym proszę o weryfikację danych epidemiologicznych (APD, str. 40-41). (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące przeglądu wskaźników epidemiologicznych.

Podane wartości liczbowe oraz współczynniki występowania/zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca są zgodne z danymi prezentowanym w materiale źródłowym [10].

W cytowanym w APD źródle danych, występowanie choroby niedokrwiennej serca, jak również zgonów przedstawiono w postaci liczby pacjentów, natomiast wartości współczynników występowania oraz zgonów przedstawiono na 100 000 osób.

Zgodnie z uwagami analityków Agencji zmodyfikowano sposób zapisu następująco:

„Globalna częstość występowania choroby niedokrwiennej serca w 2022 roku wyniosła 315 390 626 przypadków, natomiast liczba zgonów wynosiła 9 239 181. Współczynnik występowania na 100 000 osób wyniósł w 2022 roku 3 610,2, współczynnik zgonów – 108,8, zaś współczynnik DALY – 2 275,9”.

„Według globalnego badania obciążenia chorobami, *the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD)*, dostarczającego danych dla 18 chorób układu krążenia, częstość występowania choroby niedokrwiennej serca w Europie w 2022 roku wyniosła 12 141 290 przypadków, natomiast częstość występowania zgonów wynosiła 338 314. Współczynnik występowania na 100 000 osób wyniósł w 2022 roku 5 430,8, współczynnik zgonów – 141,8, zaś współczynnik DALY – 2 601,9”.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące zgodności kryteriów selekcji do przeglądu z populacją docelową.

UWAGA AOTMiT:

2. Proszę o weryfikację zgodności kryteriów selekcji do przeglądu z populacją docelową wskazaną we wniosku:

- *POPULACJA: W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji wnioskowanej dopuszczono możliwość uwzględnienia danych klinicznych dla populacji szerszej niż docelowa. W kontekście powyższego wątpliwości budzi przyjęte podejście zakładające możliwość uwzględnienia badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem populacji nie w pełni odpowiadającej populacji wnioskowanej, wyłącznie w odniesieniu do przebytego zawału mięśnia sercowego (tj. co najmniej 75% populacji badanej). Tymczasem populacja badania FOURIER, stanowiącego podstawę wnioskowania w analizie klinicznej Wnioskodawcy, nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej również pod względem innych parametrów, tj. stężenie cholesterolu LDL-C oraz przyjmowane leczenie (większość pacjentów leczonych wyłącznie statynami). (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia)*

ODPOWIEDŹ INAR:

Populację wnioskowaną stanowią dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, po przebytym zawałe serca. Zdecydowana większość, tj. około 81% populacji badania FOURIER, to chorzy po przebytym zawałe mięśnia sercowego (80,9% w ramieniu EWO+SoC vs 81,3% w grupie PL+SoC).

Należy podkreślić, że w ramach złożonych i kluczowych punktów końcowych, oprócz danych dla ogólnej populacji badania FOURIER, przedstawiono również dane dla chorych po przebytym zawałe mięśnia sercowego, z uwzględnieniem:

- Pierwszorzędowego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej;
- Drugorzędowego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Wartości hazardów względnych w zakresie powyższych punktów końcowych w populacji ogółem, jak również u pacjentów po zawale mięśnia sercowego są zbliżone oraz istotnie statystycznie na korzyść terapii zawierającej ewolokumab.

Do badania FOURIER kwalifikowani byli pacjenci z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym ≥ 70 mg/dl, podczas gdy przedmiotem wniosku jest populacja pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym ≥ 55 mg/dl. Brak jest opublikowanych danych umożliwiających przeprowadzenie analizy w populacji z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym ≥ 55 mg/dl. Należy jednak zauważyć, że na etapie opracowywania protokołu do badania FOURIER, wytyczne kliniczne definiowały inny poziom LDL-C, jako wyznacznik celu terapeutycznego dla pacjentów z bardzo wysokim CVD (tj. 70 mg/dl). W związku z tym, badanie FOURIER było pierwotnie zaprojektowane, tak aby włączyć adekwatną populację pacjentów, zgodną z uprzednio obowiązującymi wytycznymi.

Należy zaznaczyć, że badanie FOURIER jest jedynym dostępnym dowodem naukowym dla ewolokumabu w analizowanej populacji pacjentów.

Wyniki polskiego badania retrospektywnego Nowowiejska-Wiewióra 2023 [8], obejmujące dane dla 1 499 pacjentów po zawale mięśnia sercowego potwierdziły, że mediana poziomu LDL-C u pacjentów stosujących wysokie dawki statyn wraz z ezetymibem wynosiła 67,7 mg/dl, a przedział międzykwartylowy 51-100, co oznacza, że mediana stężenia LDL-C w grupie pacjentów nieosiągających celu terapeutycznego znajduje się w przedziale od 67,7 do 100 mg/dl. Biorąc również pod uwagę wyższe poziomy LDL-C u osób z nietolerancją statyn (mediana 120,4 mg/dl [8]) można wnioskować, że przyjęcie wartości początkowych z badania FOURIER (91,5 mg/dl) odzwierciedla polskie warunki i populację docelową.

Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2023 dotyczące omawianej grupy pacjentów, rekomendują docelowe stężenie LDL-C na poziomie poniżej 55 mg/dl (1,4 mmol/l) [9].

Należy zauważyć, że wnioskowana populacja docelowa odpowiada aktualnym potrzebom, zdefiniowanym przez polskich ekspertów w dziedzinie lipidologii i kardiologii. Liberalizacja kryteriów włączenia do programu B.101 w zakresie „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego” została uznana przez ekspertów za priorytet w ramach dekalogu niezaspokojonych potrzeb polskiej kardiologii [11], gdyż sam fakt przebycia jednego zawału (bez ograniczenia czasowego co do wystąpienia zawału i bez dodatkowych innych incydentów naczyniowych) jest wystarczający, żeby zakwalifikować chorego do grupy bardzo wysokiego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

UWAGA AOTMiT:

- *INTERWENCJA: Wskazano, iż ewolokumab stosowany jest jako leczenie dodane leczenia standardowego (ang. standard of care; SOC) czyli terapii obniżającej poziom lipidów z wykorzystaniem statyn ± ezetymibu. Natomiast wnioskowane wskazanie zgodnie z zapisami programu lekowego dopuszcza możliwość stosowania ewolokumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem u pacjentów z całkowitą nietolerancją statyn. (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia)*

ODPOWIEDŹ INAR:

W przypadku obu ramion terapeutycznych badania FOURIER, tj. ewolokumab vs placebo dozwolone było stosowanie leczenia standardowego (ang. standard of care; SOC). Terapia standardowa (SoC) rozumiana jest jako kontynuacja terapii maksymalnymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub w przypadku nietolerancji statyn w monoterapii ezetymibem (SoC: statyny ± ezetymib).

W badaniu FOURIER nie wszyscy pacjenci stosowali ezetymib, a dostępne dane nie umożliwiały przeprowadzenia analizy w subpopulacjach tylko dla osób stosujących ezetymib w skojarzeniu ze statynami.

Należy jednak zaznaczyć, że test interakcji przeprowadzony dla pierwszorzędowego punktu końcowego nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą osób stosujących ezetymib i nie stosujących ezetymibu ($p=0,26$) (Sabatine 2017 – Suplement [12]), co wskazuje na brak wpływu częstości stosowania ezetymibu na wnioskowanie w zakresie skuteczności EWO na podstawie wyników badania FOURIER.

W badaniu FOURIER nie przedstawiono informacji dotyczących odsetka chorych z nietolerancją statyn, u których EWO mógłby być stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z ezetymibem. Niemniej jednak, należy zaznaczyć, że populacja pacjentów z całkowitą nietolerancją statyn jest znikoma (jak przedstawiono w BIA jest to mniej niż 1% pacjentów). Tym bardziej, wykluczenie z programu lekowego tej grupy chorych, pozbawiając tym samym pacjentów dostępu do skutecznej terapii EWO byłoby nieetyczne.

Zaznaczenia wymaga również fakt, że analogiczna sytuacja związana z przedłożeniem dostępnych wyników badań na wnioskowane stosowanie EWO ze statynami i ezetymibem została uznana przez AOTMiT podczas wcześniejszej oceny wniosku dla ocenianej interwencji w ramach programu lekowego: "Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej" (AWA nr OT.4331.57.2019) [23] – ocena zakończyła się pozytywną rekomendacją, jak również pozytywną decyzją refundacyjną.

UWAGA AOTMiT:

- *TYP PUBLIKACJI: W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) wskazano, że uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne, natomiast w AKL Wnioskodawca podkreślił, że nie zidentyfikowano żadnych badań oceniających efektywność praktyczną ewolokumabu. W wyniku weryfikacji badań wyłączonych z analizy, wskazano szereg publikacji, które wykluczono ze względu na „nieadekwatny typ badania (badania kohortowe, RWD, RWE, rejestry, opisy przypadków etc.)”. Powyższe wymaga weryfikacji z uwagi na fakt, że wskazane rodzaje badań są zgodne z PICOS (AKL, str. 112). Proszę o ponowną analizę wyłączonych badań pod kątem kwalifikacji do przeglądu na rzecz analizy efektywności praktycznej ewolokumabu (m.in. Lou 2022, Desai 2021). (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia)*

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące zgodności kryteriów selekcji do przeglądu w zakresie nieadekwatnego typu badania. Przeanalizowano powtórnie zidentyfikowane referencje pod kątem włączenia do analiz dodatkowych, uwzględniając kluczowe wyniki z badań najbardziej zbliżonych do populacji wnioskowanej.

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia PICO, do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kliniczne (RCT). W związku z powyższym, w ramach badań wyłączonych z analizy głównej przedstawiono m.in. dowody wykluczone ze względu na „nieadekwatny typ badania”.

Następnie, referencje te zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem włączenia do analiz dodatkowych. Zdaniem autorów przeglądu, żadne z badań nie spełniało założonych w ramach PICO kryteriów włączenia do analizy efektywności praktycznej oraz dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Generalnie, w zidentyfikowanych dowodach, w ramach ogólnej populacji badania nie uwzględniono danych dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo – naczyniowego, spośród których u $\geq 75\%$ wystąpił zawał serca ogółem (bez względu na rodzaj i kryterium czasowe odnośnie momentu wystąpienia), lub odnalezione badania nie uwzględniały informacji odnośnie liczby/odsetka chorych, u których wystąpił uprzednio zawał serca.

Podsumowując, zidentyfikowane i wykluczone z analizy głównej dowody ze względu na „nieadekwatny typ badania”, a następnie przeanalizowane pod kątem włączenia do analiz dodatkowych, nie były zgodne z predefiniowanymi kryteriami PICO ze względu na fakt, że:

- dotyczyły szerszej niż zdefiniowana w raporcie populacji chorych (np. nie uwzględniały kluczowych informacji o rodzaju i częstości występowania danej jednostki chorobowej w ramach OZW), lub
- koncentrowały się na analizie subpopulacji chorych nie będących przedmiotem niniejszego opracowania (np. pacjenci z ekstremalnym ryzykiem CVD) lub analizowały wpływ danej cechy klinicznej/demograficznej na wyniki (np. ocena zmienności międzypersonicznej, wiek, płeć, rodzaj/kryterium czasowe, kiedy wystąpił dany incydent sercowo-naczyniowy), lub
- nie spełniały kryteriów dotyczących stosowanych interwencji;
- dostępne były jedynie w postaci abstraktów a nie publikacji pełnotekstowych.

Niemniej jednak, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom analityków Agencji, pomimo że żadne z badań nie spełniało predefiniowanych kryteriów włączenia do analiz dodatkowych (dotyczyły szerszej/węższej populacji chorych lub stosowana w ramach wcześniejszego/ocenanego w badaniu leczenia nie było w pełni zgodne w zdefiniowanym w raporcie), zdecydowano się na przedstawienie kluczowych wniosków z badań wskazanych przez analityków Agencji takich jak: Lou 2022 [14] oraz Desai 2021 [15], jak również badania Gao 2023 [16].

BADANIE OBSERWACYJNE LOU 2022 [14]

Tabela 2. Charakterystyka oraz kluczowe wyniki z badania Lou 2022 [14]

Charakterystyka/wyniki	
Cel	Celem badania była krótkoterminowa ocena profilu lipidowego.
Metodologia	Jednoośrodkowe badanie obserwacyjne typu RWE. Zastosowano technikę <i>prosperity score matching</i> , mającą na celu dopasowanie grup terapeutycznych pod względem następujących cech demograficznych i klinicznych: wiek, płeć, ciśnienie krwi oraz profil lipidowy.
Sponsor badania	National Natural Science Foundation of China, National Key R&D Program of China, Key Research and Development Program of Shaanxi, Central University Basic Science Foundation of China, the Clinical Research Award of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, China.
Populacja	Pacjenci hospitalizowani z powodu zawału mięśnia sercowego. Kryterium wykluczenia była ciężka choroba niekardiologiczna z oczekiwanym okresem przeżycia krótszym niż 1 rok, brak zgody na udział w badaniu oraz wiek pacjentów powyżej 80 lat. Pacjentów przydzielono do jednej z 4 grup terapeutycznych: 1) statyny; 2) statyny plus ezetynib; 3) statyny +ewolokumab; 4) statyny +ezetynib +ewolokumab. Do badania zakwalifikowano wstępnie 7 556 pacjentów, po wykluczeniu osób bez rewaskularyzacji lub terapii opartej na statynach, do badania włączono pozostałych 5 802 chorych stosujących statyny, 801 pacjentów stosujących statyny z ezetymibem i 170 pacjentów stosujących statyny z ewolokumabem (w tym 95 pacjentów bez ezetymibu i 75 pacjentów z ezetymibem). W przypadku grupy 3 i 4, w której składową terapii jest ewolokumab, wskazaniem do rozpoczęcia terapii EWO w czasie hospitalizacji był ekstremalny poziom stężenia cholesterolu LDL-C i/lub rozległy zawał mięśnia sercowego, w oparciu o kryteria chińskiego konsensusu w sprawie postępowania w dyslipidemii, u pacjentów z chorobą miażdżycową wysokiego ryzyka. Charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono poniżej.

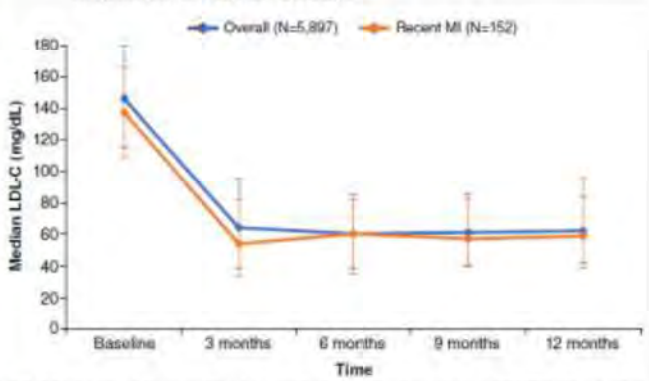
Charakterystyka/wyniki						
		Statin	Statin + Ezetimibe	Statin + Ewolokumab	Statin + Ezetimibe + Ewolokumab	
	Age (years)	62.90 ± 11.91	58.73 ± 12.16	57.72 ± 11.07	54.38 ± 11.77	
	Female Sex(%)	20.5	21.0	15.7	18.8	
	SBP (mmHg)	123.41 ± 22.24	125.20 ± 22.79	127.54 ± 22.20	122.72 ± 23.04	
	DBP (mmHg)	77.57 ± 14.53	79.01 ± 15.03	82.36 ± 14.49	78.98 ± 15.32	
	EF(%)	55.11 ± 10.27	52.81 ± 10.39	51.31 ± 10.27	51.27 ± 9.72	
	Pro-BNP (pg/mL)	2071.69	1334.93	2071.69	1135.26	
	HbA1c(%)	8.83 ± 1.45	6.29 ± 1.44	6.55 ± 1.45	6.75 ± 2.00	
	Cre (umol/L)	77.94	70.88	68.36	62.97	
	UA (mmol/L)	318.91	340.59	290.45	330.08	
	TG (mmol/L)	1.82 ± 0.99	1.98 ± 0.86	1.57 ± 0.74	1.92 ± 1.02	
	HDL (mmol/L)	0.84 ± 0.22	0.98 ± 0.24	1.00 ± 0.21	1.00 ± 0.23	
	TCDL (mmol/L)	1.59 ± 0.99	4.76 ± 1.29	4.96 ± 1.19	5.69 ± 1.38	
	ApoA(g/L)	1.38 ± 0.19	1.09 ± 0.19	1.09 ± 0.17	1.09 ± 0.26	
	ApoB(g/L)	0.77 ± 0.20	0.95 ± 0.24	1.00 ± 0.23	1.16 ± 0.29	
	ApoE (mg/L)	95.64 ± 14.04	41.59 ± 18.67	41.96 ± 12.92	46.68 ± 19.88	
	LP(a) (mg/L)	381.68	302.22	330.56	368.69	
	Death (%)	1.8	0.7	0.8	0.0	
	Readmission (%)	10.8	14.7	4.0	5.3	
	LDL (mmol/L)					
	Admission	3.29 ± 0.74	2.95 ± 1.03	3.24 ± 0.98	3.90 ± 1.45	
	Under Target	11.8	4.0	3.7	1.3	
	Follow-up(1 m)	1.60 ± 0.51	1.87 ± 0.76	0.93 ± 0.63	1.41 ± 1.02	
	Under Target	77.0	28.8	79.5	55.3	
	Follow-up(3 m)	1.60 ± 0.54	1.90 ± 0.82	1.15 ± 0.67	1.40 ± 0.50	
	Under Target	40.8	29.3	80.0	43.8	
Data are shown as the mean ± SD, median or n (%).						
Interwencja	- Ewolokumab: 140 mg na 2 tygodnie, wstrzyknięcie podskórne, podczas hospitalizacji - Statyny: 20 mg atorwastatyny lub 10 mg rosuvastatyny na dobę lub statyny z ezetynibem (10 mg na dobę).					
	Wybór terapii uzależniony od wstępnej oceny ryzyka miażdżycy. Okres obserwacji: do 3 miesięcy.					
Wyniki	Krótkoterminowa ocena profilu lipidowego					
		Statin	Statin + Ezetimibe	Statin + Ewolokumab	p1	p2
	LDL (mmol/L)					
	Admission	3.11 ± 1.02	3.24 ± 1.13	3.24 ± 0.96	0.303	0.968
	Follow-up(1 m)	1.58 ± 0.44	1.96 ± 0.82	0.92 ± 0.62	<0.001	<0.001
	Follow-up(3 m)	1.61 ± 0.49	2.10 ± 0.82	1.17 ± 0.73	0.046	<0.001
	TG (mmol/L)					
	Admission	1.56 ± 1.01	1.55 ± 0.77	1.57 ± 0.74	0.927	0.823
	Follow-up(1 m)	1.33 ± 0.67	1.53 ± 0.70	1.29 ± 0.65	0.121	0.038
	Follow-up(3 m)	1.57 ± 1.13	1.66 ± 0.84	1.18 ± 0.51	0.214	0.011
	HDL (mmol/L)					
	Admission	0.98 ± 0.22	1.02 ± 0.22	0.99 ± 0.21	0.593	0.364
	Follow-up(1 m)	1.01 ± 0.22	1.05 ± 0.25	1.03 ± 0.24	0.042	0.654
	Follow-up(3 m)	1.00 ± 0.18	1.00 ± 0.25	1.14 ± 0.32	0.145	0.078
	ApoA (g/L)					
	Admission	1.08 ± 0.20	1.11 ± 0.20	1.09 ± 0.17	0.785	0.240
	Follow-up(1 m)	1.17 ± 0.18	1.18 ± 0.18	1.21 ± 0.19	0.223	0.390
	Follow-up(3 m)	1.20 ± 0.17	1.15 ± 0.20	1.25 ± 0.24	0.325	0.122
	ApoB (g/L)					
	Admission	0.99 ± 0.21	1.00 ± 0.26	1.00 ± 0.23	0.676	0.974
	Follow-up(1 m)	0.64 ± 0.16	0.70 ± 0.22	0.39 ± 0.20	<0.001	<0.001
	Follow-up(3 m)	0.59 ± 0.15	0.75 ± 0.32	0.46 ± 0.20	0.038	<0.001
	ApoE (mg/L)					
	Admission	41.83 ± 18.16	41.60 ± 16.61	41.96 ± 12.92	0.950	0.853
	Follow-up(1 m)	32.82 ± 11.29	34.46 ± 11.93	20.79 ± 9.39	<0.001	<0.001
	Follow-up(3 m)	32.83 ± 10.80	30.44 ± 9.50	21.59 ± 8.18	0.018	0.013
	LP(a) (mg/L)					
	Admission	331.77	310.66	330.55	0.975	0.679
	Follow-up(1 m)	281.96	283.66	271.18	0.902	0.876
	Follow-up(3 m)	358.29	370.88	345.92	0.951	0.867
	TCDL (mmol/L)					
	Admission	4.97 ± 1.19	5.03 ± 1.30	5.00 ± 1.16	0.799	0.884
	Follow-up(1 m)	3.16 ± 0.58	3.57 ± 0.90	2.37 ± 0.74	<0.001	<0.001
	Follow-up(3 m)	3.18 ± 0.56	3.72 ± 1.02	2.79 ± 0.72	0.074	<0.001
Data are shown as the mean ± SD, median or n (%). p1, Statin plus evolokumab vs. statin; p2, Statin plus evolokumab vs. statin plus ezetimibe. For statistical analysis, one-way ANOVA followed by Sidak's multiple comparison test was applied.						
Konkluzje	Zgony oraz ponowna hospitalizacja					
	Podczas terapii statynami, częstość występowania zgonów wyniosła 1,9% oraz odpowiednio 0,7%, 0,8% i 0,0% w grupie stosującej odpowiednio: statyny+ezetynib, statyny+ewolokumab, statyny+ezetynib+ewolokumab. Odsetki pacjentów wymagających powtórnej hospitalizacji wynosiły odpowiednio: 4,0% w grupie statyny+EWO i 5,3% w ramieniu ezetynib+statyny+EWO. Wśród chorych stosujących statyny lub statyny +ezetynib (bez EWO), obserwowana częstość była wyższa i wynosiła kolejno 10,4% i 14,7% chorych.					
	Zastosowanie ewolokumabu wraz z terapią statynami korzystnie wpływa na profil lipidowy podczas krótkiego okresu obserwacji wynoszącego do 3 miesięcy.					
	Wśród pacjentów leczonych EWO w skojarzeniu ze statynami obserwowano istotnie statystycznie wyższą, względem chorych leczonych statynami z/bez ezetynibu redukcję średniego stężenia cholesterolu LDL. Terapia zawierająca statyny+ezetynib+EWO stanowi najkorzystniejszą spośród ocenianych w badaniu opcji leczenia, wyrażoną w postaci najniższego odsetka zgonów, jak również konieczności powtórnej hospitalizacji.					

EWO–ewolokumab

BADANIE KOHORTOWE DESAI 2021 [15]

Tabela 3. Charakterystyka i kluczowe wyniki z badania Desai 2021 [15]

Charakterystyka/wyniki		
Cel	Celem badania była ocena profilu lipidowego.	
Metodologia	Retrospektywne badanie kohortowe.	
Sponsor badania	Amgen.	
Populacja	Pacjenci z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca występujący u 20,4% ogólnej populacji badania). 85,6% chorych to osoby z innymi niż zawał zdarzeniami sercowo-naczyniowymi jak udar, niestabilna dławica piersiowa, rewaskularyzacja oraz choroba tętnic obwodowych. Do badania włączono pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C wynoszącym ≥ 70 mg/dL [N=5 897]. W badaniu analizowano dane dla subpopulacji 152 chorych hospitalizowanych z powodu zawału mięśnia sercowego, który wystąpił w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem terapii EWO. Statyny o wysokiej intensywności stosowało uprzednio zaledwie 15,5% ogólnej populacji badania oraz 28,3% chorych w subpopulacji ze świeżym zawałem. Leczenie statyną+ezetynibem dotyczyło 70,7% ogólnej populacji chorych oraz 78,3% pacjentów ze świeżym zawałem serca. W związku z powyższym, terapii statyną/ezetynibem nie stosowano u wszystkich chorych.	
	Clinical characteristic	Overall evolocumab cohort (N = 5897)
		Recent MI subgroup (N = 152)
	CCI, mean (SD)	2.0 (2.1)
		4.1 (2.5)
	LDL-C, mean (SD), mg/dL, [mmol/L]	152 (51) [3.9 (1.3)]
		140 (41) [3.6 (1.1)]
	LDL-C, median (IQR), mg/dL, [mmol/L]	146 (115-180) [3.8 (3.0-4.7)]
		137 (109-165) [3.5 (2.8-4.3)]
	LDL-C category, %	
	70-99 mg/dL (1.8-2.6 mmol/L)	13.7
		17.1
	100-129 mg/dL (2.6-3.3 mmol/L)	22.5
		23.7
	130-189 mg/dL (3.4-4.9 mmol/L)	43.5
		49.3
	≥ 190 mg/dL (≥ 4.9 mmol/L)	20.3
		9.9
	Probable FH ^a , %	36.1
		31.6
	Baseline LLT, %	
	Any statin/ezetimibe	70.7
		78.3
	Any statin	60.6
		69.1
	Statin only	38.6
		45.4
	High-intensity statin	15.5
		28.3
	Medium-intensity statin	18.4
		12.5
	Low-intensity statin	4.7
		4.6
	Statin plus ezetimibe	22.0
		23.7
	High-intensity statin	11.1
		9.9
	Medium-intensity statin	8.5
		9.9
	Low-intensity statin	2.5
		4.0
	Ezetimibe only	10.1
		9.2

Charakterystyka/wyniki		
	ASCVD diagnosis, %	
	At least 1 ASCVD diagnosis, including other ASCVD ^b	61.9 100.0
	MI	20.4 100.0
	UA	3.7 24.3
	Stroke (IS or TIA)	7.4 10.5
	Revascularization (PCI, CABG, other)	20.0 84.9
	PAD	23.1 19.1
	Other ASCVD ^b	85.6 93.4
	ACC/AHA high-risk conditions, %	
	At least 1 ACC/AHA high-risk condition	94.6 98.0
	Age ≥ 65 years	53.6 46.7
	HeFH	14.8 7.2
	History of prior CABG/PCI	9.8 67.1
	Diabetes mellitus	35.7 48.7
	Hypertension	53.9 83.6
	CKD	5.8 18.4
	Current smoking	4.5 15.8
	Persistently elevated LDL-C ≥ 100 mg/dL (≥ 2.6 mmol/L) despite maximally tolerated statin and ezetimibe	66.8 64.5
	History of congestive heart failure	7.0 31.6
	At least 1 MACE ^c , %	8.1 90.1
Interwencja	Nie zidentyfikowano szczegółowych informacji. Okres obserwacji: 12 miesięcy	
Wyniki	Ocena profilu lipidowego Roczna terapia EWO skutkuje znaczącą redukcją stężenia cholesterolu LDL-C, względem wartości wyjściowej o: - Populacja ogółem: -60%; wyjściowa mediana stężenia LDL-C wynosi 146 mg/dL (zakres IQR: 115; 180); - Pacjenci ze świeżym zawałem: -65% mediana; wyjściowa mediana stężenia LDL-C wynosi 137 mg/dL (zakres IQR: 109; 165).	
	 U 62,1% pacjentów ogólnej populacji badania oraz u 69,7% chorych ze świeżym zawałem podczas rocznego okresu obserwacji stężenie LDL-C wyniosło <70 mg/dL.	

Charakterystyka/wyniki	
Konkluzje	Zastosowanie ewolokumab wśród pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym wiązało się ze znacznym obniżeniem poziomu LDL-C, porównywalnym do zaobserwowanego w badaniu klinicznym FOURIER, utrzymującym się podczas rocznego okresu obserwacji.

EWO–ewolokumab; IQR–zakres międzykwartylowy

BADANIE KOHORTOWE GAO 2023 [16]

Tabela 4. Charakterystyka i kluczowe wyniki z badania Gao 2023 [16]

Charakterystyka/wyniki				
Cel	Ocena profilu lipidowego po wystąpieniu zawału mięśnia sercowego.			
Metodologia	Retrospektywne badanie kohortowe.			
Sponsor badania	National Key R&D Program of China, the National Natural Science Foundation of China, National Institutes of Health grants, the Clinical Research Award of theFirst Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, China.			
Populacja	Dorośli pacjenci po zawale mięśnia sercowego, z wyjściowym stężeniem LDL-C >2,6 mmol/L. Charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono poniżej.			
		Ewolokumab + statyna (n = 132)	Statyna (n = 328)	P-value
	Age, y	55.0 (40.0, 62.0)	58.0 (49.0, 67.0)	0.075
	Male, n (%)	109 (80.3)	267 (79.9)	0.669
	Hypertension, n (%)	51 (38.6)	134 (40.9)	0.190
	Diabetes mellitus, n (%)	20 (15.2)	75 (23.4)	0.03
	Stroke, n (%)	6 (4.5)	7 (2.1)	0.254
	LDL-C, mmol/L (mean) (SD)	107.9 (94.2, 118.6)	107.7 (96.2, 118.2)	0.981
	CRP, mg/L	4.3 (2.3, 16.2)	4.4 (1.4, 21.5)	0.741
	On-treatment, n (%)	5.4 (4.1, 6.7)	5.0 (4.6, 5.4)	<0.001
Interwencja	Interwencja oceniana: EWO 140 mg we wstrzyknięciach podskórnych, co 2 tygodnie +statyna (20 mg atorwastatyny lub 10 mg rosuvastatyny na dobę). Interwencja kontrolna: statyna (20 mg atorwastatyny lub 10 mg rosuvastatyny na dobę). Okres obserwacji: Ocena profilu lipidowego po około miesiącu od wypisania ze szpitala.			

Przedmiotem oceny w badaniu Qamar 2019 [17] była subpopulacja pacjentów z badania FOURIER, nie stanowiąca przedmiotu analizy z punktu widzenia rozpatrywanej populacji docelowej. W badaniu Qamar 2019 oceniano wpływ zmienności międzysobniczej na redukcję stężenia LDL-C przy zastosowaniu ewolokumabu, bez uwzględniania m.in. 3 524 pacjentów z badania FOURIER, których wykluczono z oceny z powodu wysokiej zmienności poziomu LDL-C przed randomizacją (zdefiniowanej jako wartość >90 percentyl [32 mg/dl] pomiędzy wartościami LDL-C podczas skreeningu, a wartością LDL-C w momencie randomizacji). Zastosowane w publikacji Qamar 2019 podejście, może służyć jako mechanizm eliminowania pacjentów, którzy wykazują niestabilność poziomu LDL-C, ponieważ takie zmiany mogą wpływać na wyniki badania i utrudniać ocenę skuteczności leczenia [17].

W publikacji Sever 2021 [18] analizowano natomiast efektywność kliniczną ewolokumabu w subpopulacjach chorych w zależności od wieku (<56 lat; od 56 do ≤ 63 lat, od 64 do ≤ 69 lat oraz > 69lat), jak również płci pacjentów (kobiety vs mężczyźni). Przedmiotem analizy, biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie dla ewolokumabu jest ogólna populacja badania FOURIER, w związku z powyższym analiza danych dla chorych w zależności od płci i wieku nie stanowiła przedmiotu analizy.

UWAGA AOTMiT:

4. *Z analizy wyłączono również badania Okada 2020 oraz Hao 2022, wskazując jako przyczynę wykluczenia „nieadekwatny cel badania/punkty końcowe”. Proszę o weryfikację wskazanych źródeł pod kątem ewentualnej kwalifikacji do przeglądu na rzecz AKL ze względu na spełnienie kryterium dotyczącego ocenianych punktów końcowych (zmiana stężenia cholesterolu LDL-C). (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia)*

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące wyłączenia wskazanych badań ze względu na nieadekwatny cel/badania punkty końcowe.

Zgodnie z prośbą, zweryfikowano wskazane źródła pod kątem kwalifikacji do przeglądu.

Zdaniem autorów raportu, dane pochodzące z badań Okada 2022 [19], jak również Hao 2022 [20] nie spełniały kryteriów włączenia do opracowania, gdyż ich celem była krótkoterminowa ocena profilu lipidowego, u pacjentów po wykonaniu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), koncentrując się na ocenie surogatów, a oceniane populacje chorych, nie były zgodne z populacją zdefiniowaną w ramach PICO.

Z analizy klinicznej wykluczono publikację Okada 2022 [19], prezentującą wyniki dla subpopulacji chorych, pochodzących z badania randomizowanego, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego. Celem badania była ocena wczesnego oraz krótkoterminowego leczenia ewolokumabem na profil lipidowy pacjentów. Terapię ewolokumabem rozpoczęto w ciągu 24 godzin od wykonania pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), natomiast okres obserwacji wynosił do 2 tygodni. Należy podkreślić, że odsetek pacjentów, u których obserwowano uprzednio wystąpienie zawału serca (w historii choroby) był niski i wynosił 1,9% wśród chorych leczonych ewolokumabem oraz 10% w grupie kontrolnej. W momencie włączenia do badania od 73% do 75% pacjentów nie stosowało terapii statynami.

Analogicznie, w przypadku randomizowanego badania klinicznego Hao 2022 [20], oceniano skuteczność wczesnego leczenia ewolokumabem, po wykonaniu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), u pacjentów z ekstremalnym ryzykiem wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego.

UWAGA AOTMiT:

5. *Strategie wyszukiwania przedstawione w AKL (Rozdział 9.1) posiadają błędy w kwerendach końcowych zawężających ostateczne wyniki. Proszę o weryfikację przedstawionych strategii, jak również sprawdzenie*

prawidłowości przedstawionych wyników przeglądu w bazach Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials. (§ 4 ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące Uwagi nr 5 w ramach analizy klinicznej.

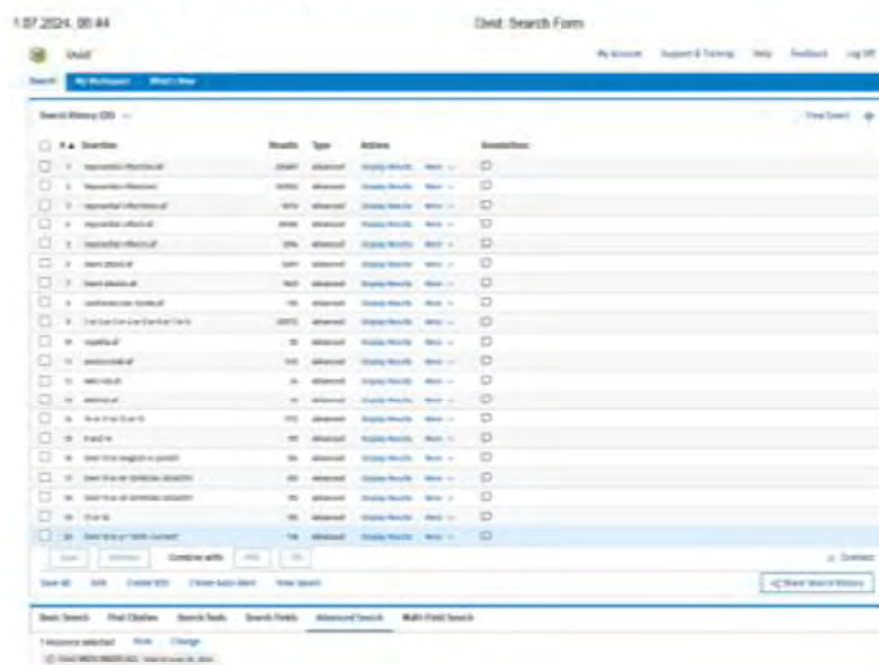
W AKL Wnioskodawcy przedstawiono opis strategii wyszukiwania dla ewolokumabu (rozdział 9.1 AKL), jednak wskutek omyłki edytorskiej związanej z przeklejeniem danych, zaistniały błędy w kwerendach i przedstawionych wynikach (omyłka z wynikami z baz CDSR i CCRCT). Należy podkreślić, że strategia wyszukiwania dla ewolokumabu została jednak wykonana poprawnie, a przedstawione wyniki są prawidłowe, o czym świadczą oryginalnie zapisane zdjęcia z przeprowadzonych (z dn. 01.07.2024 r.) strategii wyszukiwania w bazach medycznych, (Rysunek 1, Rysunek 2, Rysunek 3, Rysunek 4).

Poniżej przedstawiono oryginalnie zapisane strategie wyszukiwania w ramach bazy Ovid oraz oryginalnie zapisane zdjęcie (PrintScreen) pobranych wyników w formacie EndNote (Rysunek 1).

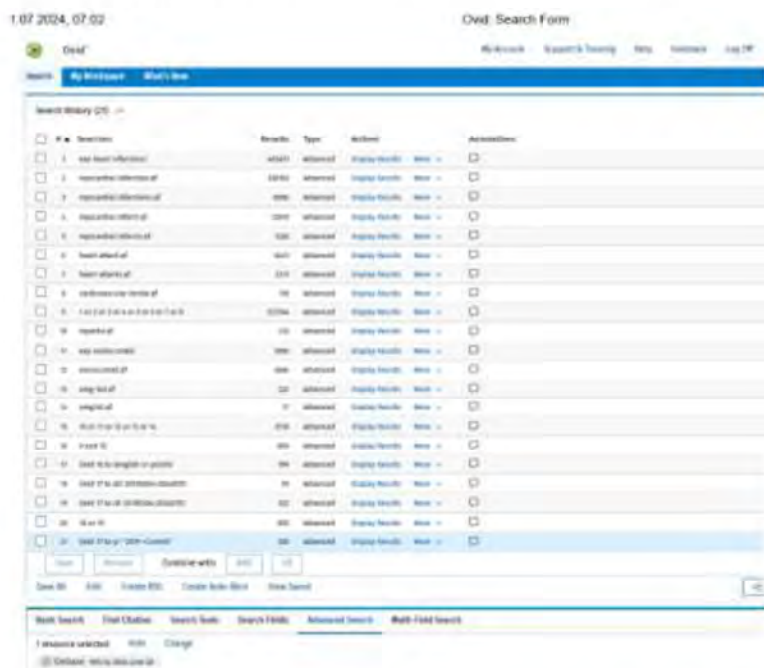
Rysunek 1. PrintScreen pobranych wyników w formacie EndNote oraz plików pdf strategii wyszukiwania



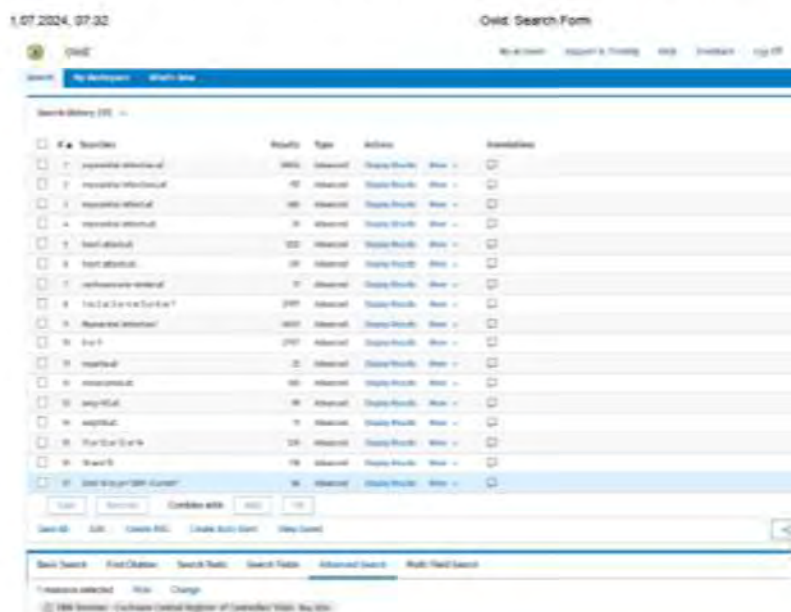
Rysunek 2. Oryginalnie zapisane zdjęcie (PrintScreen) z przeprowadzonej (z dn. 01.07.2024 r.) strategii wyszukiwania w bazie medycznej Medline via Ovid



Rysunek 3. Oryginalnie zapisane zdjęcie (PrintScreen) z przeprowadzonej (z dn. 01.07.2024 r.) strategii wyszukiwania w bazie medycznej Embase via Ovid



Rysunek 4. Oryginalnie zapisane zdjęcie (PrintScreen) z przeprowadzonej (z dn. 01.07.2024 r.) strategii wyszukiwania w bazie medycznej Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT) via Ovid



Ponadto, w załączniku 1.3 przedstawiono bardziej czytelne strategię wyszukiwania dla poszczególnych baz przez Ovid: Tabela 1-4: „Wyniki wyszukiwania: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CCRCT)”, które zostały wprowadzone poprawnie: zgodność wpisanej liczby rekordów w tabeli z wynikami przedstawionymi na zdjęciach zapisanych strategii wyszukiwania.

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

UWAGA AOTMiT:

1. *Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnień zakresów zmienności (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). Brak wystarczających wyjaśnień dotyczących wszystkich przyjętych w ramach analizy wrażliwości założeń dla zakresów zmienności tj. m.in. bazowe ryzyko zdarzeń CV, przyjęcia wartości użyteczności z badania Hainsworth 2024 w ramach analizy wrażliwości a nie analizy podstawowej. Proszę o podanie na str. 41 dokładnych uzasadnień dla przyjętych w analizie wrażliwości zakresów zmienności poprzez wskazanie ich w Tabeli lub dodanie w Tabeli odwołań do miejsc w dokumencie zawierających opis. Proszę również o wskazanie na str. 41 odwołań do miejsc w dokumencie, gdzie znajdują się dane, które zostały wykorzystane w oszacowaniach.*

ODPOWIEDŹ INAR:

Wskazano miejsce, w którym znajdują się uzasadnienia dotyczące zakresów zmienności parametrów testowanych w analizie wrażliwości

Dokładne uzasadnienia dla przyjętych w analizie wrażliwości zakresów zmienności znajdują się w Tabeli 29, w rozdziale 1.4.5 (str. 38-39), co wskazano na str. 41, przed listą testowanych wariantów.

W Tabeli 29 zestawiono parametry wejściowe modelu oraz wartości przyjęte w analizie wrażliwości wraz z komentarzem/ uzasadnieniem ich zakresu zmienności (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie).

W analizie podstawowej bazowe ryzyko zdarzeń CV modelowano w oparciu o wzory z badania REACH, do których zaimplementowano najnowsze i najbardziej reprezentatywne polskie dane (szczegółowy opis znajduje się w analizie ekonomicznej w rozdziale 1.4.2.2). Takie podejście zostało zweryfikowane i zaakceptowane w poprzedniej ocenie AOTMiT [23]. W analizie wrażliwości testowano dane szwedzkie (najniższa wartość parametru spośród odnalezionych wartości), co wskazano w Tabeli 29 (str. 38). Wykorzystanie danych zagranicznych stanowi wartość dodaną analizy.

W analizie podstawowej przyjęto użyteczności z pracy *Matza 2015*, zgodnie z pozytywnie zaopiniowanym przez AOTMiT podejściem w poprzedniej analizie dla ewolokumabu [23]. Uznano, że ten zestaw danych cechuje się najwyższą wiarygodnością. Z uwagi na konieczność poczynienia założeń dla stanów złożonych, dane z pracy Hainsworth 2024 testowano w analizie wrażliwości. Uzasadnienie przyjęcia wartości użyteczności z badania Hainsworth 2024 w ramach analizy wrażliwości a nie w ramach analizy podstawowej zostało przedstawione w rozdziale 1.4.4 (str. 37). Warto dodać, że przy zastosowaniu użyteczności z opracowania Hainsworth 2024 wyniki analizy zmieniają się o zaledwie 2,8%, co nie zmienia wnioskowania.

UWAGA AOTMiT:

2. *Przegląd analiz ekonomicznych, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8 nie spełnia przepisów § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 (§ 5 ust. 12 Rozporządzenia). W dokumencie wskazano, że przeprowadzono aktualizację przeglądu analiz ekonomicznych wykonanego w 2019 roku (zlecenie BIP nr 239/2019), natomiast załączone strategie wyszukiwania są z nim niespójne w zakresie kwerend i baz danych (w AE dołączonej do wniosku strategia wyszukiwania jest analogiczna jak w AKL; brak słów kluczowych odnoszących się do analiz ekonomicznych). Mając powyższe na uwadze proszę o weryfikację strategii wyszukiwania, jak również jego aktualizację. Proszę również o aktualizację schematu PRISMA. Dodatkowo, zwracam się z uprzejmą prośbą o przedstawienie listy publikacji, które zostały wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych oraz przeglądu dla użyteczności stanów zdrowia na etapie weryfikacji pełnych tekstów publikacji, wraz z powodami wykluczenia każdej z nich.*

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące metodyki przeglądu analiz ekonomicznych

W ramach opracowanego w 2019 r. raportu HTA dla ewolokumabu [26] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie analiz ekonomicznych, w ramach którego odnaleziono 7 publikacji.

W celu identyfikacji analiz ekonomicznych opublikowanych od 2019 roku przeprowadzono kolejne wyszukiwanie. Strategia wyszukiwania była bardzo szeroka (szersza niż we wcześniejszym raporcie) – nie wprowadzano słów kluczowych odnoszących się do analiz ekonomicznych, dzięki czemu wyszukiwanie było na tyle czułe, że nie utracono żadnej pracy. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 11 analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia. W związku z powyższym przegląd analiz ekonomicznych został wykonany poprawnie i jest aktualny na dzień złożenia wniosku.

Na prośbę Agencji przedstawiono listę publikacji, które zostały wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych oraz przeglądu dla użyteczności stanów zdrowia na etapie weryfikacji pełnych tekstów publikacji, wraz z powodami wykluczenia każdej z nich.

Publikacja	Powód wykluczenia
Przegląd analiz ekonomicznych	
Barrios, V., Castellanos, M., Campuzano Ruiz, R., Gomez Cerezo, J. F., Egocheaga Cabello, I., Gamez, J. M., Martinez Lopez, I., Mostaza, J. M., Morant Talamante, N., Parrondo, J., Sicras Navarro, A., Perez Roman, I., Sicras-Mainar, A. and Pallares-Carratala, V. Treatment patterns and use of healthcare resources of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and hypercholesterolemia and patients with familial hypercholesterolemia in Spain: Protocol of the Reality study. <i>Frontiers in Cardiovascular Medicine</i> . 2022. 9(no pagination)(https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.966049)	Metodyka (brak adekwatnych wyników)
Carlos-Rivera, F., Guzman-Caniupán, J. A., Hernandez-Garduno, A. G., Alva-Esqueda, M., Camacho-Cordero, L. M. and Aubry-De Maraumont, T. Economic evaluation of evolocumab in uncontrolled patients with high-risk cardiovascular disease affected by primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. <i>Cardiovascular and Metabolic Science</i> . 2022. 33(2)(52-53).	Nieadekwatna populacja
Daphne, R., Nadine, S., Sibylle, T., Eva, B., Mathias, F., Andri, S., Matthias, S. and Meier, C. R. Utilisation patterns and costs of lipid-lowering drugs in Switzerland 2013-2019. <i>Swiss Medical Weekly</i> . 2021. 151(35) (no pagination)(https://dx.doi.org/10.4414/SMW.2021.w30018)	Metodyka (brak adekwatnych wyników)
Hagstrom, E., Lindgren, P., Villa, G., Martinez, L., Arellano, J., Eriksson Svensson, M. and Fonarow, G. C. PCV38 The IMPACT on Clinical and Economic VALUE of Patient Prioritization According to Risk: Evolocumab in Patients with Myocardial Infarction in Sweden. <i>Value in Health</i> . 2020. 23(Supplement 2)(S493).	Metodyka (brak adekwatnych wyników)
Hagstrom, E., Martinez, L., Stollenwerk, B., Papadakis, K. and Villa, G. PCV1 Modeling the Clinical Consequences of Delayed Initiation of Evolocumab Due to Payer Restrictions in Patients with a Recent Myocardial Infarction. <i>Value in Health</i> . 2020. 23(Supplement 2)(S486).	Metodyka (brak adekwatnych wyników)
Kotsopoulos, N., Connolly, M. P. and Li, J. Estimating the public economic consequences of cardiovascular disease-attributable events and evolocumab treatment in Australia. <i>Journal of Medical Economics</i> . 2021. 24(1):123-130.	Metodyka (brak adekwatnych wyników)
Liang, Z., Chen, Q. and Zhao, Q. Evolocumab Shows No Significant Cost-effectiveness for Myocardial Infarction in China. <i>Circulation. Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA</i> . 2020. 142(SUPPL 3)(https://dx.doi.org/10.1161/circ.142.suppl_3.13636)	Abstrakt konferencyjny (włączono jedynie pełny tekst Liang 2021)
Michaeli, D. T., Michaeli, J. C., Boch, T. and Michaeli, T. Cost-Effectiveness of Icosapent Ethyl, Evolocumab, Alirocumab, Ezetimibe, or Fenofibrate in Combination with Statins Compared to Statin Monotherapy. <i>Clinical Drug Investigation</i> . 2022. 42(8):643-656.	Nieadekwatna populacja
Miyata, M. Intensive lipid-lowering therapy in high-risk diabetic patients. <i>Hypertension Research</i> . 2021. 44(12)(1676-1677).	Metodyka (brak adekwatnych wyników)
Przegląd dla użyteczności stanów zdrowia	
Prevolnik Rupel, V., Divjak, M., Zrubka, Z. et al. EQ-5D studies in nervous system diseases in eight Central and East European countries: a systematic literature review. <i>Eur J Health Econ</i> 20 (Suppl 1), 109–117 (2019). https://doi.org/10.1007/s10198-019-01068-9	Niezdgodność populacji

Publikacja	Powód wykluczenia
Munyombwe T, Hall M, Dondo TB, Alabas OA, Gerard O, West RM et al. Quality of life trajectories in survivors of acute myocardial infarction: a national longitudinal study. <i>Heart</i> . 2020 Jan;106(1):33-39. Epub 2019 Nov 7. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315510	Brak użyteczności EQ-5D dla rozważanych w modelu głównych stanów
De Smedt D, Kotseva K, De Backer G, Wood D, Van Wilder L, De Bacquer D. EQ-5D in coronary patients: what are they suffering from? Results from the ESC EORP European Survey of Cardiovascular Disease Prevention and Diabetes (EUROASPIRE IV) Registry. <i>Qual Life Res</i> . 2020 Apr;29(4):1037-1046. doi: 10.1007/s11136-019-02334-2. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31741215.	Brak użyteczności EQ-5D dla rozważanych w modelu głównych stanów
Vámosi M, Lauberg A, Borregaard B, Christensen AV, Thrysoee L, Rasmussen TB, Ekholm O, Juel K, Berg SK. Patient-reported outcomes predict high readmission rates among patients with cardiac diagnoses. Findings from the DenHeart study. <i>Int J Cardiol</i> . 2020 Feb 1;300:268-275. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.09.046. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31748184.	Brak użyteczności EQ-5D dla rozważanych w modelu głównych stanów
Labberton AS, Augestad LA, Thommessen B, Barra M. The association of stroke severity with health-related quality of life in survivors of acute cerebrovascular disease and their informal caregivers during the first year post stroke: a survey study. <i>Qual Life Res</i> . 2020 Oct;29(10):2679-2693. doi: 10.1007/s11136-020-02516-3. Epub 2020 May 9. PMID: 32388786; PMCID: PMC7561590.	Niezgodność populacji
Betts MB, Rane P, Bergrath E, Chitnis M, Bhutani MK, Gulea C, Qian Y, Villa G. Utility value estimates in cardiovascular disease and the effect of changing elicitation methods: a systematic literature review. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2020 Jul 27;18(1):251. doi: 10.1186/s12955-020-01407-y. PMID: 32718355; PMCID: PMC7385861.	Brak pomiaru użyteczności w różnych punktach czasowych
Pocock S, Brieger DB, Owen R, Chen J, Cohen MG, Goodman S, Granger CB, Nicolau JC, Simon T, Westermann D, Yasuda S, Hedman K, Mellström C, Andersson Sundell K, Grieve R. Health-related quality of life 1-3 years post-myocardial infarction: its impact on prognosis. <i>Open Heart</i> . 2021 Feb;8(1):e001499. doi: 10.1136/openhrt-2020-001499. PMID: 33563776; PMCID: PMC7962722.	Brak pomiaru użyteczności w różnych punktach czasowych
Munyombwe, T., Dondo, T.B., Aktaa, S. et al. Association of multimorbidity and changes in health-related quality of life following myocardial infarction: a UK multicentre longitudinal patient-reported outcomes study. <i>BMC Med</i> 19, 227 (2021). https://doi.org/10.1186/s12916-021-02098-y	Brak użyteczności EQ-5D dla rozważanych w modelu głównych stanów
Mansilla-Chacón M, Gómez-Urquiza JL, Martos-Cabrera MB, Albendín-García L, Romero-Béjar JL, Cañadas-De La Fuente GA, Suleiman-Martos N. Effects of Supervised Cardiac Rehabilitation Programmes on Quality of Life among Myocardial Infarction Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Cardiovasc Dev Dis</i> . 2021 Nov 27;8(12):166. doi: 10.3390/jcdd8120166. PMID: 34940521; PMCID: PMC8703932.	Brak użyteczności EQ-5D dla rozważanych w modelu głównych stanów
Malicka B, Skośkiewicz-Malinowska K, Kaczmarek U. The impact of socioeconomic status, general health and oral health on Health-Related Quality of Life, Oral Health-Related Quality of Life and mental health among Polish older adults. <i>BMC Geriatr</i> . 2022 Jan 3;22(1):2. doi: 10.1186/s12877-021-02716-7. PMID: 34979959; PMCID: PMC8722217.	Niezgodność populacji
Hiriscu EI, Buzdugan EC, Hui LA, Bodolea C. Exploring the Relationship between Frailty, Functional Status, Polypharmacy, and Quality of Life in Elderly and Middle-Aged Patients with Cardiovascular Diseases: A One-Year Follow-Up Study. <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2022 Feb 17;19(4):2286. doi: 10.3390/ijerph19042286. PMID: 35206472; PMCID: PMC8871852.	Brak użyteczności EQ-5D dla rozważanych w modelu głównych stanów
Rasmussen AA, Fridlund B, Nielsen K, Rasmussen TB, Thrysoee L, Borregaard B, Thorup CB, Berg SK, Mols RE. Gender differences in patient-reported outcomes in patients with acute myocardial infarction. <i>Eur J Cardiovasc Nurs</i> . 2022 Nov 23;21(8):772-781. doi: 10.1093/eurjcn/zvac022. PMID: 35404414.	Brak użyteczności EQ-5D dla rozważanych w modelu głównych stanów
Bagai A, Ali FM, Gregson J, Alexander KP, Cohen MG, Sundell KA, Simon T, Westermann D, Yasuda S, Brieger D, Goodman SG, Nicolau JC, Granger CB, Pocock S. Multimorbidity, functional impairment, and mortality in older patients stable after prior acute myocardial infarction: Insights from the TIGRIS registry. <i>Clin Cardiol</i> . 2022 Dec;45(12):1277-1286. doi: 10.1002/clc.23915. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36317424; PMCID: PMC9748748.	Brak użyteczności EQ-5D dla rozważanych w modelu głównych stanów

Publikacja	Powód wykluczenia
Munyombwe T, Dondo TB, Hall M, Nadarajah R, Hurdus B, Aktaa S, Haris M, Keeley A, West R, Hall A, Norman P, Gale CP. Cohort profile: Evaluation of the Methods and Management of Acute Coronary Events (EMMACE) Longitudinal Cohort. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2023 Aug 7;9(5):442-446. doi: 10.1093/ehjqcco/qcad040. Erratum in: Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2024 Mar 1;10(2):189. doi: 10.1093/ehjqcco/qcad066. PMID: 37451698; PMCID: PMC10405135.	Brak użyteczności EQ-5D dla rozważanych w modelu głównych stanów
Nicolau JC, Owen R, Furtado RHM, Goodman SG, Granger CB, Cohen MG, Westermann D, Yasuda S, Simon T, Hedman K, Hunt PR, Brieger DB, Pocock SJ. Long-term outcomes among stable post-acute myocardial infarction patients living in rural versus urban areas: insights from the prospective, observational TIGRIS registry. Open Heart. 2023 Aug;10(2):e002326. doi: 10.1136/openhrt-2023-002326. PMID: 37604649; PMCID: PMC10445369.	Brak użyteczności EQ-5D dla rozważanych w modelu głównych stanów
Lui JNM, Williams C, Keng MJ, Hopewell JC, Sammons E, Chen F, Gray A, Bowman L, Landray SMJ, Mihaylova B; REVEAL Collaborative Group. Impact of New Cardiovascular Events on Quality of Life and Hospital Costs in People With Cardiovascular Disease in the United Kingdom and United States. J Am Heart Assoc. 2023 Oct 3;12(19):e030766. doi: 10.1161/JAHA.123.030766. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37750555; PMCID: PMC7615160.	Niezgodność populacji

UWAGA AOTMiT:

3. Uwagi dodatkowe do analizy ekonomicznej:

- W ramach analizy wrażliwości nie testowano wpływu czasu trwania leczenia na wynik końcowy analizy. Proszę o uwzględnienie takich wariantów.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące testowania czasu trwania leczenia

Czas leczenia Repathą zależy od indywidualnych potrzeb pacjenta oraz reakcji na terapię. Lek może być stosowany przez dłuższy czas, gdyż zgodnie z zapisami programu lekowego: *Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie*, czyli w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych lub braku skuteczności terapii.

W analizie wrażliwości testowano 15-letni horyzont czasowy. Natomiast model pozwala na zmianę horyzontu czasowego w zakresie od 1 roku do 25 lat.

UWAGA AOTMiT:

- Użyteczności dla stanów złożonych przyjęte ze źródła Matza 2015 w analizie podstawowej „określono jako najmniejsze wartości spośród użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych, które je tworzą”, natomiast w analizie wrażliwości bazującej na pracy Hainsworth 2024 zastosowano odmienną metodykę obliczania użyteczności dla stanów złożonych tj. „iloczynny składowych użyteczności”. Proszę o wyjaśnienie odmiennego podejścia do określania użyteczności dla stanów złożonych na podstawie ww. źródeł, jak również wyjaśnienie dlaczego uznano publikację Hainsworth 2024 za mniej odpowiednie źródło danych do wykorzystania w analizie podstawowej, skoro w obu przypadkach wystąpiła konieczność przyjęcia założeń dla stanów złożonych.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące wyboru zestawu użyteczności do analizy

W analizie podstawowej przyjęto zestaw użyteczności z pracy Matza 2015. Użyteczności dla złożonych stanów zdrowia określono jako najmniejsze wartości spośród użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych, które

je tworzą. To podejście zostało zaimplementowane w poprzedniej analizie dla ewolokumabu i pozytywnie zaopiniowane przez AOTMiT [23]. Uznano, że ten zestaw danych cechuje się najwyższą wiarygodnością.

W analizie wrażliwości bazującej na pracy Hainsworth 2024 zastosowano odmienną metodykę obliczania użyteczności dla stanów złożonych, podobnie jak w pracy Ara 2010, aby stany ostre nie miały wyższej użyteczności niż przewlekłe. Z uwagi na konieczność poczynienia założeń dla stanów złożonych, dane z pracy Hainsworth 2024 testowano w analizie wrażliwości. Warto dodać, że przy zastosowaniu użyteczności z opracowania Hainsworth 2024 wyniki analizy zmieniają się o zaledwie 2,8%, co nie zmienia wnioskowania.

UWAGA AOTMiT:

- W nagłówkach tabel na str. 18 (Tabela 3. i 4.) brakuje informacji czego dotyczą podane wartości parametrów.

ODPOWIEDŹ INAR:

Poprawiono Tabele 3 i 4 tak, aby informacje w niej zawarte były bardziej czytelne

Wyjaśnienie wartości parametrów zostało przedstawione w przypisach pod tabelami na str. 18, niemniej jednak na prośbę Agencji przeformatowano tabele tak, aby wyeliminować problem z interpretacją zawartych w niej danych.

Poniżej poprawione tabele:

Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu – analiza podstawowa

Parametr		Wartość parametru	Źródło
Średni wiek pacjentów (SD)		62,2 (9,0) lat	Badanie FOURIER – publikacje Sabatine 2018, Gencer 2020
Odsetek kobiet		21,5%	
Poziom LDL-C [mg/dl] – mediana (przedział międzykwartylowy)		91,5 (79,5; 108,5)	
Zdarzenia CV w historii choroby (stan początkowy w modelu)*	Recent MI	19%	Badanie FOURIER – publikacja Gencer 2020
	2+ MI with Recent MI	6,5%	
	Post-MI	57,3%	
	2+ Post-MI	17,1%	

*Na podstawie danych z publikacji Gencer 2020 oszacowano odsetek pacjentów dla stanu recent MI (25,6% = 5 711/22 320), co oznacza 74,4% pacjentów w stanie post-MI. Następnie, na podstawie tego samego źródła, uwzględniono odsetki pacjentów z co najmniej dwoma zawałami mięśnia sercowego. W analizie podstawowej zastosowano rozkład dokładniej charakteryzujący pacjenta z populacji docelowej.

Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu – analiza wrażliwości

Parametr		Wartość parametru	Źródło
Zdarzenia CV w historii choroby (stan początkowy w modelu)*	Recent MI	10,9%	Dane NFZ, KOS-zawał (Nowowiejska-Wiewióra 2023)
	2+ MI with Recent MI	3,1%	
	Post-MI	66,8%	
	2+ Post-MI	19,2%	

*Na podstawie opublikowanych danych NFZ w 2023 roku odnotowano 70 389 przypadków zawału serca, a w kwietniu 2024 roku żyło 503 574 osób, które miały co najmniej jeden przypadek zawału serca. W oparciu o powyższe dane przyjęto, że 14% kohorty pacjentów znajduje w stanie ostrym MI, a pozostała część (86%) rozpoczyna leczenie w stanie przewlekłym Post MI. Dokładniejszy podział uzyskano przy założeniu, że dla 22,3% pacjentów jest to kolejne zdarzenie.

UWAGA AOTMiT:

- Proszę o dodanie odwołań bibliograficznych umożliwiających jednoznaczną identyfikację źródeł danych wykorzystanych w modelu (m.in. dla danych zagranicznych na str. 20 – Tabela 7).

ODPOWIEDŹ INAR:

Wskazano odpowiednie odwołania

Przedstawione dane zagraniczne zostały opisane w raporcie technicznym do modelu ekonomicznego dla produktu leczniczego Repatha [27].

Źródło danych	Źródło
Dane zagraniczne	
Dane ze szwedzkiej praktyki klinicznej	Rejestr SWEDEHEART; Journath G, Hambraeus K, Hagström E, Pettersson B, Löthgren M. Predicted impact of lipid lowering therapy on cardiovascular and economic outcomes of Swedish atherosclerotic cardiovascular disease guideline. BMC cardiovascular disorders. 2017 Dec;17(1):224.
Dane z amerykańskiej praktyki klinicznej	baza Truven MarketScan [27]
Baza CPRD, Wielka Brytania	dane Clinical Practice Research Datalink /Hospital Episode Statistics [27]
Dane z hiszpańskiej praktyki klinicznej	dane SIDIAP [27]
Badanie FOURIER, grupa placebo	Badanie FOURIER Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017. doi:10.1056/NEJMoa1615664.

IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

UWAGA AOTMiT:

1. Analiza nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Wskazano minimalny i maksymalny wariant oszacowań

Analiza zawiera warianty minimalny i maksymalny, co wskazano w rozdziale 1.7.3.2 na str.32:

Zarówno przy uwzględnieniu, jak i bez uwzględnienia RSS maksymalne wyniki analizy uzyskano przy założeniu maksymalnego odsetka kwalifikowalności do programu lekowego (wariant 3), a minimalne wyniki – przyjmując minimalny odsetek pacjentów z zawałem, u których stosowane są wysokie dawki statyn w połączeniu z ezetymibem z publikacji z raportu IQVIA.

Testowany „wariant nr 1” odpowiada wariantowi minimalnemu, natomiast „wariant nr 3” stanowi maksymalny wariant oszacowań. Założenia przyjętych scenariuszy znajdują się w Tabeli 32 (str. 31).

UWAGA AOTMiT:

2. Analiza nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).
W BIA przyjęto założenie, że po zmianie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego (scenariusz nowy) udział w rynku wnioskowanej technologii będzie taki sam jak w przypadku alirokumabu i inkisiranu (po 1/3), chociaż aktualne dane dotyczące ich wykorzystania w programie lekowym różnią się. Ponadto, w analizie podstawowej przyjęto założenie, że w scenariuszu nowym koszty ww. terapii będą jednakowe. Zdaniem Analityków Agencji w analizach niewystraczająco wyjaśniono przyjęte założenia, tym samym proszę o przedstawienie szczegółowego, jasnego opisu przyjętych założeń.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące udziałów interwencji w scenariuszu nowym

Uzasadnienie udziałów leków w scenariuszu nowym przedstawiono w rozdziale 1.5 (str. 21):

Przyjęto, że zmiana zapisów programu obejmie również pozostałe leki oparte na hamowaniu PCSK9, gdyż o to będzie wnioskować środowisko ekspertów, podobnie jak w przeszłości, w zakresie modyfikacji zapisów dotyczących poziomu celu terapeutycznego. Założono zatem równomierne rozdzielanie udziałów poszczególnych terapii w rozszerzonym programie lekowym (po 1/3).

Należy zauważyć, że aktualnie w procesie oceny refundacyjnej znajdują się również wnioski dla alirokumabu i inkisiranu, a w przypadku rozszerzenia obecnego wskazania refundacyjnego w zakresie leczenia pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.101 zostaną utworzone spójnie dla wszystkich trzech terapii. Ponadto obecne udziały omawianych w terapii wśród pacjentów z ASCVD są [REDAKTOWANE] co wskazano w Tabeli 12 (str. 20). Biorąc także pod uwagę dynamikę zmian na rynku i spadek udziałów alirokumabu, założenie o równych udziałach w rynku wydaje się uzasadnione.

Z uwagi na brak danych o instrumentach dzielenia ryzyka (RSS) dla alirokumabu i inkisiranu, w jednym z wariantów analizy przeprowadzonej z uwzględnieniem RSS, przyjęto założenie o jednakowych kosztach rocznych terapii w scenariuszu nowym, co jest zgodne z oczekiwaniami płatnika publicznego. Alternatywnie zastosowano dostępne dane z przetargów.

UWAGA AOTMiT:

3. *Analiza nie zawiera danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia) oraz wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).*
- Nie wskazano źródła danych w tabeli 5 na str. 14.*
 - Brak szczegółowych danych bibliograficznych referencji nr 24, 38, 39, jak również informacji dotyczących wersji wykorzystanych Charakterystyk Produktów Leczniczych Repatha, Praluent, Leqvio.*

ODPOWIEDŹ INAR:

Wskazano źródła danych

Tabela 5 stanowi podsumowanie wyników oszacowań i zestawienie wynikające z przedstawionego powyżej tabeli opisu. Przedstawione w niej wartości zostały wskazane na str. 13. Szczegóły znajdują się również w arkuszu kalkulacyjnym.

Wskazanie	Liczba pacjentów	Źródło
Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana	7 500 – 15 000 rozpoznanych przypadków	Stanowisko ekspertów PTK [28, 29, 30], analizy weryfikacyjne dla ewolokumabu [32], inkisiranu [31] i lomitapidu [33]
Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii	30-250	
Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego	417 525	Tabela 4, szczegóły w arkuszu kalkulacyjnym.

Spójnie z resztą analiz, w BIA wykorzystano następujące Charakterystyki Produktów Leczniczych:

- Charakterystyka produktu leczniczego Repatha (ewelokumab), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/repatha-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 05.07.2024.
- Charakterystyka produktu leczniczego Praluent (substancja czynna: alirokumab), https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150923132812/anx_132812_pl.pdf, data dostępu: 07.08.2024.
- Charakterystyka produktu leczniczego Leqvio (substancja czynna: inkisiran), https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201209149856/anx_149856_pl.pdf, data dostępu: 07.08.2024.

Dane niepublikowane uzyskane od Wnioskodawcy (dane IQVIA, dane z prezentacji prof. M. Banacha) zostały zamieszczone w arkuszu kalkulacyjnym (arkusz „Źródła”) oraz dołączone do niniejszego pisma.

Stanowisko wypracowane podczas posiedzenia Rady Doradczej wraz z listą ekspertów zostało również dołączone do niniejszego pisma.

UWAGA AOTMiT:

4. Uwagi dodatkowe do BIA:

- *Liczebność populacji została oszacowana z wykorzystaniem danych nieopublikowanych / niedostępnych, co uniemożliwia weryfikację poprawności oszacowań, jak również ogranicza ich wiarygodność. Proszę o przekazanie wykorzystanych do oszacowania populacji źródeł danych, umożliwiających identyfikację i weryfikację wiarygodności danych pierwotnych (tj. raport IQVIA 2024, dane prezentowane przez prof. Banacha). Proszę również o przedstawienie alternatywnych oszacowań populacji z wykorzystaniem danych ogólnodostępnych.*

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące wykorzystanych źródeł danych

W analizie wykorzystano dane, które w najlepszy sposób obrazują sytuację epidemiologiczną w Polsce. Poza danymi ogólnodostępnymi (dane NFZ, *Nowowiejska-Wiewióra 2023*, opracowanie AOTMiT OT.422.0.3.2024) wykorzystano dane z raportu *IQVIA 2022* opracowanego na podstawie danych preskrypcyjnych oraz dane NFZ uzyskane i prezentowane przez prof. Banacha. Nie zidentyfikowano bardziej wiarygodnych źródeł danych. Wszystkie wykorzystane wartości są zamieszczone w arkuszu kalkulacyjnym (arkusz „Źródła”). Dane z raportu *IQVIA* są również dostępne w załączniku 2.1 BIA.

Model pozwala na zmianę wartości poszczególnych etapów oszacowania. W analizie wrażliwości testowano wpływ alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych do oszacowania populacji na wynik BIA.

UWAGA AOTMiT:

- *W oszacowaniach populacji wykorzystano dane z publikacji *Nowowiejska-Wiewióra 2023*, w której nie ma informacji dot. czasu stosowania poszczególnych terapii hipolemizujących (wyłącznie odsetek pacjentów przyjmujących określoną terapię w danym punkcie czasowym – dzień wypisu ze szpitala vs po 12 miesiącach obserwacji) w związku z czym wyniki dla redukcji stężenia LDL-C są niepewne z uwagi na nieznaną rzeczywisty czas stosowania terapii (ryzyko zbyt krótkiego czasu trwania terapii do uzyskania docelowego stężenia LDL-C). Uprzejmie proszę o dokonanie oszacowań na podstawie alternatywnego źródła danych.*

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące wyboru danych z publikacji *Nowowiejska-Wiewióra 2023*

Program KOS-Zawał zapewnia uczestnikom specjalistyczną opiekę kardiologiczną i monitorowanie leczenia.

Jego wyniki odzwierciedlają rzeczywiste odsetki pacjentów po zawale serca, u których nie osiągnięto celu terapeutycznego. Praca *Nowowiejska-Wiewióra 2023* odnosząca się do pacjentów po zawale mięśnia sercowego po rocznym udziale w programie KOS-zawał stanowi jedno z najlepszych dostępnych źródeł danych. Ponadto wyniki publikacji są spójne z wynikami oszacowanymi na podstawie alternatywnych źródeł (raport *HealthQuest 2024, IQVIA 2022*).

Warto dodać, że ryzyko zbyt krótkiego czasu trwania terapii do uzyskania docelowego stężenia LDL-C jest hipotetyczne, gdyż obniżenie poziomu cholesterolu LDL obserwuje się już w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia ewolokumabem. Maksymalny efekt jest zwykle widoczny po około 4 tygodniach od rozpoczęcia przyjmowania leku. Badanie kliniczne FOURIER potwierdziło, że poziom cholesterolu LDL ulega obniżeniu już w pierwszym miesiącu stosowania leku, a następnie utrzymuje się.

UWAGA AOTMiT:

- Brak wyjaśnienia „*” umieszczonej w tabeli 11 (str. 20).

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono pominięte wyjaśnienie „*” w tabeli 11

Wyjaśnienie odnośnika: „*Progniza uwzględniająca zmianę w programie lekowym w zakresie poziomu LDL-C (=1 894+235).”

UWAGA AOTMiT:

W APD wskazano, że kontynuacja leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub ezetymibem w przypadku całkowitej nietolerancji statyn, pomimo braku osiągnięcia celu terapeutycznego (tj. PLC+SoC), stanowi jedyny właściwy komparator dla leczenia EWO+SoC. Mając jednak na uwadze:

- obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.101 w zakresie leczenia ewolokumabem, alirokumabem i inkisiranem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (spójne dla wszystkich trzech terapii),
- brak zróżnicowania rekomendacji klinicznych dla stosowania ww. leków,
- przyjęte w scenariuszu podstawowym BIA założenie dot. poszerzenia kryteriów kwalifikacji do leczenia również dla alirokumabu i inkisiranu (i zakładany równy udział w rynku tj. po 1/3 w scenariuszu nowym),
- fakt, że aktualnie w procesie oceny refundacyjnej znajdują się również wnioski dla alirokumabu i inkisiranu,

zwracam się z prośbą o przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji względem wskazanych opcji (tj. alirokumabu i inkisiranu). Powyższe wydaje się niezbędne do pełnego wnioskowania na rzecz wydania rekomendacji Prezesa Agencji.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono uzasadnienie dotyczące nieprzeprowadzania porównania efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji z alirokumabem i inkisiranem

Obecnie terapia ewolokumabem jest finansowana ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.101 u części pacjentów po zawale serca, tzn. u pacjentów z przebyłym zawałem serca, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym, u których poziom LDL-C > 70 mg/dl. Dla tej subpopulacji dostępne są również dwa inne leki w programie: alirokumab i inkisiran. Pacjenci z zawałem serca, niespełniający kryteriów włączenia do obecnego programu pod względem czasu od wystąpienia MI lub współwystępowania dodatkowych zdarzeń

i nieosiągający celu terapeutycznego nie mają możliwości dalszej intensyfikacji leczenia. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla ewolokumabu spowoduje objęcie leczeniem właśnie takiej grupy pacjentów, dla której alirokumab oraz inkisiran nie stanowią obecnej praktyki.

Mając na uwadze wytyczne postępowania, aktualną praktykę kliniczną oraz refundację w Polsce, jako komparator dla ewolokumabu stosowanego w terapii skojarzonej uznano kontynuację terapii standardowej tzn. terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem, pomimo faktu, że leczenie to nie jest wystarczające do osiągnięcia celu terapeutycznego w tej grupie pacjentów.

Zgodnie z Wytycznymi HTA, alirokumab i inkisiran nie stanowią obecnie komparatora dla ewolokumabu w omawianej populacji pacjentów, w związku z powyższym odstąpiono od przeprowadzenia porównania efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji względem wskazanych opcji.

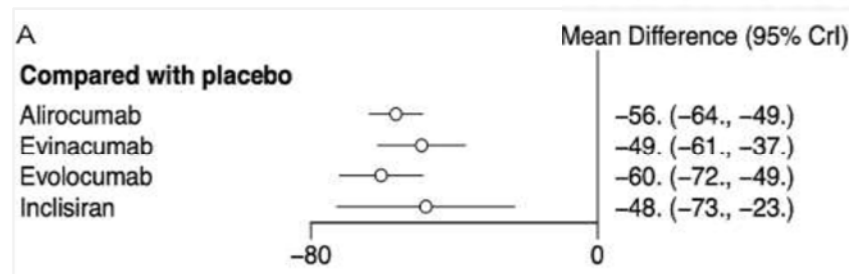
Ponadto zgodnie z ChPL Leqvio, inkisiran jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną. Stosowanie w ramach programu lekowego B.101 u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego stanowi wskazanie pozarejestrowane. Jedynie inhibitory PCSK9 (alirokumab i ewolokumab) są zarejestrowane w leczeniu miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego. W wytycznych klinicznych w populacji docelowej zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 (klasa zaleceń IA), natomiast inkisiran nie został uwzględniony [37].

Pomimo, że zarówno alirokumab, jak również inkisiran nie stanowią obecnie komparatorów dla ewolokumabu we wnioskowanej populacji chorych, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom zawartym w piśmie dotyczącym minimalnych wymagań, przeprowadziliśmy celowany przegląd literatury aby zidentyfikować najnowsze, najbardziej wiarygodne z punktu widzenia klasyfikacji AOTMiT dowody naukowe (przeglądy systematyczne z metaanalizą), dostępne w wersji pełnotekstowej, analizujące dane łącznie dla wszystkich 3 leków w najbardziej zbliżonej do wnioskowanej populacji chorych.

W ramach przeglądu celowanego zidentyfikowano doniesienia naukowe o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją AOTMiT (przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Zhang 2025 [34] oraz Burnett 2022 [35]), w których oceniano efektywność kliniczną m.in ewolokumabu, inkisiranu oraz alirokumabu wśród pacjentów z dyslipidemią, wskazują, że:

- Zarówno ewolokumab, inkisiran oraz alirokumabu korzystnie wpływają na redukcję stężenia LDL-C oraz HDL-C, jak również cholesterolu całkowitego, względem grupy kontrolnej. Niemniej jednak najwyższą korzyść z terapii w zakresie profilu lipidowego, obserwowano wśród pacjentów leczonych ewolokumabem [34];

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy NMA dla zmiany stężenia LDL-C (Zhang 2025) [34].



MD 95%CI				
Alirocumab				
-7.16 (-21.47, 7.02)	Evinacumab			
4.11 (-9.12, 17.37)	11.31 (-5.62, 28.09)	Evolocumab		
-8.37 (-34.21, 17.63)	-1.19 (-28.68, 26.53)	-12.51 (-39.81, 14.91)	Inclisiran	
-56.25 (-63.67, -48.82)*	-49.07 (-61.27, -36.9)*	-60.38 (-71.97, -48.74)*	-47.89 (-72.67, -23.16)*	placebo

* means $P < 0.05$; MD- różnica średnich zmian stężenia LDL-C

- Wyniki metaanalizy sieciowej Burnett 2022 [35], wśród pacjentów z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego i/lub zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych wskazują, że ewolokumab, inkisiran oraz alirokumabu stanowią porównywalne opcje terapeutyczne w zakresie istotnej klinicznie redukcji stężenia LDL-C, pomimo stosowania statyn w maksymalnie tolerowanych dawkach:

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy NMA dla procentowej zmiany stężenia LDL-C w 24 tygodniu obserwacji (Burnett 2022) [35].

Table 1. League table NMA results for percent change in LDL-C for base case population.

Placebo	Ezetimibe	Bempedolic Acid	Bempedolic Acid + Ezetimibe	Alirocumab	Evolocumab	Inclisiran
-24.97 [-31.17, -18.6] 100%	9.06 [0.66, 17.36] 0%	-23.57 [-36.6, -10.51] 99.9%	-18.75 [-31.88, -5.59] 99.6%	-7.38 [-15.12, 0] 97.5%	8.16 [-3.82, 18.4] 4.9%	
-15.89 [-22.55, -9.29] 100%	-14.52 [-27.54, -1.49] 98.5%	-42.34 [-58.04, -34.48] 100%	-26.18 [-40.28, -12.31] 100%	0.78 [-8.35, 9.88] 42.4%		
-39.51 [-52.17, -26.71] 100%	-33.29 [-39.5, -26.97] 100%	-49.74 [-58.79, -40.76] 100%				
-58.25 [-62.71, -53.58] 100%	-40.66 [-48.91, -32.68] 100%	-41.59 [-51.78, -31.18] 100%				
-65.63 [-72.08, -59.37] 100%	-32.46 [-42.62, -22.39] 100%					
-57.49 [-65.34, -49.48] 100%						

UWAGA AOTMiT:

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień, aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ. Ponadto, w związku z tym, że zmianie uległa wysokość progu użyteczności kosztowej (obecna wysokość progu to 217 641 zł), uprzejmie proszę o aktualizację analiz, w szczególności oszacowania cen progowych w analizie ekonomicznej.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono zaktualizowane wyniki AE i BIA

Na prośbę Agencji źródła danych zostały zaktualizowane zgodnie z informacjami przedstawionymi w poniższych tabelach. Aktualizację przeprowadzono w dniu 7 kwietnia 2025 roku. W zakresie kosztów ograniczono się do weryfikacji najistotniejszych kategorii, czyli kosztów terapii hipolipemizujących.

Źródła danych w zaktualizowanych analizach:

- Koszty leczenia opartego na hamowaniu PCSK9:
 - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.

Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania – kwota refundacji [PLN]	Poziom odpłatności
Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze	1 574,20	1 700,14	1 802,14	1 802,14	Bezpłatnie
Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 646,40	1 778,11	1 884,79	1 884,79	Bezpłatnie
Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	1 646,40	1 778,11	1 884,79	1 884,79	Bezpłatnie
Leqvio, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 284 mg	9 999,00	10 798,92	11 446,86	11 446,86	Bezpłatnie

W ramach aktualizacji analiz dokonano ujednolicenia zaokrągleń cen hurtowych do części setnych (wariant bez RSS).

- Koszty terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (SoC):
 - *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.*
 - Raport refundacyjny za okres styczeń-grudzień 2024 r. [24] (uwzględnienie danych sprzedażowych za pełny rok)

Substancja, dawki	Koszt / tabletka [PLN]	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Atorwastatyna, 40-80 mg	0,8518	0,9743
Rozuwastatyna, 20-40 mg	0,9883	1,1095
Simawastatyna, 40-80 mg	0,7197	0,7956
Ezetymib, 10 mg	0,5525	0,6660
Ezetymib, 10 mg + Atorwastatyna, 40-80 mg	0,6622	0,8069
Ezetymib, 10 mg + Rozuwastatyna, 20-40 mg	0,6286	0,8256

Parametr	Roczny koszt SoC [PLN]	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Poza programem lekowym	234,80	294,88
Program lekowy	228,54	285,10

- Wysokość progu użyteczności kosztowej (217 641 PLN/QALY):
 - *Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [25].*

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ przedstawiono w załączniku (Załącznik 1.4). Do niniejszego pisma załączono zaktualizowaną wersję modelu ekonomicznego (plik Excel) oraz BIA (plik Excel), w których można wygenerować wyniki analizy wrażliwości. Aktualizacja analiz nie wpłynęła na wcześniejsze wnioskowanie.

1.1. Rekomendacja refundacyjna CADATH – szczegółowe informacje

Tabela 5. Warunki refundacji CADATH wraz z uzasadnieniem [2]

WARUNKI REFUNDACJI	UZASADNIENIE
1. Dorośli pacjenci z przebyłym zespołem wieńcowym, hospitalizowani do 52 tygodnia po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego.	Analiza podgrup w badaniu FOURIER dostarczyła dowodów na korzyść z leczenia ewolokumabem, w porównaniu z placebo, u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, zdefiniowanym jako wystąpienie zawału serca w ciągu ostatniego roku.
2. Pacjenci z podwyższonym stężeniem LDL-C, zdefiniowanym jako LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l, nie-HDL-C $\geq 2,6$ mmol/l lub ApoB $\geq 0,7$ g/l, pomimo przyjmowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn: - jeśli stężenie LDL-C wynosi $\leq 2,2$ mmol/l, stężenie innych niż HDL-C wynosi $\leq 2,9$ mmol/l lub stężenie ApoB wynosi $\leq 0,8$ g/l, u których próbowano terapii ezety nibem przed rozpoczęciem leczenia ewolokumabem; - ewolokumab można stosować z/bez ezety nibu, jeśli stężenie LDL-C wynosi $> 2,2$ mmol/l, stężenie nie-HDL-C wynosi $> 2,9$ mmol/l lub stężenie ApoB wynosi $> 0,8$ g/l.	Analiza podgrup badania FOURIER wykazała, że leczenie ewolokumabem może skutkować dodatkowymi korzyściami klinicznymi u pacjentów z podwyższonym poziomem LDL-C (średni poziom LDL-C = 2,5 mmol/l; SD = 0,6), którzy stosowali stabilną, zoptymalizowaną terapię SOC, w skutecznej dawce statyn. Na podstawie wytycznych CCS i opinii ekspertów, LDL-C, nie-HDL-C lub ApoB mogą być wykorzystane do określenia kwalifikowalności do leczenia. Badanie FOURIER dostarcza ograniczonych dowodów na temat stosowanie ewolokumabu w skojarzeniu z ezety nibem, przy czym około 3% pacjentów w podgrupie z świeżym MI zgłosiło stosowanie ezety nibu na początku badania, jednak zgodnie z wytycznymi klinicznymi, ezety nib jest zalecany jako w celu intensyfikacji terapii obniżającej stężenie lipidów z inhibitorami PCSK9 lub bez nich, w sytuacji podwyższonego poziomu LDL-C $\leq 2,2$ mmol / lub równoważnego.
Ordynacja (ang. prescribing)	
Ewolokumab powinien być ordynowany przez lekarza kardiologa lub internistę z doświadczeniem w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych.	Właściwe rozpoznanie i leczenie pacjentów z pierwotną hiperlipidemią po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego jest ważne, aby zapewnić terapię ewolokumabem właściwym pacjentom.
Ewolokumab nie powinien być refundowany do stosowania w skojarzeniu z innymi inhibitorami PCSK9.	Nie ma dowodów na stosowanie ewolokumabu w skojarzeniu z innym inhibitorem PCSK9.
Finansowanie (ang. pricing)	
Ograniczenie kosztów	Współczynnik ICER dla ewolokumabu wynosi 87 882 USD/QALY w porównaniu z optymalną terapią SOC. Szacowana redukcja ceny o co najmniej 50% byłaby wymagana, aby ewolokumab osiągnął ICER na poziomie 50 000 USD /QALY w porównaniu do SOC. Szacowana redukcja ceny wiąże się z dużą niepewnością ze względu na ograniczenia modelu ekonomicznego, których nie można było wyeliminować.
Należy uwzględnić ekonomiczną opłacalność stosowania ewolokumabu.	Przy zaproponowanej cenie oczekuje się, że inkrementalny wpływ ewolokumabu na budżet będzie większy niż 40 mln USD w roku 2. i 3.

ApoB = apolipoproteina B; CCS = Canadian Cardiovascular Society; HDL-C = cholesterol o wysokiej gęstości; ICER = inkrementalny wskaźnik efektywności kosztowej; LDL-C = cholesterol o niskiej gęstości; MI = zawał mięśnia sercowego; QALY = rok życia skorygowany o jakość; SD = odchylenie standardowe.

1.2. Aktualizacja Obwieszczenia Ministra zdrowia – szczegółowe informacje

Tabela 6. Informacje dotyczące finansowania wybranych technologii medycznych stosowanych w Polsce we wskazaniu: Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym [3]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Atorwastatyna						
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 10 mg	05909990787586				30%
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 20 mg	05909990787609				30%
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 40 mg	05909990787647				30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 10 mg	05909990991815				30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 10 mg	05909990336647				30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	05909990991914				30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	05909991013806				30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	05909990419173				30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 30 mg	05909990885282				30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 30 mg	05909990885299				30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 40 mg	05909990623464				30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 40 mg	05909990623471				30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 40 mg	05909990623488				30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 60 mg	05909990885336				30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 80 mg	05909990885374				30%
Atorvastatinum	Atorvagen, tabl. powł., 20 mg	05909990938926				30%
Atorvastatinum	Atorvagen, tabl. powł., 40 mg	05909990938995				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabl. powł., 20 mg	05909991321611				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabl. powł., 40 mg	05909991321710				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 10 mg	05909991382896				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 20 mg	05909991382902				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 30 mg	05909991382919				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 40 mg	05909991382926				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 60 mg	05909991382933				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 80 mg	05909991382940				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 10 mg	05909990900053				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	05909990899920				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	05909990899951				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	05909990899975				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	05909990900275				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	05909990900305				30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	05909990900336				30%

Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 80 mg	05909999000459	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Medical Valley, tabl. powl., 20 mg	05909991501655	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Medical Valley, tabl. powl., 40 mg	05909991501662	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Medreg, tabl. powl., 10 mg	05909991444686	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Medreg, tabl. powl., 20 mg	05909991444730	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Medreg, tabl. powl., 20 mg	08595566453541	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Medreg, tabl. powl., 20 mg	05909991444747	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Medreg, tabl. powl., 40 mg	05909991444792	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Medreg, tabl. powl., 40 mg	08595566453589	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Medreg, tabl. powl., 80 mg	05909991444853	30%
Atorvastatinum	Atorvastatol, tabl. powl., 10 mg	05909990077847	30%
Atorvastatinum	Atorvastatol, tabl. powl., 20 mg	05909990077939	30%
Atorvastatinum	Atorvastatol, tabl. powl., 40 mg	05909990078028	30%
Atorvastatinum	Atorvastatol, tabl. powl., 80 mg	05909991041298	30%
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powl., 10 mg	05909990573400	30%
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powl., 20 mg	05909990573530	30%
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powl., 40 mg	05909991479992	30%
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powl., 40 mg	05909990573547	30%
Atorvastatinum	Atrox, tabl. powl., 80 mg	05909991011383	30%
Atorvastatinum	Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	05909991124618	30%
Atorvastatinum	Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	05907695215137	30%
Atorvastatinum	Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	05907695215359	30%
Atorvastatinum	Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	05909991124717	30%
Atorvastatinum	Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	05907695215144	30%
Atorvastatinum	Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	05907695215366	30%
Atorvastatinum	Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	05909991124816	30%
Atorvastatinum	Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	05907695215151	30%
Atorvastatinum	Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	05907695215373	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	05909990905508	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	05909990905539	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	05909990905553	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 20 mg	05909990905638	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 20 mg	05909990905652	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 20 mg	05909990905676	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 40 mg	05909990905782	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 40 mg	05909990905805	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 40 mg	05909990905867	30%
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 10 mg	05909991042097	30%
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 20 mg	05909991042103	30%
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 30 mg	05909991415976	30%
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 40 mg	05909991042134	30%
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 60 mg	05909991419042	30%
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 80 mg	05909991042141	30%

<i>Atorvastatinum</i>	Torvacard, tabl. powł., 80 mg	05909990957071				30%
<i>Atorvastatinum</i>	Torvacard 10, tabl. powł., 10 mg	05909990338290				30%
<i>Atorvastatinum</i>	Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg	05909990338368				30%
<i>Atorvastatinum</i>	Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	05909990338436				30%
<i>Atorvastatinum</i>	Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	05909990338443				30%
<i>Atorvastatinum</i>	Tulip, tabl. powł., 10 mg	05909990998814				30%
<i>Atorvastatinum</i>	Tulip, tabl. powł., 10 mg	05909990998821				30%
<i>Atorvastatinum</i>	Tulip, tabl. powł., 10 mg	05909990998838				30%
<i>Atorvastatinum</i>	Tulip, tabl. powł., 20 mg	05909990998913				30%
<i>Atorvastatinum</i>	Tulip, tabl. powł., 20 mg	05909990998920				30%
<i>Atorvastatinum</i>	Tulip, tabl. powł., 20 mg	05909990998937				30%
<i>Atorvastatinum</i>	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	05909990810161				30%
<i>Atorvastatinum</i>	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	05909990810178				30%
<i>Atorvastatinum</i>	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	05909990810185				30%
<i>Atorvastatinum</i>	Tulip 80 mg, tabl. powł., 80 mg	05909990810208				30%
Atorvastatinum calcicum trihydricum						
<i>Atorvastatinum calcicum trihydricum</i>	Apo-Atorva, tabl. powł., 30 mg	05909991403911				30%
<i>Atorvastatinum calcicum trihydricum</i>	Apo-Atorva, tabl. powł., 30 mg	05909991403935	46,0, Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory recuktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I / z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%
<i>Atorvastatinum calcicum trihydricum</i>	Apo-Atorva, tabl. powł., 60 mg	05909991403997				30%
Lowastyna						
<i>Lowastatin</i>	Liprox, tabl., 20 mg	05909990842315				30%
<i>Lowastatinum</i>	Lovasterol, tabl., 20 mg	05909990422159	46,0, Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory recuktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I / z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%
Rosuvastatyna						
<i>Rosuvastatinum</i>	Aporoza, tabl. powł., 10 mg	05909991425883				30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Aporoza, tabl. powł., 20 mg	05909991425906				30%

Rosuvastatinum	Aporoza, tabl. powl., 40 mg	05909991425920	gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%
Rosuvastatinum	Aporoza, tabl. powl., 5 mg	05909991422875			30%
Rosuvastatinum	Crosuvo, tabl. powl., 10 mg	05909991021184			30%
Rosuvastatinum	Crosuvo, tabl. powl., 20 mg	05909991021337			30%
Rosuvastatinum	Crosuvo, tabl. powl., 40 mg	05909991021375			30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 10 mg	05909991000141			30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 10 mg	05909991519605			30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 10 mg	05909991519612			30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 10 mg	05909991375799			30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 20 mg	05909991000158			30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 20 mg	05909991496579			30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 20 mg	05909991476984			30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 20 mg	05909991509415			30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 20 mg	05909991496586			30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 20 mg	05909991375812			30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 40 mg	05909991000165			30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 5 mg	05909991000103			30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 5 mg	05909991375775			30%
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powl., 10 mg	05909990919604			30%
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powl., 15 mg	05909991435950			30%
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powl., 20 mg	05909990919659			30%
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powl., 30 mg	05909991435981			30%
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powl., 40 mg	05909990919673			30%
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powl., 5 mg	05909990919574			30%
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	05909991085674			30%
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	05909991085698			30%
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	05909991085759			30%
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	05909991085773			30%
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	05909991085841			30%
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	05909991085865			30%
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	05909991085599			30%
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	05909991085636			30%
Rosuvastatinum	Rosuvastatin Medical Valley, tabl. powl., 10 mg	05909991475079			30%
Rosuvastatinum	Rosuvastatin Medical Valley, tabl. powl., 20 mg	05909991475086			30%
Rosuvastatinum	Rosuvastatin Medical Valley, tabl. powl., 40 mg	05909991475093			30%
Rosuvastatinum	Rosuvastatin Medical Valley, tabl. powl., 5 mg	05909991475062			30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powl., 10 mg	05909990895250			30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powl., 10 mg	05909990895304			30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powl., 15 mg	05909990895380			30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powl., 15 mg	05909990895403			30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powl., 15 mg	05909990895458			30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powl., 20 mg	05909990895533			30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powl., 20 mg	05909990895588			30%

Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powł., 30 mg	05909990895663			30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powł., 30 mg	05909990895687			30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powł., 30 mg	05909990895724			30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powł., 40 mg	05909990895786			30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powł., 40 mg	05909990895892			30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powł., 5 mg	05909990895106			30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powł., 5 mg	05909990895182			30%
Rosuvastatinum	Suwardio, tabl. powł., 10 mg	05909990791743			30%
Rosuvastatinum	Suwardio, tabl. powł., 10 mg	05909990791781			30%
Rosuvastatinum	Suwardio, tabl. powł., 20 mg	05909990791873			30%
Rosuvastatinum	Suwardio, tabl. powł., 20 mg	05909990791927			30%
Rosuvastatinum	Suwardio, tabl. powł., 40 mg	05909990792009			30%
Rosuvastatinum	Suwardio, tabl. powł., 40 mg	05909990792061			30%
Rosuvastatinum	Suwardio, tabl. powł., 5 mg	05909990791606			30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 10 mg	05909990802623			30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 10 mg	05909990802647			30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 15 mg	05909991333959			30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 15 mg	05909991333973			30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 20 mg	05909990802685			30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 20 mg	05909990802708			30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 30 mg	05909991334062			30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 30 mg	05909991334086			30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 40 mg	05909990802753			30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 40 mg	05909990802777			30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 5 mg	05909990802562			30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 5 mg	05909990802586			30%
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powł., 10 mg	05909990777785			30%
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powł., 15 mg	0597001369333			30%
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powł., 15 mg	05909991347079			30%
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powł., 20 mg	05909990777839			30%
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powł., 30 mg	0597001369340			30%
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powł., 30 mg	05909991347109			30%
Rosuvastatinum	Zaranta, tabletki powlekane, 40 mg	05909990777853			30%
Simvastatyna					
Simvastatinum	Apo-Simva 10, tabl. powł., 10 mg	05909990618279			30%
Simvastatinum	Apo-Simva 20, tabl. powł., 20 mg	05909990618286			30%
Simvastatinum	Apo-Simva 40, tabl. powł., 40 mg	05909990618293			30%
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powł., 20 mg	05909990649532			30%
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powł., 40 mg	05909990649655			30%
Simvastatinum	Simvacard 10, tabl. powł., 10 mg	05909990940110			30%
Simvastatinum	Simvacard 20, tabl. powł., 20 mg	05909990940219			30%
Simvastatinum	Simvacard 40, tabl. powł., 40 mg	05909990940318			30%
Simvastatinum	Simvachol, tabl. powł., 10 mg	05909990941025			30%
			46.0, Leki		
			wplywajace na		
			gospodarkę		
			lipidową -		
			inhibitory		
			recutazy HMG-CoA		
				We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	
				ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu 1 /z towarzyszącą mikroalbuminurią lub	

Simvastatinum	Simvachol, tabl. powł., 20 mg	05909990941124	niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%
Simvastatinum	Simvagen 20, tabl. powł., 20 mg	05909990743650		30%
Simvastatinum	Simvagen 40, tabl. powł., 40 mg	05909990743667		30%
Simvastatinum	SimvaHEXAL 10, tabl. powł., 10 mg	05909990623273		30%
Simvastatinum	SimvaHEXAL 20, tabl. powł., 20 mg	05909990623297		30%
Simvastatinum	SimvaHEXAL 40, tabl. powł., 40 mg	05909990623334		30%
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 10 mg	05909990723591		30%
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	05909990723812		30%
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	05909990723829		30%
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 40 mg	05909990724031		30%
Simvastatinum	Simvasterol, tabl. powł., 10 mg	05909990927616		30%
Simvastatinum	Simvasterol, tabl. powł., 20 mg	05909990927715		30%
Simvastatinum	Simvasterol, tabl. powł., 40 mg	05909990927838		30%
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powł., 10 mg	05909990914012		30%
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powł., 20 mg	05909990914111		30%
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powł., 40 mg	05909990982714		30%
Simvastatinum	Vastan, tabl. powł., 10 mg	05909991073114		30%
Simvastatinum	Vastan, tabl. powł., 20 mg	05909991073213		30%
Simvastatinum	Ximve, tabl. powł., 20 mg	05909990935215		30%
Simvastatinum	Ximve, tabl. powł., 40 mg	05909990935314		30%
Simvastatinum	Zocor 10, tabl. powł., 10 mg	05909990365913		30%
Simvastatinum	Zocor 20, tabl. powł., 20 mg	05909990366026		30%
Simvastatinum	Zocor 40, tabl. powł., 40 mg	05909990769124		30%
Fenofibrat				
Fenofibratum	Fenardin, kaps. twarde, 160 mg	05909990713974	47.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - fibraty We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%
Fenofibratum	Fenardin, kaps. twarde, 267 mg	05909990611065		30%
Fenofibratum	Grofibrat, kaps., 100 mg	05909990109814		30%
Fenofibratum	Grofibrat 200, kaps., 200 mg	05909990492114		30%
Fenofibratum	Grofibrat M, kapsułki twarde, 267 mg	05907594032309		30%
Fenofibratum	Grofibrat M, kapsułki twarde, 267 mg	05907594032408		30%
Fenofibratum	Grofibrat M, kapsułki twarde, 267 mg	05907594032507		30%
Fenofibratum	Grofibrat S, tabl. powł., 160 mg	05909991212339		30%
Fenofibratum	Grofibrat S, tabl. powł., 160 mg	05907594031500		30%
Fenofibratum	Grofibrat S, tabl. powł., 160 mg	05907594031609		30%
Fenofibratum	Grofibrat S, tabl. powł., 215 mg	05909991201173		30%
Fenofibratum	Grofibrat S, tabl. powł., 215 mg	05907594031708		30%
Fenofibratum	Grofibrat S, tabl. powł., 215 mg	05907594031807		30%
Fenofibratum	Lipanthyl 200M, kaps., 200 mg	05909990687947		30%
Fenofibratum	Lipanthyl 267M, kaps., 267 mg	05909990492817		30%
Fenofibratum	Lipanthyl Supra 160, tabl. powł., 160 mg	05909990903917		30%
Fenofibratum	Lipanthyl Supra 215 mg, tabl. powł., 215 mg	05909990431342		30%
Ezetynib				
Ezetimibum	Esetin, tabl., 10 mg	05909991388669	-	30%

Ezetimibum	Etibax, tabl., 10 mg	05909991402303	Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	30%
Ezetimibum	Etibax, tabl., 10 mg	05909991402310		30%
Ezetimibum	Ezehron, tabl., 10 mg	05909991347161		30%
Ezetimibum	Ezen, tabl., 10 mg	05909991096229		30%
Ezetimibum	Ezetimibe Genoptim, tabl., 10 mg	05909991414450		30%
Ezetimibum	Ezoleta, tabl., 10 mg	05909991311407		30%
48,0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego				
Ezetimibum	Lipegis, tabletki, 10 mg	05909990996902		30%
Ezetymib + Atorwastatyna				
Ezetimibum + Atorvastatinum	Mizetam, tabl., 10+10 mg	05909991421601	Leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i	30%
Ezetimibum + Atorvastatinum	Mizetam, tabl., 10+20 mg	05909991421564	homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane w takich samych dawkach; Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespolem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę	30%
Ezetimibum + Atorvastatinum	Mizetam, tabl., 10+40 mg	05909991421526		30%
Ezetimibum + Atorvastatinum	Tulip Combo, tabl. pow., 10+10 mg	07613421054557		30%
Ezetimibum + Atorvastatinum	Tulip Combo, tabl. pow., 10+20 mg	07613421054564		30%
48,0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego				
Ezetimibum + Atorvastatinum	Tulip Combo, tabl. pow., 10+40 mg	07613421054571		30%

				choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.	
Rosuvastatyna + Ezetimib					
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Coroswera, tabl. powł., 10+10 mg	03838989707057			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Coroswera, tabl. powł., 10+10 mg	05909991397609			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Coroswera, tabl. powł., 15+10 mg	05909991397623			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Coroswera, tabl. powł., 15+10 mg	05909991397661			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Coroswera, tabl. powł., 20+10 mg	03838989707064			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Coroswera, tabl. powł., 20+10 mg	05909991397715			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Coroswera, tabl. powł., 40+10 mg	05909991397739			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Coroswera, tabl. powł., 40+10 mg	05909991397777	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Coroswera, tabl. powł., 5+10 mg	05909991397456			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Coroswera, tabl. powł., 5+10 mg	05909991397494			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Ezehron Duo, tabl., 10+10 mg	05906414003352			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Ezehron Duo, tabl., 10+10 mg	05906414003369			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Ezehron Duo, tabletki, 20+10 mg	05906414003383			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Ezehron Duo, tabletki, 20+10 mg	05906414003390			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Ezehron Duo, tabl., 40+10 mg	05900411012836			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Ezehron Duo, tabl., 5+10 mg	05906414003321			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Ezehron Duo, tabl., 5+10 mg	05906414003338			30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Rozesta, tabl. powł., 10+10 mg	05909991463816			30%

Rosuvastatinum + Ezetimibum	Rozesta, tabl. powl., 20+10 mg	05909991463830	Leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Rozesta, tabl. powl., 5+10 mg	05909991463762		30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Suwardio Plus, tabl., 10-10 mg	05907626708493		30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Suwardio Plus, tabl., 10-10 mg	05907626709315		30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Suwardio Plus, tabl., 20-10 mg	05907626708509	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Suwardio Plus, tabl., 20-10 mg	05907626709322		30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Suwardio Plus, tabl. powl., 40+10 mg	07613421101763		30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Suwardio Plus, tabl., 5+10 mg	05907626708486		30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Suwardio Plus, tabl., 5+10 mg	05907626709308		30%

1.3. Wyniki wyszukiwania: "Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT)" – załącznik do Uwagi nr 5

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Ovid (badania pierwotne i wtórne) – ewolokumab; Dane na dzień 01.07.2024

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
		Medline przez Ovid
1.	myocardial infarction.af	285667
2.	Myocardial Infarction/	182882
3.	myocardial infarctions.af	6039
4.	myocardial infarct.af	20466
5.	myocardial infarcts.af	1094
6.	heart attack.af	5499
7.	heart attacks.af	1649
8.	cardiovascular stroke.af	130
9.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	293772
10.	repatha.af	50
11.	evolocumab.af	1151
12.	AMG-145.af	34
13.	AMG145.af	10
14.	10 or 11 or 12 or 13	1172
15.	9 and 14	157
16.	limit 15 to (english or polish)	154
17.	limit 15 to dt=20190304-20240701 (2024)	109
18.	limit 15 to rd=20190304-20240701 (2024)	155
19.	17 or 18	155
20.	limit 16 to yr="2019 -Current"	118

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – ewolokumab; Dane na dzień 01.07.2024

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
		Embase przez Ovid
1.	exp heart infarction/	465471
2.	myocardial infarction.af	356183
3.	myocardial infarctions.af	8666
4.	myocardial infarct.af	12019
5.	myocardial infarcts.af	1238
6.	heart attack.af	8421
7.	heart attacks.af	2311
8.	cardiovascular stroke.af	178
9.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	522104
10.	repatha.af	212
11.	exp evolocumab/	3506
12.	evolocumab.af	3656
13.	amg-145.af	222

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
		Embase przez Ovid
14.	amg145.af	17
15.	10 or 11 or 12 or 13 or 14	3739
16.	9 and 15	809
17.	limit 16 to (english or polish)	799
18.	limit 17 to dd=20190304-20240701	81
19.	limit 17 to rd=20190304-20240701	522
20.	18 or 19	603
21.	limit 17 to yr="2019 -Current"	526

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CCRCT) przez Ovid – ewolokumab; Dane na dzień 01.07.2024

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
		Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT)
1.	myocardial infarction.af.	36654
2.	myocardial infarctions.af.	767
3.	(„myocardial infarct.af.	680
4.	myocardial infarcts.af.	39
5.	heart attack.af.	1233
6.	heart attacks.af.	319
7.	cardiovascular stroke.af.	17
8.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	37977
9.	Myocardial Infarction/	14531
10.	8 or 9	37977
11.	repatha.af.	25
12.	evolocumab.af.	505
13.	amg-145.af.	99
14.	amg145.af.	11
15.	11 or 12 or 13 or 14	539
16.	10 and 15	118
17.	limit 16 to yr="2019 -Current"	86

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR) przez Ovid – ewolokumab; Dane na dzień 01.07.2024

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
		Cochrane Central Register of Controlled Trials (CDSR)
1.	myocardial infarction.af.	1276
2.	myocardial infarctions.af.	86
3.	myocardial infarct.af.	61
4.	myocardial infarcts.af.	6
5.	heart attack.af.	287
6.	heart attacks.af.	158
7.	cardiovascular stroke.af.	4
8.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	1364
9.	repatha.af. (2024)	1
10.	evolocumab.af. (2024)	6

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
		Cochrane Central Register of Controlled Trials (CDSR)
11.	amg-145.af. (2024)	1
12.	amg145.af. (2024)	1
13.	9 or 10 or 11 or 12	6
14.	8 and 13	4
15.	limit 14 to last 6 years	2

1.4. Zaktualizowane wyniki AE i BIA

Wyniki analizy ekonomicznej – perspektywa NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki AE.

Wariant	EWO+SoC		SoC		Inkrementalny koszt [PLN]	Inkrementalny efekt [QALY]	ICUR [PLN /QALY]	Cena progowa [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]				
Z RSS	230 644	7,42	58 349	6,83	172 315	0,59	293 433	
Bez RSS		7,42		6,83		0,59		

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – perspektywa NFZ

W tabelach poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki BIA.

Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS (równomierne rozdzielanie udziałów)

Kategoria kosztów	Stan aktualny	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wynik inkrementalny		
		Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Koszty leków										
Leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC										
Evolokumab + SoC										
Alirokumab + SoC										
Inklisiran + SoC										
SoC poza PL										
Koszty podania leków w programie lekowym										
Koszty monitorowania										
Koszty zdarzeń CV										

Kategoria kosztów	Stan aktualny	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy				Wynik inkrementalny		
		Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II	Rok III
Łączne koszty												
<i>W tym koszty produktu leczniczego Repatha</i>												

Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa płatnika publicznego, wariant bez RSS (równomierne rozdzielanie udziałów)

Kategoria kosztów	Stan aktualny	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy				Wynik inkrementalny		
		Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II	Rok III
Koszty leków												
Leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC												
<i>Evolokumab + SoC</i>												
<i>Alirokumab + SoC</i>												
<i>Inklisiran + SoC</i>												
SoC poza PL												
Koszty podania leków w programie lekowym												
Koszty monitorowania												
Koszty zdarzeń CV												
Łączne koszty												
<i>W tym koszty produktu leczniczego Repatha</i>												

REFERENCJE

1. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/repatha_270324_summary_ct20274.pdf
2. CADTH Reimbursement Recommendation Evolocumab (Rephata) Canadian Journal of Health Technologies, August 2024, Volume 4, Issue 8 (https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0821_Final_Recommendation.pdf)
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r>
4. Catapano AL., Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku, Kardiologia Polska 2016; 74, 11: 1234-1318, <https://ptkardio.pl/wytyczne/11>
5. Banach M, Wytyczne PTL/KLRwP/PTK dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016, Lekarz POZ 2016, 2(4): 254-300, <https://www.termedia.pl/Wytyczne-PTL-KLRwP-PTK-postepowania-w-zaburzeniach-lipidowych-dla-lekarzy-rodzinnych-2016,98,28951,0,1.html>.
6. Banach M, Wytyczne PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021, Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce, 2021,7(3): 113-222, <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>.
7. Mitkowski P, Position of the Polish Cardiac Society on therapeutic targets for LDL cholesterol concentrations in secondary prevention of myocardial infarctions [Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące celów terapeutycznych w zakresie stężeń cholesterolu frakcji LDL w prewencji wtórnej zawałów serca]. Polish Heart Journal (Kardiologia Polska). 2023. 81(7-8):818-823, https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/view/KP.a2023.0162.
8. Nowowiejska-Wiewióra A, Wita K, Mędrala Z, Tomkiewicz-Pająk L, Bujak K, Mizia-Stec K, Brzychczy P, Gąsior M, Gąsior Z, Kulbat A, Kalarus Z, Wojakowski W, Trzeciak P, Witkowski A, Banach M, Legutko J. Dyslipidemia treatment and attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients participating in the Managed Care for Acute Myocardial Infarction Survivors program. Kardiologia Pol. 2023;81(4):359-365. doi: 10.33963/KP.a2023.0045. Epub 2023 Mar 5.
9. Byrne RA, Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych [ESC Scientific Document Group: 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes PTK], Polish Heart Journal (Kardiologia Polska), Zeszyty Edukacyjne 3-4/2023, Vol 81, Supp. III, https://ptkardio.pl/wytyczne/52-wytyczne_esc_2023_dotyczace_postepowania_w_ostrych_zespolach_wiencowych.
10. Mensah GA, Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022, JACC. 2023 Dec, 82 (25) 2350–2473, <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2023.11.007>, data dostępu: 08.08.2024.
11. „Czego potrzeba polskiej kardiologii?” Termedia. Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://www.termedia.pl/mz/Czego-potrzeba-polskiej-kardiologii-,47628.html>; data dostępu: 30.08.2024.
12. Sabatine M.S. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease (Supplemental Material) N Engl J Med 2017; May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
13. <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6359-239-2019-zlc>
14. Lou B, Liu H, Luo Y, Jiang GT, Wu H, Wang C, Wu Y, Zhou B, Yuan Z, She J, Liu J. In-hospital initiation of PCSK9 inhibitor and short-term lipid control in patients with acute myocardial infarction. Lipids Health Dis. 2022 Oct 24;21(1):105. doi: 10.1186/s12944-022-01724-9.
15. Desai NR, Wade RL, Xiang P, Pinto L, Nunna S, Wang X, Exter J, Mues KE, Habib M, Chen CC. Low-density lipoprotein cholesterol lowering in real-world patients treated with evolocumab. Clin Cardiol. 2021 May;44(5):715-722. doi: 10.1002/clc.23600. Epub 2021 Mar 24.
16. Gao G, Zheng T, Lan B, Hui W, Chen S, Yuan Z, Wu Y, Chiang JYL, Chen T. Effect of in-hospital evolocumab therapy on lipoprotein(a) in patients with acute myocardial infarction: a retrospective cohort study and a propensity score matching analysis. Cardiol Plus. 2023 Jan-Mar;8(1):46-52. doi: 10.1097/CP9.000000000000036. Epub 2023 Apr 27.
17. Qamar A, Giugliano RP, Keech AC, Kuder JF, Murphy SA, Kurtz CE, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Interindividual Variation in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level Reduction With Evolocumab: An Analysis of FOURIER Trial Data. JAMA Cardiol. 2019 Jan 1;4(1):59-63. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4178.

18. Sever P, Gouni-Berthold I, Keech A, Giugliano R, Pedersen TR, Im K, Wang H, Knusel B, Sabatine MS, O'Donoghue ML. LDL-cholesterol lowering with evolocumab, and outcomes according to age and sex in patients in the FOURIER Trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 Jul 23;28(8):805-812. doi: 10.1177/2047487320902750. Epub 2020 Feb 4.
19. Okada T, Miyoshi T, Doi M, Nosaka K, Tsushima R, Ugawa S, Takagi W, Sogo M, Takahashi M, Ito H. Effect of Early Initiation of Evolocumab on Lipoprotein(a) in Patients with Acute Myocardial Infarction: Sub-Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 May 12;9(5):153. doi: 10.3390/jcdd9050153.
20. Hao Y, Yang YL, Wang YC, Li J. Effect of the Early Application of Evolocumab on Blood Lipid Profile and Cardiovascular Prognosis in Patients with Extremely High-Risk Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J.* 2022 Jul 30;63(4):669-677. doi: 10.1536/ihj.22-052. Epub 2022 Jul 14.
21. <https://fda.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>.
22. HTA Registry. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej. Analiza kliniczna. Kraków 2019. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/239/AW/239_AW_OT.4331.57.2019_Repatha_AKL.pdf
23. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 239/2019. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/239/AWA/239_OT.4331.57.2019_Repatha_ewolokumab_BI_P.pdf
24. Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny – informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8738.html>
25. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>
26. HTA Registry. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej. Analiza ekonomiczna. Kraków 2019 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/239/AW/239_AW_OT.4331.57.2019_Repatha_AE.pdf
27. Evolocumab (Repatha) in treatment for prevention of cardiovascular events in adults with familial and non-familial hypercholesterolemia. Technical Report, January 14, 2019.
28. „Standardowe terapie odciążają program lekowy”. *Lekarz Rodzinny* 2024/1. *Medycyna Praktyczna*. Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://www.mp.pl/pacjent/cholesterol/hipercholesterolemia/345937,standardowe-terapie-odciazaja-program-lekowy>
29. Banach M, Burchardt P, Chlebus K i wsp. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce Rok 2021*, tom 7, nr 3 Strony: 113–222.
30. Mitkowski P, Witkowski A, Stępińska J et al. Position of the Polish Cardiac Society on therapeutic targets for LDL cholesterol concentrations in secondary prevention of myocardial infarctions. *Kardiologia Polska*. 2023; 81(7–8): 818–823, doi: 10.33963/KP.a2023.0162
31. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Leqvio (inklisiran) w ramach programu lekowego B.101. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.64.2021. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/182/AWA/182_OT.4231.64.2021_Leqvio_2022.03.04_BIP_R_EOPTR.pdf
32. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: nr OT.423.1.39.2023. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/114/AWA/2023%2012%2006%20OT%20AWA%20Repatha%20BIP_REOPTR.pdf
33. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Lojuxta (lomitapid) w ramach programu lekowego: Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych (ICD-10 E78.01) Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.35.2022. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/074/AWA/74_OT.4231.35.2022_Lojuxta_2022.11.03_BIP.pdf
34. Zhang L, Li B, Chen W, Li W, Yang H, Pan D. Effects of Inclisiran, Alirocumab, Evolocumab, and Evinacumab on Lipids: A Network Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2025 Feb 22;26(2):25248. doi: 10.31083/RCM25248.
35. Burnett H, Fahrbach K, Cichewicz A, Jindal R, Tarpey J, Durand A, Di Domenico M, Reichelt A, Viljoen A. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk:

- a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2022 May;38(5):777-784. doi: 10.1080/03007995.2022.2049164. Epub 2022 Mar 20.
36. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, Baber U, Baker H, Cohen MG, Cruz-Ruiz M, Davis LL, de Lemos JA, DeWald TA, Elgendy IY, Feldman DN, Goyal A, Isiadinso I, Menon V, Morrow DA, Mukherjee D, Platz E, Promes SB, Sandner S, Sandoval Y, Schunder R, Shah B, Stopyra JP, Talbot AW, Taub PR, Williams MS; Peer Review Committee Members. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2025 Feb 27:S0735-1097(24)10424-X. doi: 10.1016/j.jacc.2024.11.009.
37. <https://ptkardio.pl/wytyczne/36-wytyczne-esceas-dotyczace-postepowania-w-dyslipidemiach-jak-dzieki-leczeniu-zaburzen-lipidowych-obnizyc-ryzyko-sercowonaczyniowe>