



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Repatha (ewolokumab)
w ramach programu lekowego
B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi
(ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.19.2025

Data ukończenia: 15 czerwca 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi Sp. z o.o.; Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACC	Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne (ang. <i>American College of Cardiology</i>)
ACE	Amerykańskie Kolegium Endokrynologiczne (ang. <i>American College of Endocrinology</i>)
ACEI	inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>Angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i>)
ACS	ostry zespół wieńcowy (OZW, ang. <i>Acute coronary syndromes</i>)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i>)
AKL	analiza kliniczna
AMSTAR	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
APD	Analiza problemu decyzyjnego (ang. <i>Decision problem analysis</i>)
apoB	Apolipoproteina B (ang. <i>Apolipoprotein B</i>)
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCVD	miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych ang. (<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
CAD	choroba wieńcowa (ang. <i>Coronary artery disease</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCS	Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>Cardiovascular disease</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
EWO	ewolokumab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)

FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HDL-C	cholesterol frakcji o wysokiej gęstości (ang. <i>High-density lipoprotein cholesterol</i>)
HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Heterozygous familial hypercholesterolaemia</i>)
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HoFH	homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Homozygous familial hypercholesterolaemia</i>)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii Medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
HTG	hipertrójglicerydemia
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Medycznej (de. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
IS	Udar niedokrwienny (ang. <i>ischemic stroke</i>)
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KOS-zawał	Programu kompleksowej opieki nad pacjentem po zawale serca
LDL	lipoproteina o niskiej gęstości (ang. <i>Low-density lipoprotein</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>)
LDLR	receptor dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>Low density lipoprotein receptor</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LY	lata życia (life years)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>)
MALE	poważne zdarzenia dotyczące kończyn (ang. <i>major adverse limb events</i>)
MD	różnica średnich (mean difference)
mg	miligram
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>Myocardial infarction</i>)
ml/mL	mililitr
MTD	maksymalna tolerowana dawka
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Krajowy Instytut Doskonałości w Zakresie Ochrony Zdrowia i Opieki (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)

NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OLE	faza przedłużona do badania (ang. <i>open label extension</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OZW	ostry zespół wieńcowy (OZW, ang. <i>Acute coronary syndromes</i>)
p	prawdopodobieństwo
PAD	choroba tętnic obwodowych (ang. <i>peripheral arterial disease</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>Percutaneous coronary intervention</i>)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCSK9	konwertaza proproteinowa subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. <i>Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PLB	placebo
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTAC	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTK SFSN	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QOL	jakość życia (ang. <i>Quality of life</i>)
r.ż.	rok życia
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RWD	dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i>)
SCORE	System metodycznej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)

SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Leków (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SoC	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
SPECT	tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. <i>Single-photon emission computed tomography</i>)
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIA	Przemijający napad niedokrwienia mózgu (ang. <i>Transient ischemic attack</i>)
TIMI	tromboliza w zawałe mięśnia sercowego (ang. <i>Thrombolysis in myocardial infarction</i>)
TK	tomografia komputerowa
tyg.	tygodnie
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
vs	<i>versus</i>
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów.....	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie.....	10
2.2. Kompletność dokumentacji.....	10
3. Problem decyzyjny.....	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii.....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.3.1. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne.....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	28
3.5. Refundowane technologie medyczne.....	44
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	46
4. Ocena analizy klinicznej.....	49
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	49
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	49
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	51
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	51
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	52
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	54
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	57
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	57
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	57
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	57
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności praktycznej.....	69
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	72
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	75
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	75

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	76
4.3.	Komentarz Agencji	78
5.	Ocena analizy ekonomicznej	80
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	80
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	80
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	82
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	84
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	84
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	85
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	85
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	85
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	86
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	88
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	88
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	89
5.4.	Komentarz Agencji	89
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	91
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	91
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	91
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	92
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	94
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	95
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	96
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	97
6.4.	Komentarz Agencji	98
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	99
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	105
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	109
10.	Kluczowe informacje i wnioski	110
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	117
12.	Źródła	118
13.	Załączniki	121

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 7.03.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3917.2024.20.SGÓ

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Repatha (ewolokumab), Roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, GTIN: 05909991224370
- Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

– 1574,20 zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

Wnioskodawca

Amgen Sp. z o.o.

Villa Metro Business House, ul. Puławska 145

02-715 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 7.03.2025 r., znak PLR.4500.3917.2024.20.SGÓ (data wpływu do AOTMiT 7.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Repatha (ewolokumab), Roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, GTIN: 05909991224370, w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 1.04.2025 r., znak OT.423.1.19.2025.2.MS. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.04.2025 r. pismem znak PLR.4500.3917.2024.22.MCY z dnia 22.04.2025 r.

Pismem z dnia 5.06.2025 r., znak PLR2.4504.447.2025.DMS, Minister Zdrowia wyraził zgodę na przesunięcie terminu realizacji zlecenia do 25.07.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawale serca – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2024 r.
- Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawale serca – analiza kliniczna, Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2024 r.
- Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawale serca – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2024 r.
- Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawale serca – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2024 r.
- 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 (w sprawie wymagań minimalnych).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, GTIN: 05909991224370
Kod ATC	C10AX13 grupa farmakoterapeutyczna: środki modyfikujące stężenie lipidów, inne środki modyfikujące stężenie lipidów
Substancja czynna	ewolokumab
Droga podania	podanie podskórne (wstrzyknięcie)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9 przez co uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein receptor, LDLR) na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytych zawałach mięśnia sercowego, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (IDC-10: E78. 01, I21, I22, I24)”
Wnioskowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.5.). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji - wiek 18 lat i powyżej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.6.; - brak hiperlipidemii wtórnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.4. albo 1.2.5.; - brak homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.6.; - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią – dotyczy kobiet w wieku rozrodczym; - brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; - nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji 1.2.5. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego ewolokumabem - LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i: - intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetemibem przez co najmniej 2 miesiące lub - pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 2 miesiące). - przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.

Dawkowanie	140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie*
Czas trwania leczenia	2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 4.
Zamiana leków w ramach programu lekowego	3. Zamiana leków W przypadku wystąpienia u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, objawów niepożądanych albo okoliczności wskazanych w pkt. 4.2., albo ze względu na bezpieczeństwo pacjenta dopuszcza się możliwość zamiany leków: a) alirokumab lub ewolokumab na inkisiran, lub b) inkisiran na alirokumab lub ewolokumab. Niedopuszczalna jest zamiana leków w obrębie tej samej grupy farmakoterapeutycznej, rozumiana jako zamiana leczenia alirokumabem na ewolokumab albo ewolokumabem na alirokumab.
Kryteria wyłączenia z programu lekowego	4. Kryteria wyłączenia z programu 1) wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku; 2) brak skuteczności terapii: a) w przypadku leczenia alirokumabem lub ewolokumabem (dotyczy pacjentów dorosłych): rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach, a w przypadku leczenia inkisiranem: rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej: – w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z podpunktami 1.2.1. albo 1.2.3. albo 1.2.4. albo 1.2.5. albo 1.2.6., (z wyjątkiem zamiany leku opisanej w pkt. 3), – w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem zamiany leku opisanej w pkt. 3); (...) 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 4) okres ciąży lub karmienia piersią; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

Źródło: ChPL Repatha, Uzgodniony projekt programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (IDC-10: E78. 01, I21, I22, I24)” stanowiący załącznik do zlecenia MZ.

*zgodnie z zapisami programu lekowego.

Należy podkreślić, że oprócz wnioskowanego produktu leczniczego (Repatha (ewolokumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze) dopuszczone do obrotu są również inne produkty tj.: Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce oraz Repatha 420 mg, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinna) lub mieszaną dyslipidemią oraz u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, jako uzupełnienie diety: • w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo • w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii

	Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej. Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka: • w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyn lub bez innych terapii zmniejszających stężenie lipidów lub, • samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Repatha

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Ewolokumab (produkt leczniczy Repatha) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego był przedmiotem oceny Agencji w 2019 roku.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	Zlecenie nr 239/2019
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2019 z dnia 16 grudnia 2019 r.	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Repatha (evolokumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 05909991224370, • Repatha (evolokumab), roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 05909991224363, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”. Jednocześnie Rada uznaje za zasadne opracowanie jednego programu lekowego „Leczenie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i/lub bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”, obejmującego oba dostępne w Polsce inhibitory PCSK9. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> AOTMiT dwukrotnie zajmowała stanowisko w sprawie leku Repatha. W Stanowiskach nr 166/2015 i 167/2015 z dnia 28 grudnia 2015 Rada Przejrzystości uznała za przedwczesne objęcie refundacją leku Repatha (evolokumab), zwracając uwagę na fakt, że na liście leków refundowanych (z 26 października 2018 r.) znajduje się alirokumab, którego refundację w dniu 17 stycznia 2018 roku rekomendował Prezes Agencji, w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, a proponowany program lekowy dla evolokumabu jest taki sam jak program dla alirokumabu. Decyzja Prezesa Agencji nr 33/2019 z 07.05.2019 wskazywała, że biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, zasadne jest finansowanie ze środków publicznych evolokumabu we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna. Obecnie Wnioskodawca planuje rozszerzenie wskazań dostosowania evolokumabu, stosowanego w skojarzeniu z maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn i ezetymibem, u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowym w prewencji wtórnej (...). Obecne wnioskowane wskazanie zostało zawężone w porównaniu ze wskazaniami rejestracyjnymi produktu Repatha, co uzasadniono zapewnieniem dostępności leku dla pacjentów o najwyższym ryzyku incydentów sercowo-naczyniowych, u których spodziewane korzyści oceniono jako największe w oparciu o dostępne dane. W kluczowym badaniu z randomizacją (FOURIER), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, u chorych (n=27546) obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w wieku między 40 a 85 lat, z cholesterolem LDL >70 mg/dl porównywano evolokumab z placebo, przy jednoczesnym stosowaniu w obu ramionach badania atorwastatyny w dawce minimalnej 40 mg dziennie lub jej odpowiednika ± ezetymb. W badaniu udokumentowano redukcję głównego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), zawału serca, udaru, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy lub rewaskularyzacji wieńcowej o 15%, bez wpływu na śmiertelność całkowitą lub z przyczyn CV, w czasie obserwacji o medianie 2,2 roku. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono wyników badań przeprowadzonych na populacji spełniającej podane we wniosku kryteria włączenia, ale Wnioskodawca przedstawił nieopublikowane wyniki dla zbliżonej małej subpopulacji uczestniczącej w badaniu FOURIER, potwierdzające podobne korzyści ze stosowania leku.

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących postępowania w dyslipidemii z 2019 roku (Mach F, Baigent C, Catapano AL. i wsp.) zawarto silne zalecenie (klasy IA), aby w prewencji wtórnej u chorych z dużym ryzykiem CV, u których nie osiąga się celu terapeutycznego stężenia cholesterolu LDL na maksymalnej tolerowanej dawce statyn i ezetymibu, dołączyć inhibitor PCSK9. W tych samych wytycznych silne zalecenie (klasa IC) wspiera takie same postępowanie u chorych z rodzinną hipercholesterolemią i bardzo dużym ryzykiem CV wynikającym z choroby naczyń na tle miażdżycy lub obecności dodatkowego czynnika ryzyka jej wystąpienia. Podobne zalecenia wydały inne towarzystwa w tym amerykańskie (ACC/AHA). <u>Główne argumenty decyzji</u> Wyniki badań klinicznych przemawiają za objęciem refundacją ewolokumabu w grupie chorych najwyższego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, nie ma jednak uzasadnienia, aby dostępne w Polsce inhibitory PCSK9 stosowane były w kilku odrębnych programach lekowych.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 112/2019 z dnia 19 grudnia 2019 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej" pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczałby maksymalne wydatki płatnika. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Wnioskowana populacja jest nie jest w pełni zgodna z populacją przedstawioną w analizie klinicznej. Wniosek dotyczy pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej w zdefiniowanych populacjach. Odnalezione rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania ewolokumabu, jednak zwracają uwagę na wysokie koszty leczenia. Podobnie jak Rada Przejrzystości Prezes sugeruje rozważenie jednego programu lekowego, obejmujący wnioskowany lek oraz alirokumab finansowany w hipercholesterolemii rodzinnej.

Produkt leczniczy Repatha był również oceniany w zbliżonych wskazaniach tj.:

- hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowonaczyniowym (SP); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP) w 2015 r. (zlecenie nr 136/2015, negatywne stanowisko RP oraz negatywna rekomendacja Prezesa);
- heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna w 2019 r. (zlecenie nr 37/2019, pozytywne stanowisko RP oraz pozytywna rekomendacja Prezesa);
- hipercholesterolemia rodzinna (homozygotyczna lub heterozygotyczna) u dzieci i młodzieży w wieku 10-18 lat (zlecenie nr 114/2023, pozytywne stanowisko RP oraz pozytywna warunkowa rekomendacja Prezesa).

Ponadto, w 2020 r. ewolokumab był trzykrotnie przedmiotem oceny Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – zlecenie nr 63/2020 (hipercholesterolemia rodzinna), 76/2020 (przewlekły zespół wieńcowy, wielonaczyniowa choroba wieńcowa) oraz 250/2020 (choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy – stan po przebytych zawałach).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	1 574,20 zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (1198.0, Ewolokumab)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie określone poprzez zapisy programu lekowego zakłada rozszerzenie populacji obecnie objętej refundacją w ramach PL B.101 poprzez zmianę kluczowych kryteriów włączenia do programu tj.:

- obniżenie progu LDL-C z >70 mg/dl do >55 mg/dl;
- skrócenie czasu do co najmniej 2 miesięcy (dotychczas: co najmniej 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) oraz formy dotychczasowego leczenia hipolipemizującego dopuszczając wyłącznie leczenie skojarzone w postaci intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (dotychczas: intensywne leczenie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem);
- zniesienie kryterium czasowego (dotychczas: do 24 mies.) dla występowania zawału serca oraz konieczności występowania dodatkowego jednego zdarzenia sercowo-naczyniowego;
- skrócenie okresu leczenia statynami z ≥ 3 miesięcy do ≥ 2 miesięcy w celu stwierdzenia całkowitej nietolerancji (brak tolerancji co najmniej 2 statyn).

Przedłożone analizy wnioskodawcy wraz z uzupełnieniem do raportu HTA w odpowiedzi na uwagi Agencji w sprawie wymagań minimalnych są zgodne z wnioskowanym wskazaniem.

Warunki objęcia refundacją

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Repatha we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (IDC-10: E78. 01, I21, I22, I24)”, co wskazuje na kontynuację finansowania w ramach ww. programu lekowego przy jednoczesnym rozszerzeniu populacji objętej refundacją. Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie, zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, lek będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej (1198.0, Ewolokumab).



3.2. Problem zdrowotny

W ramach wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce z 2021 r. przedstawiono rekomendowane kategorie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zgodnie ze zdefiniowanymi kategoriami, poziom bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego określa występowanie przynajmniej jednego z następujących czynników:

- udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych choroba układu sercowo-naczyniowego (CVD, ang. *cardiovascular disease*);
- cukrzyca typu 2 (T2DM, ang. *type 2 diabetes mellitus*) z uszkodzeniem narządowym¹ lub innymi dużymi czynnikami ryzyka^{2,3};
- cukrzyca typu 1 (T1DM, ang. *type 1 diabetes mellitus*) o wczesnym początku trwająca >20 lat;

¹uszkodzenie narządowe jest definiowane jako występowanie mikroalbuminurii, retinopatii, neuropatii i/lub uszkodzenie mięśnia lewej komory serca;

²innymi oznacza co najmniej 2 lub więcej;

³duże czynniki ryzyka to: wiek ≥ 65 . rż., nadciśnienie, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość

- przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m²;
- hipercholesterolemia rodzinna (FH, ang. *familial hypercholesterolemia*) z CVD lub innym dużym czynnikiem ryzyka³;
- ryzyko ≥10% i ≤20% wg skali Pol-SCORE.

Definicja docelowego stężenia LDL-C jest ściśle powiązana z kategorią ryzyka, do której kwalifikowany jest pacjent. W przypadku pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, celem terapeutycznym jest obniżenie LDL-C < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego LDL-C ≥ 50%.

W nawiązaniu do powyższej definicji, populacja pacjentów z bardzo dużym/wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych może być obciążona szerokim zakresem schorzeń. Należy jednocześnie podkreślić, że wnioskowane wskazanie obejmuje dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, którzy równocześnie przebyli zawał serca.

Definicja

ICD-10: I20-I25 – Choroba niedokrwienna serca

I21.0-I21.9 – Ostry zawał serca

Choroba niedokrwienna serca jest szerokim pojęciem, obejmującym wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm. Choroba wieńcowa obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych.

Podział choroby wieńcowej:

- stabilne zespoły wieńcowe (choroba wieńcowa przewlekła):
 - ✓ dławica piersiowa stabilna,
 - ✓ dławica mikronaczyniowa,
 - ✓ dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi,
 - ✓ dławica naczynioskurczowa;
- ostre zespoły wieńcowe:
 - ✓ na podstawie wyjściowego elektrokardiogramu wyróżnia się ostre zespoły wieńcowe:
 - bez uniesienia odcinka ST,
 - z uniesieniem odcinka ST,
 - ✓ na podstawie obrazu klinicznego, wskaźników biochemicznych uszkodzenia mięśnia sercowego i elektrokardiogramu wyróżnia się wśród ostrych zespołów wieńcowych:
 - niestabilną dławicę piersiową,
 - zawał serca bez uniesienia odcinka ST,
 - zawał serca z uniesieniem odcinka ST,
 - zawał serca nieokreślony,
 - nagły zgon sercowy.

Źródło: Analiza Weryfikacyjna nr OT.4331.57.2019

Zawał serca (zawał mięśnia sercowego; MI, ang. *myocardial infarction*) definiuje się jako martwicę kardiomiocytów w warunkach ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. Obejmuje to zawał serca spowodowany zdarzeniami miażdżycowo-zakrzepowymi (MI typu 1), a także inne potencjalne przyczyny niedokrwienia mięśnia sercowego i martwicy miocytów (MI typu 2–5).

Źródło: Wytyczne ESC 2023

Zgodnie z czwartą uniwersalną definicją zawału, termin „ostry (świeży) zawał serca” powinno się stosować w przypadku ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego z klinicznymi cechami ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, jeżeli stwierdzono wzrost i/lub spadek stężenia cTn we krwi z co najmniej jedną wartością powyżej URL na poziomie 99. centyla oraz spełnione jest co najmniej jedno z następujących kryteriów:

- występowanie objawów niedokrwienia mięśnia sercowego;
- obecność nowych niedokrwiennych zmian w elektrokardiogramie (EKG);

- pojawienie się patologicznych załamków Q w EKG;
- uwidocznienie w badaniach obrazowych nowego ubytku żywnego mięśnia sercowego lub nowych regionalnych zaburzeń czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej;
- wykrycie skrzepliny w tętnicy wieńcowej podczas koronarografii lub badania sekcyjnego (nie dotyczy MI typu 2 i 3).

Źródło: Thygesen 2018

Rokowanie

Pacjenci, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy (OZW), są obciążeni wyższym ryzykiem ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W Polsce może to dotyczyć nawet 20% chorych w ciągu roku po incydencie, a ryzyko ponownej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu roku po zawale serca wynosi ponad 40%. Roczna śmiertelność liczona od początku hospitalizacji z powodu zawału serca wynosi w Polsce 17,3%, śmiertelność trzyletnia sięga 28,2%, a pięcioletnia – 35%. W ciągu 5 lat po zawale serca 18% pacjentów doznaje ponownego zawału, a 13% udaru mózgu.

Źródło: Stanowisko ekspertów PTK 2023

Do czynników ryzyka sercowo-naczyniowego podlegających modyfikacji należą m.in.: nieprawidłowa dieta, palenie tytoniu, niska aktywność fizyczna, podwyższone ciśnienie tętnicze, zwiększone stężenie LDL-C w osoczu, zwiększone stężenie triglicerydów (TG), cukrzyca, czy nadwaga lub otyłość, jak również stężenie lipoproteiny (a) (Lp(a)).

Stężenie LDL-C jest podstawowym lipidowym parametrem określającym ryzyko sercowo-naczyniowe i określa cele leczenia hipolipemizującego. W prewencji wtórnej pacjentów u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) i o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej.

W licznych badaniach wykazano, że niższe LDL-C po wystąpieniu OZW wiąże się z niższymi wskaźnikami zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyniki metaanalizy obejmującej 21 badań klinicznych z randomizacją z udziałem ponad 126 tys. pacjentów wykazały, że zmniejszenie stężenia LDL-C o 1 mmol/l (około 40 mg/dl) powoduje istotną redukcję epizodów sercowo-naczyniowych o 22%, śmiertelności całkowitej o 10%, śmiertelności sercowo-naczyniowej o 20%.

Źródło: Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, Szczeklik 2024 (mały podręcznik)

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w Rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

3.3.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano cztery odpowiedzi: od Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie kardiologii – prof. Waldemara Banasiaka, Konsultanta Wojewódzkiego (KW) w dziedzinie farmakologii klinicznej – prof. Grzegorz Grześk oraz prof. Miłosza Jaguszewskiego, prof. Piotra Jankowskiego.

Przedstawione oszacowania liczebności populacji docelowej w opinii Ekspertów różnią się. Dla POPULACJI 1 (opis patrz poniżej) obecna liczba chorych w Polsce szacowana jest na **30 – 450 tys.** a liczba pacjentów, u których ewolokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby od **3 235 pacjentów do 229 tys.** Dla POPULACJI 2 (opis patrz poniżej) obecna liczba chorych w Polsce szacowana jest na **8,3 – 35 tys.** lub **9,1% populacji kwalifikujących się do terapii statynami**, a liczba pacjentów, u których ewolokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby **600 – 9 500** lub **5-7% populacji kwalifikujących się do terapii statynami**.

Łączna liczebność populacji docelowej (POPULACJA 1 + POPULACJA 2) wyniosłaby **38 do 485 tys.**, a łączna liczba pacjentów, u których ewolokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby **3,8 – 238,5 tys.** Szczegółowe informacje, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
POPULACJA 1: Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego z LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami (w maks. tolerowanych dawkach) w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące, oraz przebyłym zawałem serca*				
prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	ok. 30 tys.	86 tys. ostrych zespołów wieńcowych alokujących do grupy najwyższego ryzyka	ok. 30 tys.	Pewne dane, mogę użyć z najnowszego badania Polaspire II oraz z danych z portalu eZdrowie Kardiol Pol . 2025 Mar 13. doi: 10.33963/v.phj.103434. W Polsce w 2023 roku odnotowano 86 tys. przypadków ostrych zespołów wieńcowych i 70,4 tys. przypadków zawału serca (eZdrowie) - zakładam, że ponad 90% będzie miało koronarografię lub CT, w badaniu Polaspire (również zawierającym przebyte PCI i CABG, a nie tylko MI) 79% osób miało LDL>55mg/dL (niestety tylko zdecydowana mniejszość była na terapii podwójnej z maksymalnymi dawkami, nie mam dostępnych takich danych), ok 50% miało LDL>70 Czyli można oczekiwać, że przynajmniej 30 tys osób może być rocznie potencjalnymi odbiorcami tej technologii
prof. Grzegorz Grześk (KW w dz. farmakologii klinicznej)	ok. 450 tys.	ok. 85 tys.	ok. 30 tys.	Szacunki własne na podstawie danych NFZ, Raport NIK 2022, Rejestr PL-ACS, TERCET EUROASPIRE V
prof. Miłosz Jaguszewski	ok. 200 tys.	ok. 28 tys.	ok. 229 tys.	1. W Polsce żyje około 504 tys. osób, które w latach 2011–2023 przebyły co najmniej jeden zawał serca (dane z roku 2024, źródło ezdrowie.gov.pl) Szacuje się, że tylko część pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym osiąga docelowe stężenie LDL-C (<55 mg/dl) pomimo intensywnego leczenia statynami i ezetymibem (szacunki własne) Zakładając, że około 50% z tych 504 tys. pacjentów otrzymuje intensywną terapię statynami i ezetymibem, można oszacować, że około 201,6 tys. pacjentów nie osiąga docelowego poziomu LDL-C. 2. W 2023 roku odnotowano 70,4 tys. przypadków zawału serca (ezdrowie.gov.pl) Jeśli przyjmimy, że 50% z tych pacjentów będzie leczonych intensywnie statynami i ezetymibem, a tylko część osiągnie docelowe stężenie LDL-C, to około 28,2 tys. nowych pacjentów rocznie nie osiąga celu terapeutycznego (szacunki własne)
prof. Piotr Jankowski	ok. 70 000	ok. 6 470	ok. 3 235 nowych pacjentów rocznie (szacunek bardzo optymistyczny)	Jankowski P. i wsp. J Clin Med 2021;10(16):3711. Jankowski P. i wsp. Kardiol Pol 2025;83(5):577-584. 2022;80(4):468-475. $750\,000 \times 0,879 \times 0,876 \times 0,152 \times 0,798 = 70\,048$ $69\,310 \times 0,879 \times 0,876 \times 0,152 \times 0,798 = 6\,473$

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
POPULACJA 2: Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego z LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety, z całkowitą nietolerancją statyn** oraz przebyłym zawałem serca*				
prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	9,1% populacji kwalifikujących się do terapii statynami	5% pierwszorazowych zrealizowanych recept na statyny	5-7% populacji kwalifikujących się do terapii statynami	"Prevalence of statin intolerance", by Ibadete Bytici et al. European Heart Journal. doi: 10.1093/eurheartj/ehac015
prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	ok. 35 tys.	ok. 6 tys.	ok. 3 tys.	Szacunki własne na podstawie CTT Collaboration, ESC/EAS 2023
prof. Miłosz Jaguszewski	ok. 8,3 tys.	ok. 1,2 tys.	ok. 9,5 tys.	1. Szacuje się, że całkowita nietolerancja statyn dotyczy ona około 2% pacjentów leczonych statynami. (Mitkowski P. i wsp. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące celów terapeutycznych w zakresie stężeń cholesterolu frakcji LDL w prewencji wtórnej zawałów serca. Kardiologia Polska 2023). Pacjenci po zawale serca: Według danych z 2024 roku, w Polsce żyje około 504 tys. osób, które w latach 2011–2023 przeżyły co najmniej jeden zawał serca. Pacjenci z LDL-C >55 mg/dl: W rejestrze SWEDEHEART, obejmującym ponad 25 tys. pacjentów po zawale serca, stwierdzono, że 83% z nich nie osiągnęło stężenia LDL-C poniżej 55 mg/dl pomimo leczenia wysokimi dawkami statyn. (na podstawie wykładu „Epidemiologia zaburzeń lipidowych w Polsce – czy ma znaczenie w kontekście skuteczności leczenia i dostępności do innowacyjnych terapii?” przedstawionego przez prof. Adama Witkowskiego podczas XI Kongresu Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego) Szacunkowe obliczenia: $504\ 000 \text{ pacjentów po zawale serca} \times 83\% \text{ z LDL-C} > 55 \text{ mg/dl} \times 2\% \text{ z całkowitą nietolerancją statyn} = \text{około } 8\ 370 \text{ pacjentów (szacunki własne w oparciu o źródła przytoczone powyżej)}$ 2. Nowe przypadki zawału serca: W 2023 roku odnotowano 70,4 tys. przypadków zawału serca (na podstawie wykładu „Epidemiologia zaburzeń lipidowych w Polsce – czy ma znaczenie w kontekście skuteczności leczenia i dostępności do innowacyjnych terapii?” przedstawionego przez prof. Adama Witkowskiego podczas XI Kongresu Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego) Szacunkowe obliczenia: $70\ 400 \text{ nowych przypadków zawału serca} \times 83\% \text{ z LDL-C} > 55 \text{ mg/dl} \times 2\% \text{ z całkowitą nietolerancją statyn} = \text{około } 1\ 170 \text{ pacjentów rocznie}$ (szacunki własne w oparciu o przytoczone źródła) 3. Program lekowy B.101, dotyczący leczenia inhibitorami PCSK9, obejmuje ograniczoną liczbę pacjentów. W 2021 roku z programu korzystało zaledwie 263 pacjentów (Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT, Zmiany w opisie programu lekowego B.101. z 22.02.2024; na podstawie wykładu „Epidemiologia zaburzeń lipidowych w Polsce – czy ma znaczenie w kontekście skuteczności leczenia i dostępności do innowacyjnych terapii?” przedstawionego przez prof. Adama Witkowskiego podczas XI Kongresu Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego) Po rozszerzeniu kryteriów: Analizy wskazują, że włączenie pacjentów z nietolerancją statyn do programu mogłoby zwiększyć liczbę leczonych o dodatkowe 21–173 pacjentów rocznie w ramach prewencji

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
				<i>wtórnej po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (Analiza wpływu na budżet zmian w opisie programu lekowego B.101 - leczenie inhibitorami PCSK9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi, autorstwa Macioch, Dobek, Niewada)</i> Szacunkowe obliczenia: Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia po objęciu refundacją = 8 370 (obecni pacjenci) + 1 170 (nowe przypadki rocznie) = około 9 540 pacjentów
prof. Piotr Jankowski	<i>ok. 34 000</i>	<i>ok. 3 150</i>	<i>ok. 600 nowych pacjentów rocznie (szacunek bardzo Optymistyczny)</i>	Bytyçi I i wsp. Eur Heart J 2022; 43: 3213-3223 z uwzględnieniem szacunku własnego $750\,000 \times 0,091 \times 0,5 = 34\,125$ $69\,310 \times 0,091 \times 0,5 = 3\,154$

* z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miazdżycą tętnic wieńcowych

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

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne <https://www.ptkardio.pl>,
- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne <http://www.polishlipidassociation.com/>,
- American Heart Association <https://www.heart.org/>,
- American College of Cardiology <https://www.acc.org/>,
- American Stroke Association <https://www.stroke.org/>,
- American Association of Clinical Endocrinologists <https://www.aace.com/>,
- European Society for Vascular Surgery <https://www.esvs.org/>,
- European Society of Cardiology <https://www.escardio.org/>,
- National Lipid Association <https://www.lipid.org/>,
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>,
- European Atherosclerosis Society <https://www.eas-society.org/>,
- Canadian Cardiovascular Society <http://www.ccs.ca/en/>,
- Society for Vascular Surgery <https://vascular.org/>.

Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.04.2025 r. Uwzględniono najbardziej aktualne wytyczne praktyki klinicznej (za punkt odcięcia przyjęto 2020 r.).

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano następujące dokumenty wytycznych praktyki klinicznej obejmujące zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego we wnioskowanym wskazaniu:

- polskie:
 - Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) dotyczące celów terapeutycznych w zakresie stężeń cholesterolu frakcji LDL w prewencji wtórnej zawałów serca z 2023 r.,
 - Wytyczne Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRWP), Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Polskiego Towarzystwa diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL), Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce z 2021 r.,
- pozostałe:
 - Amerykańskie wytyczne towarzystw kardiologicznych: American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American College of Emergency Physicians (ACEP), National Association of EMS Physicians (NAEMSP), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) postępowania terapeutycznego z pacjentami z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) z 2025 r.,
 - Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, ang. *European Society of Cardiology*) dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych z 2023 r.,
 - Wytyczne NICE dotyczące oceny, zmniejszania ryzyka, w tym modyfikacja stężenia lipidów w chorobach układu sercowo-naczyniowego (pierwotna i wtórna profilaktyka CVD) z 2023 r.

Zidentyfikowane polskie (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, stanowisko ekspertów PTK 2023) oraz europejskie (ESC 2023) dokumenty wskazują, że celem prewencji wtórnej w grupie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest obniżenie stężenia LDL-C do <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) i osiągnięcie co najmniej 50% redukcji stężenia LDL-C względem wartości wyjściowej.

Wytyczne praktyki klinicznej zgodnie rekomendują rozpoczęcie farmakoterapii od leczenia statynami (o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki), a w przypadku gdy cele terapeutyczne nie zostaną osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zaleca się dodanie ezetymibu (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, ESC 2023) lub niestatynowego leczenia hipolipemizującego (tnz. ezetymib / alirokumab / ewolokumab /

inklisiran – NICE 2023; ezetymib / alirokumab / ewolokumab / inklisiran i/lub kwas bempediowy – ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025). W uzasadnionych przypadkach (u pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C uniemożliwiającym osiągnięcie celu terapeutycznego leczeniem statynami) można rozważyć rozpoczęcie leczenia terapią skojarzoną maksymalnej tolerowanej dawki statyn z ezetymibem. W przypadku nietolerancji statyn, należy rozważyć leczenie ezetymibem (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, NICE 2023), inklisiranem lub kwasem bempediowym (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021) lub niestatynową terapię hipolipemizującą (ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025).

U pacjentów, którzy nie osiągnęli celu terapeutycznego przy leczeniu maksymalną tolerowaną dawką statyny i ezetymibu lub samym ezetymibem (w przypadku nietolerancji statyn), zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9 / inklisiranem (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, ESC 2023, NICE 2023) lub kwasem bempediowym (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, NICE 2023).

Wytyczne umiejscawiają inhibitory PCSK9 (ewolokumab, alirokumab) oraz inklisiran na tym samym etapie ścieżki terapeutycznej, choć w wytycznych polskich PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 zalecenia dla inklisiranu są niższej klasy niż dla pozostałych leków ukierunkowanych przeciwko PCSK9.

Wytyczne polskie oraz europejskie wskazują, że z częstotliwością 4–6 tygodni po rozpoczęciu terapii hipolipemizującej należy monitorować profil lipidów u pacjentów, w celu oceny skuteczności dotychczasowej terapii i ewentualnej konieczności intensyfikacji terapii. Wytyczne amerykańskie wskazują natomiast, że u pacjentów po OZW zaleca się wykonanie panelu lipidowego w okresie 4–8 tygodni po rozpoczęciu terapii.

Niektóre z wytycznych podkreślają dostępność terapii złożonej, wieloskładnikowej tzw. polypillu, które należy rozważyć w ramach leczenia skojarzonego statyny z ezetymibem (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, ESC 2023).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Podsumowanie zaleceń w zakresie leczenia hipolipemizującego
polskie	
Stanowisko ekspertów PTK 2023	<i>Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) dotyczące celów terapeutycznych w zakresie stężeń cholesterolu frakcji LDL w prewencji wtórnej zawałów serca z 2023 r. (bazujące na wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 – patrz poniżej)</i> Eksperti proponują, aby w celu zwiększenia przestrzegania zaleceń PTK i PTL w karcie wypisowej pacjenta po zawale mięśnia sercowego, znalazły się zapisy jasno określające, jakie leki powinny być stosowane i jakie wartości LDL-C należy osiągnąć. Propozycja wpisu do karty pacjenta informacji o celach terapeutycznych po zawale serca: Jest Pani/Pan pacjentka/pacjentem po zawale serca. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnego zawału serca, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu czy miażdżycy tętnic kończyn dolnych (objawiającej się bólami łydek lub ud podczas chodzenia), która może prowadzić do amputacji kończyny, należy przestrzegać zaleceń ustalonych przez międzynarodowe i polskie towarzystwa naukowe. Po przebyciu zawału serca należy regularnie kontrolować stężenie cholesterolu frakcji LDL i osiągnąć docelowe wartości stężenia cholesterolu LDL <55 mg/dl (<1,4 mmol/l). Cel ten można osiągnąć poprzez: • Przyjmowanie jak największych dawek, o ile są dobrze tolerowane, silnych statyn, takich jak atorwastatyna lub rosuvastatyna. (Jeśli wyjściowe stężenie cholesterolu LDL jest bardzo wysokie należy od razu włączyć leczenie statynami z ezetymibem). • Jeśli po 4–6 tygodniach stężenie cholesterolu LDL wynosi powyżej 55 mg/dl, natychmiastowe dołączeni do atorwastatyny lub rosuvastatyny ezetymib w dawce 10 mg/dobę. • Jeżeli po kolejnych 4–6 tygodniach stężenie cholesterolu LDL wciąż nie jest niższe niż 55 mg/dl, dołączenie do statyny i ezetymibu nowoczesnego i skutecznego inhibitora białka PCSK9 (alirokumab, ewolokumab — zastrzyk podskórny co 2–4 tygodnie, lub inklisiran — zastrzyk podskórny podawany 2 razy do roku). UWAGA! Pacjenci z dodatkowymi czynnikami ryzyka uprawnieni są do nieodpłatnego otrzymania tych leków w ramach programu finansowanego przez Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia (program leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi B101). O możliwość uczestniczenia w tym programie należy zawsze zapytać swojego lekarza rodzinnego lub kardiologa w przychodni. • Poza obniżeniem cholesterolu LDL <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) — należy również zmienić styl życia (dieta z niską zawartością cholesterolu, regularna aktywność fizyczna o indywidualnie dobranej intensywności) oraz kontrolowanie innych czynników ryzyka miażdżycy (skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości, zaprzestanie palenia papierosów i nieużywanie innych produktów tytoniowych).
PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021	<i>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRWP), Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Polskiego Towarzystwa diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL), Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce z 2021 r.</i>

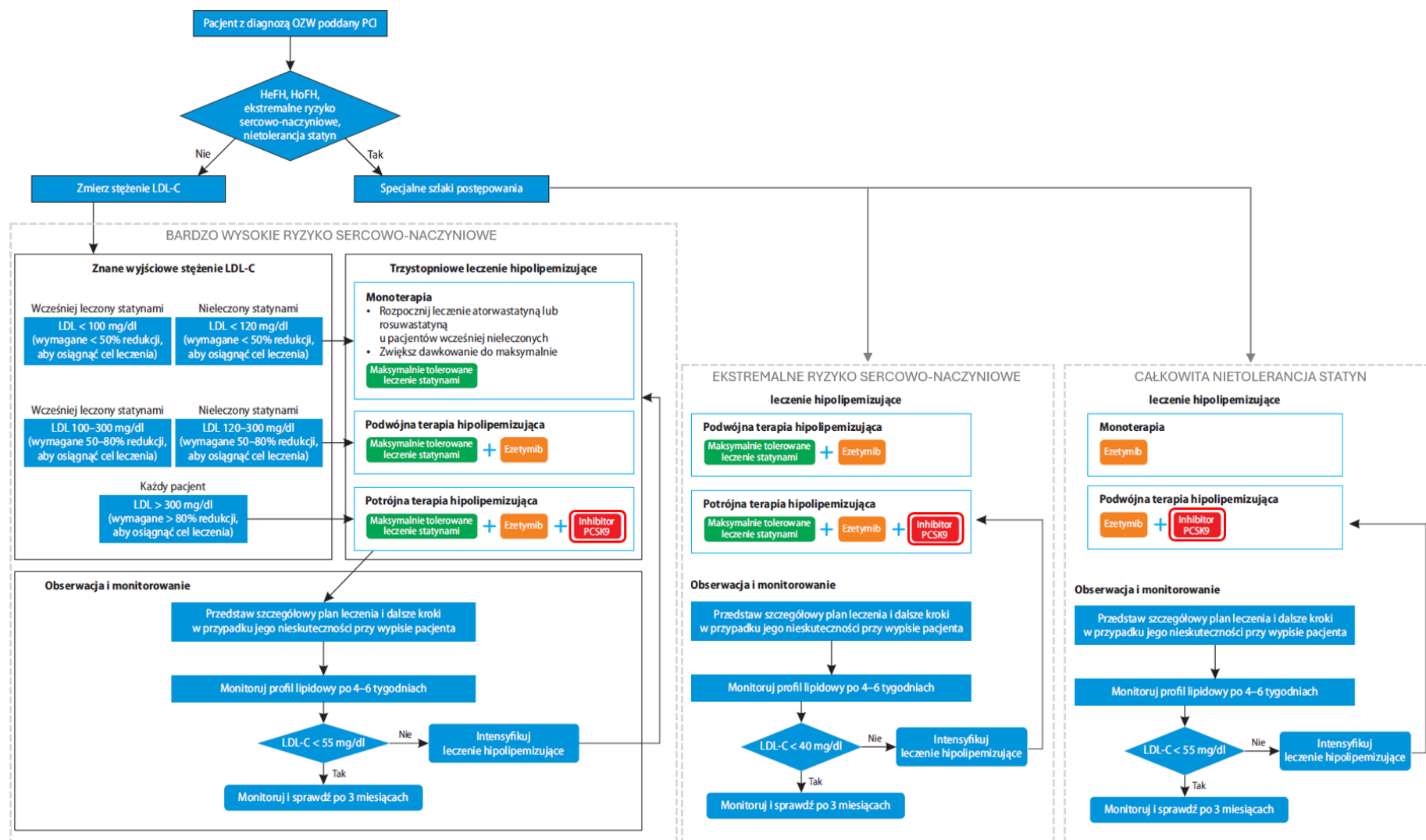
Organizacja, rok (kraj/region)	Podsumowanie zaleceń w zakresie leczenia hipolipemizującego
	<u>Cele leczenia zaburzeń lipidowych</u> • Stężenie LDL-C jest podstawowym lipidowym parametrem określającym ryzyko-sercowo-naczyniowe i określa cele leczenia hipolipemizującego. [I, A] • U pacjentów w prewencji wtórnej z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) i o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. [I, A] • U pacjentów w prewencji pierwotnej z Pol- SCORE > 20% LUB po OZW i innym incydencie naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie LUB po OZW, u których występuje choroba tętnic obwodowych lub choroba wielołożyskowa LUB po OZW ze współistniejącą wielonaczyniową chorobą wieńcową LUB po OZW z FH LUB po OZW z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (zwiększone stężenie Lp(a) > 50 mg/dL lub hsCRP > 3 mg/L lub przewlekła choroba nerek [eGFR < 60 ml/min/1,73 m²]) można rozważyć jako wartość docelową stężenie LDL-C < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) [IIb, B] <u>Leczenie farmakologiczne zaburzeń lipidowych</u> • Zaleca się przepisywanie statyn o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki, aby osiągnąć cele określone dla określonego poziomu ryzyka. [I, A] • Jeśli cele nie zostaną osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zaleca się skojarzenie z ezetymibem. [I, B] • U pacjentów po OZW z (1) ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, (2) z FH, (3) z wyjściowym stężeniem LDL-C (z leczeniem lub bez) uniemożliwiającym osiągnięcie celu terapeutycznego leczeniem statynami można rozważyć rozpoczęcie leczenia terapią skojarzoną z ezetymibem. [IIb, C] • W profilaktyce wtórnej, u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9 [I, A] • U pacjentów z ASCVD i/lub FH, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć włączenie inkisiran. [IIb, B] • U pacjentów z ASCVD, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z kwasem bempediowy. [IIb, B] • W przypadku pacjentów z FH z bardzo dużym ryzykiem (tzn. z ASCVD lub innym głównym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągają celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9. [I, B] • W przypadku pacjentów z FH z bardzo dużym ryzykiem, którzy nie osiągają celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z kwasem bempediowy. [IIb, B] • Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), należy rozważyć zastosowanie ezetymibu. [IIa, C] • Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), można rozważyć leczenie z zastosowaniem inkisiran. [IIb, C] • Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), można rozważyć zastosowanie kwasu bempediowego lub leczenia skojarzonego ezetymibem z kwasem bempediowy. [IIb, B] • U pacjentów z nietolerancją statyn, wymagających przerwania leczenia hipolipemizującego, można rozważyć natychmiastowe włączenie ezetymibu. [IIb, C] • U pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka w prewencji pierwotnej lub wtórnej, którzy nie przestrzegają zaleceń leczenia hipolipemizującego lub nie wyrażają zgody na to leczenie, można rozważyć leczenie z zastosowaniem inkisiran. [IIb, C] • Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownej próbie), należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu. [IIa, B] • U chorych wymagających leczenia skojarzonego statyny z ezetymibem należy rozważyć zastosowanie terapii złożonej (polypillu). [IIa, C] • U wszystkich pacjentów z OZW, u których nie występują przeciwwskazania ani pewny wywiad nietolerancji, zaleca się rozpoczynanie lub kontynuowanie terapii statyną w dużej dawce najwcześniej, jak to możliwe, niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL-C. [I, A] • Stężenie lipidów należy ocenić ponownie 4–6 tygodniach po OZW, aby ustalić, czy osiągnięto zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jego docelowe stężenie LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl). Należy wówczas ocenić bezpieczeństwo leczenia i odpowiednio dobrać stosowane dawki statyn. [IIa, C] • Jeżeli po 4–6 tygodniach leczenia statyną w największej tolerowanej dawce nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C, zaleca się połączenie statyny z ezetymibem. [I, B] • U pacjentów po OZW, a szczególnie u chorych (1) już będących na leczeniu intensywnym/ optymalnym, (2) leczonych statynami z utrzymującymi się wysokimi stężeniami cholesterolu LDL-C (> 100 mg/dl), (3) u pacjentów nieleczonych z wyjściowo poziomami LDL-C, dla których leczenie statyną nie pozwoli osiągnąć docelowego poziomu cholesterolu LDL-C po 4–6 tygodniach (> 120 mg/dl), w tym pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, (4) u pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz (5) z

Organizacja, rok (kraj/region)	Podsumowanie zaleceń w zakresie leczenia hipolipemizującego									
	częściową lub całkowitą nietolerancją statyn, można rozważyć rozpoczęcie leczenia skojarzonego statyną z ezetymibem w trakcie hospitalizacji. [IIb, C] • Jeżeli po 4–6 tygodniach leczenia statyną w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9. [I, A] • U pacjentów z potwierdzoną nietolerancją statyn lub w razie przeciwwskazań do stosowania statyn zaleca się stosowanie ezetymibu. [IIa, C] • U pacjentów, u których wystąpił OZW i nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C mimo stosowania statyną w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 niezwłocznie po zdarzeniu (podczas hospitalizacji z powodu OZW, jeśli to możliwe). [IIa, C] Rekomendacje dotyczące intensywności leczenia hipolipemizującego z uwzględnieniem terapii skojarzonej w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego: <table><tr><th>Grupa ryzyka</th><th>Cel w zakresie LDL-C</th><th>Rodzaj terapii</th></tr><tr><td>Ekstremalne ryzyko</td><td>< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)</td><td>Ekstremalnie intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL o 80–85%): • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + alirokumab/ewolokumab • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + alirokumab/ewolokumab • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + inkisiran 300 mg co 3/6 miesiące* • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + inkisiran 300 mg co 3/6 miesięcy </td></tr><tr><td>Bardzo duże ryzyko</td><td>< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego LDL-C ≥ 50%</td><td>Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C 60–80%): • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d.** • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. • Rosuwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. • Atorwastatyna 20 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. • Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie • Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie • Rosuwastatyna 5–10 mg/d. (+ ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran • Atorwastatyna 10–20 mg/d. (+ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran • Simwastatyna 20–40 mg/d. (+ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran </td></tr></table> *Zalecana dawka to 300 mg inkisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. **W monoterapii lub w postaci preparatu złożonego. <u>Klasa zaleceń:</u> klasa I – istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna (sugestia dotycząca zastosowania: jest zalecana/jest wskazane); Klasa II – dane z , badań naukowych są niejednoznaczne i(lub) istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury; Klasa IIa – przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/procedury (sugestia dotycząca zastosowania: należy rozważyć); Klasa IIb – dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/procedury (sugestia dotycząca zastosowania: można rozważyć); <u>Poziom dowodów:</u> Poziom A – dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz; Poziom B – dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji; Poziom C – uzgodniona opinia ekspertów i(lub) dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych i rejestrów.	Grupa ryzyka	Cel w zakresie LDL-C	Rodzaj terapii	Ekstremalne ryzyko	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)	Ekstremalnie intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL o 80–85%): • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + alirokumab/ewolokumab • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + alirokumab/ewolokumab • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + inkisiran 300 mg co 3/6 miesiące* • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + inkisiran 300 mg co 3/6 miesięcy	Bardzo duże ryzyko	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego LDL-C ≥ 50%	Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C 60–80%): • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d.** • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. • Rosuwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. • Atorwastatyna 20 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. • Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie • Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie • Rosuwastatyna 5–10 mg/d. (+ ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran • Atorwastatyna 10–20 mg/d. (+ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran • Simwastatyna 20–40 mg/d. (+ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran
Grupa ryzyka	Cel w zakresie LDL-C	Rodzaj terapii								
Ekstremalne ryzyko	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)	Ekstremalnie intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL o 80–85%): • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + alirokumab/ewolokumab • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + alirokumab/ewolokumab • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + inkisiran 300 mg co 3/6 miesiące* • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + inkisiran 300 mg co 3/6 miesięcy								
Bardzo duże ryzyko	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego LDL-C ≥ 50%	Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C 60–80%): • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. • Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d.** • Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. • Rosuwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. • Atorwastatyna 20 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. • Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie • Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie • Rosuwastatyna 5–10 mg/d. (+ ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran • Atorwastatyna 10–20 mg/d. (+ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran • Simwastatyna 20–40 mg/d. (+ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran								
	pozostałe									
ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025 (Stany Zjednoczone)	Wytyczne towarzystw kardiologicznych: American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American College of Emergency Physicians (ACEP), National Association of EMS Physicians (NAEMSP), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) postępowania terapeutycznego z pacjentami z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) z 2025 r. <u>Postępowanie hipolipemizujące</u> • U pacjentów z OZW zaleca się intensywną terapię statynami w celu zmniejszenia ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>). [1, A] • U pacjentów z OZW, którzy są już leczeni maksymalnie tolerowaną dawką statyn, którzy mają LDL - C ≥ 70 mg/dl (≥1,8 mmol/l), zaleca się dodanie niestatynowego* leku obniżającego stężenie lipidów w celu dalszego zmniejszenia ryzyka MACE. [1, A] • U pacjentów z OZW z nietolerancją statyn, zaleca się niestatynową* terapię w celu obniżenia LDL-C oraz zmniejszenia ryzyka MACE. [1, B-R] • U pacjentów z OZW, którzy pomimo leczenia maksymalnie tolerowanymi dawkami statyn mają LDL - C, którzy są już leczeni maksymalnie tolerowanymi statynami z LDL-C od 55 do 69 mg/dl (≥1,4 do									

Organizacja, rok (kraj/region)	Podsumowanie zaleceń w zakresie leczenia hipolipemizującego
	<1,8 mmol/l), dodanie niestatynowego* leku obniżającego stężenie lipidów jest uzasadnione w celu zmniejszenia ryzyka MACE. [2a, B-R] • U pacjentów z OZW można rozważyć jednocześnie rozpoczęcie stosowania ezetymibu w skojarzeniu z maksymalnie tolerowaną dawką statyn w celu zmniejszenia ryzyka MACE. [2b, B-R] <u>Ponowna ocena poziomu lipidów po wypisie ze szpitala</u> • U pacjentów po OZW zaleca się wykonanie panelu lipidowego na czczo 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu lub dostosowaniu dawki terapii obniżającej stężenie lipidów w celu oceny odpowiedzi oraz przestrzegania terapii. [1, C-LD] *Niestatynowa terapia obniżająca stężenie lipidów obejmuje ezetymib, inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab), inclisiran i/lub kwas bempediowy. <u>Klasa (siła) zaleceń:</u> <i>Klasa 1: silne (korzyści >>> ryzyko)</i> <i>Klasa 2a: umiarkowane (korzyści >> ryzyko)</i> <i>Klasa 2b: słaba (korzyści ≥ ryzyko)</i> <i>Klasa 3: brak korzyści; umiarkowana (korzyści=ryzyko)</i> <i>Klasa 3: szkoda; silna (ryzyko > korzyści)</i>
ESC 2023 (Europa)	<u>Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2023 r. dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych.</u> <u>Zalecenia dotyczące leczenia przewlekłego</u> • Zaleca się zintensyfikowanie leczenia obniżającego stężenie cholesterolu w trakcie hospitalizacji z powodu ACS u pacjentów, którzy stosowali leczenie hipolipemizujące przed przyjęciem do szpitala. [I, C] • W trakcie hospitalizacji z powodu ACS można rozważyć leczenie łączone obejmujące statynę w dużej dawce oraz ezetymib. [IIb, B] <u>Zalecenia dotyczące postępowania długoterminowego - leczenie hipolipemizujące</u> • Zaleca się włączenie terapii statyną w dużej dawce lub jej kontynuację tak szybko, jak to możliwe, bez względu na wyjściowe stężenie LDL-C. [I, A] • Zaleca się dążenie do uzyskania stężenia LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) i do zmniejszenia LDL-C ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej. [I, A] • Zaleca się dodanie ezetymibu, jeśli nie uzyskano docelowego stężenia LDL-C pomimo zastosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyny. [I, B] • Zaleca się dodanie inhibitora PCSK9, jeśli nie uzyskano docelowego stężenia LDL-C po 4–6 tygodniach pomimo zastosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyny i ezetymibu. [I, A] • Zaleca się intensyfikację leczenia hipolipemizującego podczas wyjściowej hospitalizacji z powodu ACS u pacjentów, którzy otrzymywali leczenie hipolipemizujące przed przyjęciem do szpitala. [I, C] • U pacjentów z nawrotem zdarzenia miażdżycowo-zatorowego (nawrót w ciągu 2 lat od pierwszego epizodu ACS) w trakcie przyjmowania maksymalnie tolerowanej terapii opartej na statynie można rozważyć cel <1,0 mmol/l (<40 mg/dl). [IIb, B] • Można rozważyć zastosowanie połączenia statyny w dużej dawce oraz ezetymibu podczas wyjściowej hospitalizacji. [IIb, B] <u>Przestrzeganie zaleceń</u> • Należy rozważyć zastosowanie tabletki wielolekowej (ang. polypill) jako możliwości poprawy przestrzegania zaleceń i wyników leczenia w ramach prewencji wtórnej po ACS. [IIa, B] <u>Klasa zaleceń:</u> <i>Klasa I - dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne (zaleca się lub jest wskazane);</i> <i>Klasa II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne;</i> <i>Klasa IIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu (należy rozważyć);</i> <i>Klasa IIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (można rozważyć).</i> <u>Poziom dowodów:</u> <i>Poziom A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz;</i> <i>Poziom B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji;</i> <i>Poziom C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</i>
NICE 2023 (Wielka Brytania)	Wytyczne NICE dotyczące oceny, zmniejszania ryzyka, w tym modyfikacja stężenia lipidów w chorobach układu sercowo-naczyniowego (pierwotna i wtórna profilaktyka CVD) z 2023 r. [NG238] • W ramach pierwotnej profilaktyki chorób układu krążenia (CVD) należy zidentyfikować osoby, które mogą być obciążone wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. • W przypadku wtórnej profilaktyki CVD należy dążyć do osiągnięcia poziomu LDL-C ≤ 2,0 mmol/l lub nie-HDL ≤ 2,6 mmol/l.

Organizacja, rok (kraj/region)	Podsumowanie zaleceń w zakresie leczenia hipolipemizującego
	• Jeśli pacjent przyjmuje maksymalną tolerowaną dawkę i intensywność statyny, ale docelowy poziom lipidów we wtórnej profilaktyce CVD nie jest osiągnięty, należy rozważyć dodatkowe leczenie hipolipemizujące (wytyczne NICE dotyczące oceny technologii alirokumab, ewolokumab, ezetymib i inklisiran). • Należy rozważyć stosowanie ezetymibu oprócz maksymalnej tolerowanej intensywności i dawki statyny w celu dalszego zmniejszenia ryzyka CVD, nawet jeśli docelowy poziom lipidów we wtórnej profilaktyce CVD został osiągnięty. • Należy zaproponować ezetymib zamiast statyny osobom, u których statyny są przeciwwskazane lub w przypadku braku tolerancji statyn o dowolnej intensywności lub dawce (niezależnie od poziomu cholesterolu). • Jeśli pacjent stosuje ezetymib, ale docelowy poziom lipidów w profilaktyce wtórnej nie został osiągnięty, należy rozważyć alternatywne lub dodatkowe leczenie hipolipemizujące (wytyczne NICE dotyczące oceny technologii alirokumab, kwasu bempediowy, ewolokumab i inklisiran).

Poniżej przedstawiono algorytm leczenia hipolipemizującego u pacjentów z OZW w grupie bardzo dużego, ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz z całkowitą nietolerancją statyn, na podstawie polskich wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021.



Rysunek 1. Algorytm leczenia hipolipemizującego u pacjentów z OZW w grupie bardzo dużego, ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego z całkowitą nietolerancją statyn. (na podstawie wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021)

* Na rysunku nie uwzględniono inkisiranu oraz kwasu bempediowego rekomendowanych w szerszej grupie pacjentów (z ASCVD)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do czasu zakończenia prac nad analizą otrzymano cztery odpowiedzi: od Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie kardiologii – prof. Waldemara Banasiaka, Konsultanta Wojewódzkiego (KW) w dziedzinie farmakologii klinicznej – prof. Grzegorz Grześk, prof. Miłosza Jaguszewskiego oraz prof. Piotra Jankowskiego. Kluczowe informacje przedstawiono w Tabeli 7.

Eksperci wskazują, że leczenie hipolipemizujące rozpoczyna się od statyny w wysokich dawkach w skojarzeniu z ezetymibem. W przypadku braku skuteczności terapii standardowej, stosuje się intensyfikację leczenia poprzez dołączenie leków z grupy inhibitorów PCSK9i (ewolokumab, alirokumab) lub inklisiranu. Ww. leki stosuje się również w przypadku pacjentów z nietolerancją statyn.

Wśród problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych Eksperci zwracają uwagę m.in. konieczność osiągania ściśle określonych celów terapeutycznych (zgodnie z wytycznymi), w celu minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym. Przy aktualnie dostępnych opcjach leczenia nie u wszystkich chorych jest to jednak możliwe, m.in. z uwagi na brak stosowania optymalnego leczenia standardowego (statyny + ezetymib) u wszystkich chorych kwalifikujących się do takiego schematu, ograniczoną skuteczność ww. schematu leczenia u części pacjentów (nawet do 80% pacjentów nie osiąga celu LDL-C <55 mg/dl), nietolerancję statyn (częściowa u ok. 5–10% pacjentów, całkowita – u ok. 2%) oraz brak wystarczająco skutecznej alternatywy leczenia dla tej grupy chorych. Zastosowanie ezetymibu w monoterapii często nie pozwala na osiągnięcie redukcji LDL-C do poziomu zalecanego w tej populacji. W związku z powyższym konieczne jest zabezpieczenie potrzeb pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem. Wskazuje się również na niski odsetek pacjentów realizujących zalecenia lekarskie.

Eksperci w różny sposób definiują grupę pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, proponując bardziej szczegółowe kryteria względem wnioskowanych.

Przedstawione oszacowania liczebności populacji docelowej w opinii poszczególnych Ekspertów różnią się. Dla **POPULACJI 1** obecna liczba chorych w Polsce szacowana jest na **30 – 450 tys.** a liczba pacjentów, u których ewolokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby **3 235 – 229 000** pacjentów. Dla **POPULACJI 2** obecna liczba chorych w Polsce szacowana jest na **8,3 – 35 tys.** lub **9,1% populacji kwalifikujących się do terapii statynami**, a liczba pacjentów, u których ewolokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby **600 – 9 500** lub **5-7% populacji kwalifikujących się do terapii statynami**. Łączna liczebność populacji docelowej (POPULACJA 1 + POPULACJA 2) wyniosłaby **38,3 – 485 tys.**, a łączna liczba pacjentów, u których ewolokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby **3,8 – 238,5 tys.**

Eksperci zwracają uwagę na ograniczoną aktualnie dostępność leczenia w programie lekowym (niewielka liczba ośrodków realizujących leczenie).

W kontekście proponowanych zmian w zapisach PL, Eksperci zgodnie opowiadają się za utrzymaniem wspólnych kryteriów kwalifikacji dla ewolokumabu, alirokumabu i inklisiranu, wskazując na ich porównywalną skuteczność kliniczną. Równocześnie wskazują na możliwość ich zróżnicowania w przyszłości, np. ze względu na farmakokinetykę leków (inklisiran vs PCSK9i), organizację opieki (np. inklisiran w opiece ambulatoryjnej) lub też dostępność nowych danych klinicznych. Odnosząc się do szczegółowych zmian w kryteriach kwalifikacji wskazują, że zmiana progu LDL-C z >70 mg/dl na LDL-C >55 mg/dl jest zgodna z zaleceniami towarzystw naukowych, zabezpieczając tym samym potrzeby pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem jednak nie wynika bezpośrednio z wyników badań klinicznych. Eksperci wskazują na zasadność skrócenia czasu wcześniejszego leczenia standardowego, przy czym podkreśla się, że kryteria te powinny być jednakowe dla wszystkich 3 leków w programie, podobnie jak w przypadku skrócenia czasu leczenia u chorych z nietolerancją statyn. Eksperci opowiadają się za zniesieniem kryterium czasowego dla przebytego zawału serca. W uzasadnieniu wskazuje się, że odstęp czasowy od przebycia incydentu wieńcowego nie zmniejsza ryzyka stąd przebycie zawału jest wystarczającym czynnikiem dla kwalifikacji.

Podsumowując, w opinii Ekspertów proponowane zmiany kryteriów włączenia do programu lekowego w omawianym wskazaniu w sposób zasadny i zgodny z aktualnymi wytycznymi zabezpieczą potrzeby pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po nieskuteczności standardowej terapii. Podkreśla się jednak, że ich implementacja powinna zostać uzupełniona o jasne mechanizmy monitorowania skuteczności terapii, aby zminimalizować ryzyko nadużyć i zapewnić efektywność kosztową programu.

Zwraca się uwagę na ryzyko niewłaściwej kwalifikacji oraz możliwe nadużycia jakie mogą wiązać się z rozszerzeniem kryteriów kwalifikacji do PL. Wśród nich wymienia się m.in. nadrozpoznawalność nietolerancji statyn (brak obiektywnych narzędzi do potwierdzania nietolerancji), nieadekwatna intensyfikacja leczenia (zgłaszanie pacjentów programu z pominięciem standardowego schematu eskalacji). Wskazuje się również, że konsekwencją proponowanych zmian będzie znaczny wzrost kosztów refundacji oraz fakt, że potencjalne zwiększenie dostępności do leczenia może paradoksalnie zmniejszyć dostępność do leczenia osób z wyższym ryzykiem z uwagi na ryzyko większej kwalifikacji do programu osób o mniejszym ryzyku.

Poza zmianami kryteriów w PL, w celu poprawy stanu zdrowia rozpatrywanej grupy pacjentów proponuje się rozpowszechnienie programu koordynowanej opieki lub wdrożenie narodowego programu wczesnej intensywnej terapii lipidowej w prewencji wtórnej. Równocześnie zwraca się uwagę na konieczność działań edukacyjnych skierowanych zarówno lekarzy jak i pacjentów.

Tabela 7. Zestawienie opinii ekspertów klinicznych

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego		prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
1.	Epidemiologia – szacowanie liczebności populacji docelowej		/przedstawiono w rozdziale 3.3.1/			
2.	Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Istotny klinicznie punkt końcowy	Istotnymi klinicznie punktami końcowymi jest zgon, udar, ponowny ostry zespół wieńcowy oraz konieczność rewaskularyzacji. Evolocumab ma randomizowane badania wskazujące na korzyść w zakresie tych punktów końcowych, ale nie przy proponowanych wskazaniach. Sugestie dotyczące skuteczności w populacji przy LDL>55 pochodzą z badań obserwacyjnych i analiz post-hoc. Nie znam też danych dotyczących analizy skuteczności kosztowej w tej nowej proponowanej populacji	Zgon, zawał serca, udar, hospitalizacje, wartość LDL, jakość życia, tolerancja wysiłku, powrót do aktywności zawodowej	Śmiertelność całkowita, zgon sercowo-naczyniowy, poważne incydenty sercowo-naczyniowe i mózgowe (nawracający zawał serca, udar mózgu), rehospitalizacje (niewydolność serca, OZW)	Zgon, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu, zabieg rewaskularyzacji mięśnia sercowego, zabiegi rewaskularyzacyjne w zakresie innych tętnic
		Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Średnia NNT dla inhibitorów PCSK-9 w redukcji zdarzeń niedokrwiennych wynosi 36 Effect of alirocumab and evolocumab on all-cause mortality and major cardiovascular events: A meta-analysis focusing on the number needed to treat - PubMed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36531722/	Redukcja zawału czy udaru o 15-20 jest istotna klinicznie, poprawa jakości życia w sposób zależny od dotychczasowej aktywności życiowej, zawodowej i sportowej	- redukcja LDL-C (ok. 20-30% redukcji lub 30 mg/dl co zmienia ryzyko w kalkulatorach SCORE2 czy ASCVD. - redukcja zgonów z przyczyn serc-nacz, poważnych incydentów sercowo-naczyniowych i mózgowych (nawracający zawał serca, udar mózgu), rehospitalizacji (niewydolność serca, OZW)	Każde zdarzenie, którego można uniknąć przynosi korzyść pacjentowi
3.	Proszę wskazać leki stosowane we wnioskowanym m wskazaniu	Możliwe do zastosowania	kwas bempedoinowy (jeszcze nie zarejestrowany w Polsce – klasa I rekomendacji) inhibitory PCSK9 (alirokumab, evolocumab lub inclisiran)	Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami lekami stosowanymi we wskazaniu są statyny, statyny + ezetymib, PCSK9i oraz sirany. Ze względu na efektywność kliniczną jedynie dwie ostatnie grupy gwarantują na uzyskanie redukcji stężenia cholesterolu LDL o ponad 70%. Z tego względu zgodnie z obowiązującym schematem postępowania leczenie rozpoczyna się od statyny w wysokich dawkach w skojarzeniu z ezetymibem. W przypadku nieefektywności do zestawu tego powinny być dołączone leki jak PCSK9i lub	Stosowane w ramach terapii trzeciego rzutu, gdy cel LDL-C nie został osiągnięty mimo statyn + ezetymibu lub u pacjentów z całkowitą nietolerancją statyn 1. Alirokumab (np. 75–150 mg s.c. co 2 tygodnie) 2. Evolokumab (140 mg s.c. co 2 tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu) 3. Inclisiran (siRNA – interferujący RNA) 284 mg s.c. w dniu 0, po 3 miesiącach, następnie co 6 miesięcy	• Alirokumab • Ewolokumab • Inclisiran • Kwas bempedoinowy

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
			<i>inklisiran. W przypadku nietolerancji statyn statyna powinna być zamieniona na leki biologiczne. Pewną opcją pozostaje także w tej sytuacji kwas bempediowy (jednak jego efektywność jest niewystarczająca dla osiągnięcia celów terapeutycznych w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka.</i>		
	Rekomendowane przez wytyczne kliniczne	<i>inhibitory PCSK9 (alirokumab, evolocumab lub inclisiran) kwas bempediowy (jeszcze nie zarejestrowany w Polsce – klasa I rekomendacji)</i>	<i>Wymienione powyżej opcje są rekomendowane przez wytyczne europejskie</i>	<i>U pacjentów po zawale serca, nieosiągających celu LDL-C mimo optymalnej terapii – opóźnienie w eskalacji leczenia zwiększa ryzyko kolejnych incydentów MACE (zgon sercowo-naczyniowy, ponowny zawał, udar). W badaniach klinicznych (np. FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES) wykazano, że dodatnie PCSK9-i do ezetymibu/statyny skutecznie obniża LDL-C do wartości <30 mg/dl i redukuje ryzyko incydentów o 15–20%. Inclisiran (LEQVIO) – efektywny w redukcji LDL-C o ~50% przy 2 dawkach rocznie, szczególnie użyteczny w systemie ochrony zdrowia o ograniczonych zasobach kadrowych i problemach z przestrzeganiem terapii.</i>	• Alirokumab • Ewolokumab • Inkisiran • Kwas bempediowy
	Stosowane aktualnie w Polsce	<i>inhibitory PCSK9 (alirokumab, evolocumab lub inclisiran)</i>	<i>Wymienione powyżej schematy terapeutyczne są dostępne w Polsce (z wyjątkiem kwasu bempediowego)</i>	1. Alirokumab (np. 75–150 mg s.c. co 2 tygodnie) 2. Ewolokumab (140 mg s.c. co 2 tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu) 3. Inclisiran (siRNA – interferujący RNA) 284 mg s.c. w dniu 0, po 3 miesiącach, następnie co 6 miesięcy	• Alirokumab • Ewolokumab • Inkisiran

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego		prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grześk (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
4.	Proszę podać technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących	Aktualnie stosowane technologie medyczne (% pacjentów aktualnie stosujących → odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	- Statyny o wysokiej skuteczności (87,5%) - Ezetymib (15,2%) - Fibraty (3,4%)	- Statyny (ok. 95% → bz) - Ezetymib (ok. 30% → bz) - PCSK9i (ok. 5% → zwiększenie o ok. 2-4%) - Inclisiran (ok. 1% → zwiększenie o ok. 2-4%) - Brak leczenia (ok. 5% → zmniejszenie o ok. 3%)	- Inhibitory PCSK6: Alirokumab (Praluent) oraz ewolokumab (Repatha) 263 (liczba pacjentów aktualnie stosujących) → Szacunkowo 5-10% populacji kwalifikującej się do leczenia - Inclisiran (siRNA) - Kwas bempedinowy - LDL afereza (<0,1%)	- Alirokumab (<1% → 1%) - Ewolokumab (<1% → 1%) - Inklisiran (<1% → 1%)
	Technologia najtańsza		- Statyny o wysokiej skuteczności - Ezetymib	- Statyny - Ezetymib	-	-
	Technologia najskuteczniejsza			PCSK9i	- Inhibitory PCSK6: Alirokumab (Praluent) oraz ewolokumab (Repatha) - Inclisiran (siRNA)	- Alirokumab - Ewolokumab
	Refundowane		Statyny o wysokiej skuteczności	- Statyny - Ezetymib - PCSK9i - Inclisiran	- Inhibitory PCSK6: Alirokumab (Praluent) oraz ewolokumab (Repatha) - Inclisiran (siRNA)	- Alirokumab - Ewolokumab - Inklisiran
	Uzasadnienie i/lub referencje bibliograficzne		Kardiol Pol . 2025 Mar 13. doi: 10.33963/v.phj.103434.	-	Inhibitory PCK9 redukują LDL-C o około 50-60% w porównaniu z placebo. Nadal stosunkowo mały odsetek pacjentów skorzystało z programu B.101 (w roku 2021 było to 263 pacjentów, co stanowi 0,1% populacji); obniżenie stężenia LDL do 70 mg/dl i zwiększenie okna dla poprzedniego zawału serca do 24 miesięcy tylko częściowo odpowiedziało na potrzeby współczesnego leczenia zawałów serca, szczególnie, że wytyczne ESC znacznie zaostrzyły rekomendacje w tej grupie pacjentów) (źródła: Alirokumab/Praluent, w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób ukł. serc.-nacz., odpowiedź na pismo AOTMiT nr OT.4331.14.2020.KD.5; doświadczenia własne); ChPL Leqvio;	-

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
				Obecnie brak danych o stosowaniu kwasu bempedinowego w Polsce; jego dostępność ograniczona; stosowana głównie u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub w przypadkach opornych na leczenie farmakologiczne; LDL afereza – stosowana głównie u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub w przypadkach opornych na leczenie farmakologiczne; bardzo niski odsetek pacjentów stosujących; procedura dostępna w nielicznych ośrodkach referencyjnych w Polsce i przeznaczona dla bardzo wąskiej grupy pacjentów (doświadczenia własne)	
5.	Jakie widzą Państwo problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych tj. - wysokich dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem, - wysokich dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem i inhibitorami PCSK9 w ramach PL B.101?	Niewystarczająca liczba osób stosuje wysokie dawki statyn w połączeniu z ezetymibem. Obniżenie „progu wejścia” w programie B101 przez równoczesne obniżenie progowego stężenia LDL a także braku konieczności wykazania innego obciążającego czynnika ryzyka.	Zgodnie z zaleceniami konieczne jest osiągnięcie celów terapeutycznych, jednocześnie wobec wysokiej ceny terapii nie jest to możliwe bez refundacji leczenia. Uważam, że podstawowym problemem jest rozbieżność celów do włączenia terapii w programie B.101 i celami deklarowanymi w wytycznych.	<u>Wysokie dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem</u> Ograniczona skuteczność u części pacjentów: - Pomimo stosowania wysokiej dawki statyn i ezetymibu, nawet do 80% pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie osiąga celu LDL-C <55 mg/dl, co zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (ESC/EAS 2019, SWEDEHEART). Nietolerancja statyn: U ok. 5–10% pacjentów występuje częściowa, a u ok. 2% całkowita nietolerancja statyn, co uniemożliwia zastosowanie tej terapii lub wymusza znaczne obniżenie dawki, a tym samym zmniejsza skuteczność leczenia. Brak alternatyw dla nietolerujących statyn: Ezetymib jako monoterapia redukuje LDL-C jedynie o ok. 15–20%, co jest zwykle niewystarczające u pacjentów po zawale serca.	<u>Wysokie dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem</u> Inercja terapeutyczna, niski odsetek pacjentów realizujących konsekwentnie i regularnie zalecenia lekarskie (niska wytrwałość), dużo informacji wprowadzających w błąd w przestrzeni publicznej, szczególnie w internecie <u>Wysokie dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem i inhibitorami PCSK9 (program lekowy B.101)</u> Forma programu lekowego stanowi skuteczną barierę

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
				<u>Wysokie dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem i inhibitorami PCSK9 (program lekowy B.101)</u> Nadal bardzo ograniczona dostępność leczenia: W 2021 roku tylko 263 pacjentów w Polsce było objętych programem B.101, co oznacza, że mniej niż 0,1% populacji kwalifikującej się do terapii z niego korzystało. Główna bariera: bardzo restrykcyjne kryteria kwalifikacji (mimo liberalizacji kryteriów nadal problem nie został rozwiązany).	
6.	Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Standardy włączenia, czas leczenia statynami i terapią złożoną oraz postępowania w programie B101 powinny być jak najbardziej ujednolicone. Środki przeznaczone na realizację programu B101 powinny być znacząco zwiększone. Głównym ograniczeniem możliwości leczenia pacjentów w programie jest ograniczona ilość środków przewidzianych na jego realizację przez NFZ. Liczba osób obecnie leczonych w programie mogłaby być znacząco większa. Dalsze rozpowszechnienie programu koordynowanej opieki ma większe szanse na poprawę stanu zdrowia powyższej populacji, niż obniżenie wejściowego stężenia LDL do programu B101. Większe znaczenie niż samo stężenie LDL ma również współistnienie innych chorób wpływających na ryzyko sercowo-naczyniowe, takich jak cukrzyca lub przewlekła choroba nerek.	Rozwiązaniem byłaby modyfikacja programu B.101 każdorazowo po modyfikacji wytycznych w zakresie docelowych wartości LDL.	1. Rozszerzenie kryteriów refundacyjnych • obniżenie kryterium kwalifikacji LDL-C do >55 mg/dl przy nieskutecznej maksymalnej terapii złożonej statyna+ezetymib • objęcie refundacją nowych technologii (np. inclisiran) • umożliwiłoby to skuteczną terapię u tysięcy chorych najwyższego ryzyka, z niedostatecznie kontrolowaną dyslipidemią. 2. Wprowadzenie narodowego programu wczesnej intensywnej terapii lipidowej w prewencji wtórnej Wzorem np. programów "Stent for Life" czy "KOS-zawał", należy stworzyć: • algorytm szybkiego dostępu do leczenia hipolipemizującego po zawale serca, z automatycznym monitorowaniem poziomu LDL-C po 4–6 tygodniach; • systemowe ścieżki eskalacji terapii przy braku odpowiedzi 3. Zwiększenie świadomości i edukacji lekarzy oraz pacjentów • kampanie edukacyjne dot. celów terapeutycznych LDL-C	Refundacja apteczna

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
				zgodnych z wytycznymi ESC/EAS. • edukacja lekarzy POZ w zakresie: ○ interpretacji wyników lipidogramu, ○ nowoczesnych opcji terapeutycznych i ścieżki eskalacji leczenia	
7.	Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z refundacją produktu Repatha w omawianym wskazaniu?	Istnieje duże ryzyko ograniczenia liczby osób leczonych statynami, przez nadrozpoznavalność nietolerancji statyn, przy dużej dostępności inhibitorów PCSK9	Nie widzę takiego zagrożenia	1. Nadmierna kwalifikacja pacjentów bez spełnienia kryteriów • brak obiektywnych narzędzi do potwierdzania "nietolerancji statyn" może prowadzić do uznaniowej kwalifikacji. 2. Nieadekwatna intensyfikacja leczenia • pomijanie próby leczenia pełną dawką statyn + ezetymibu przez wymagane 2 miesiące (np. w przypadku niedostatecznej dokumentacji lub niewłaściwej oceny czasu trwania terapii). • zgłaszanie pacjentów do terapii PCSK9-i z pominięciem standardowego schematu eskalacji.	Nieprzestrzeganie kryteriów włączenia do badania, w tym w szczególności obecności prawdziwej nietolerancji statyn.
8.	Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>mogą bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?	W mojej ocenie powinno się nie obniżać progu stężenia LDL, który jest wymagany do rozpoczęcia leczenia ewolokumabem (czy też innymi PCSK9i), ale usunąć wymaganie obecności innych zdarzeń sercowo-naczyniowych, szczególnie jeżeli dotyczyłoby to grupy osób z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca lub przewlekła choroba nerek. Celowe wydaje się być włączenie oceny genetycznej do programu B101, w ramach prewencji pierwotnej, w grupie z prawdopodobnym rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej (6-8 pkt w skali DLCN), co umożliwiłoby wczesne włączenie leczenia u chorych z potwierdzonym	-	<u>Subpopulacje potencjalnie odnoszące największe korzyści kliniczne:</u> 1. Pacjenci po przebytych zawałach serca z nawracającymi incydentami sercowo-naczyniowymi • np. pacjenci z wcześniejszym OZW, którzy doświadczyli kolejnego zawału, udaru lub rewaskularyzacji w ciągu ostatnich 2-5 lat. • korzyść: największa bezwzględna redukcja ryzyka MACE (zgon CV, zawał, udar) – nawet >20%. 2. Pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn po przebytych zawałach serca	Generalnie należy uznać, że im bardziej pacjent obciążony, im większe jest jego ryzyko sercowo-naczyniowe, tym większe korzyści odnosi ze skutecznego leczenia hipercholesterolemii.

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
		genetycznie rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych w młodym wieku.		• brak możliwości skutecznego leczenia standardowego (statyny + ezetymib). • korzyść: ewolokumab jest skuteczną, refundowaną opcją hipolipemizującą w tej grupie (redukcja LDL-C o ~60%). 3. Pacjenci z miażdżycą wielonaczyniową (np. choroba wieńcowa + TIA/udar + PChP) • złożona, rozsiana choroba miażdżycowa = bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. • korzyść: intensywna terapia LDL-C wiąże się z istotnym zmniejszeniem powikłań naczyniowych. 4. Pacjenci w wieku <60 lat po zawale z oporną dyslipidemią • wysokie ryzyko wieloletnich powikłań sercowo-naczyniowych i utraty produktywnych lat życia. • korzyść: wczesne osiągnięcie docelowych wartości LDL-C pozwala na realne zmniejszenie skumulowanego ryzyka CV. 5. Pacjenci z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową • zwiększone ryzyko powikłań naczyniowych mimo standardowego leczenia. • korzyść: redukcja incydentów MACE potwierdzona w podanalizach badań FOURIER i ODYSSEY OUTCOMES.	
9.	Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?	Osoby, o krótkim przewidywanym okresie przeżycia (<1 roku), osoby u których zawał nie był spowodowany niestabilnością blaszki miażdżycowej, a inną przyczyną (typ 2 – np. niedokrwistość), pomimo spełnienia sugerowanych kryteriów nie skorzystają z zaproponowanej technologii	-	1. Pacjenci z nietypową lub wtórną hiperlipidemią (np. wtórną do niedoczynności tarczycy, zespołu nerczycowego, alkoholizmu) Uzasadnienie: W tych przypadkach konieczna jest najpierw modyfikacja i leczenie przyczyny wtórnej, a nie stosowanie zaawansowanych terapii hipolipemizujących.	Pacjenci z krótkim oczekiwanym czasem przeżycia (z powodu np. znacznie zaawansowanej choroby nowotworowej)

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
				Ryzyko: Brak odpowiedzi lub fałszywe wskazanie do leczenia. 2. Pacjenci z krótką przewidywaną długością życia (<1 rok) - np. z zaawansowaną chorobą nowotworową, niewydolnością wielonarządową, skrajną niewydolnością serca (NYHA IV). Uzasadnienie: Korzyści kliniczne z terapii hipolipemizującej mają charakter długofalowy (≥12–24 mies.), więc interwencja nie przynosi wymiernych rezultatów. Ryzyko: Nieuzasadnione obciążenie kosztami i terapią o opóźnionym działaniu. 3. Pacjenci bez potwierdzonego bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego - np. z pojedynczym incydentem sercowo-naczyniowym bez współistniejących czynników ryzyka, bez miażdżycy wielonaczyniowej lub bez cukrzycy. Uzasadnienie: Mogą nie kwalifikować się do grupy z przewidywaną dużą bezwzględną korzyścią z intensywnego leczenia LDL-C. Ryzyko: Wysokie koszty przy marginalnym wpływie na redukcję ryzyka MACE. 4. Pacjenci niestosujący się do zaleceń terapeutycznych i dietetycznych (non-adherence) - Brak skutecznej wcześniejszej terapii statyną + ezetymibem wynika z niestosowania się do zaleceń, a nie z biologicznej nieskuteczności. Uzasadnienie: Brak gwarancji skuteczności Repathy przy niskim compliance. Ryzyko: Nieefektywność kosztowa i terapeutyczna.	

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
10.	Proszę o uwagi do proponowanych zmian kryteriów włączenia do programu lekowego ze szczególnym uwzględnieniem następujących aspektów	/przedstawiono w rozdziale 7/			
11.	Proszę przytoczyć definicję bardzo wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, która w Państwa opinii powinna być uwzględniona w programie lekowym	Uważam, że definicja powinna obejmować pacjentów z przebytym zawałem mięśnia sercowego z potwierdzonymi istotnie zawężającymi światło naczyń wieńcowych zmianami miażdżycowymi) lub po przebytej interwencji wieńcowej lub na tętnicach obwodowych (przezskórnej lub operacyjnej) lub po udarze niedokrwinnym mózgu o etiologii miażdżycowej. Drugą akceptowalną opcją jest dodanie do obecnej definicji kolejnej kategorii c) współistniejąca cukrzyca lub przewlekła choroba nerek z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem wg KDIGO	Zgodnie z zaleceniami ESC/EAS: Za osoby znajdujące się w bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym należy uznać pacjentów, u których spełnione jest co najmniej jedno z poniższych kryteriów klinicznych lub ocen szacowanego ryzyka: A. Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie: • przebyty zawał serca, udar niedokrwenny mózgu lub rozpoznana choroba miażdżycowa (np. istotne zwężenie $\geq 50\%$ w tętnicach wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych), • przebyty zabieg rewaskularyzacji wieńcowej (PCI, CABG) lub wewnątrznaczyniowej/obwodowej. B. Obecność choroby towarzyszącej wysokiego ryzyka: • Cukrzyca typu 2 z uszkodzeniem narządowym (np. albuminuria, przerost LV, retinopatia) lub ≥ 3 czynniki ryzyka, • Przewlekła choroba nerek – eGFR < 30 ml/min/1,73m² • Hipercholesterolemia rodzinna (potwierdzona klinicznie lub genetycznie) z istniejącą chorobą miażdżycową lub dodatkowym czynnikiem ryzyka C. Szacowane ryzyko SCORE $\geq 10\%$ dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat (w populacji bez jawnej choroby sercowo-naczyniowej,	Osoby z 1 z poniższych: rozpoznana (klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych) ASCVD, co obejmuje: przebyty ACS (MI lub niestabilna dławica piersiowa), stabilną dławicę piersiową, rewaskularyzację wieńcową (PCI, CABG i inne procedury rewaskularyzacji tętnic), udar mózgu i TIA oraz chorobę tętnic obwodowych; ASCVD jednoznacznie rozpoznana w badaniach obrazowych obejmuje stany, o których wiadomo, że pozwalają przewidzieć ryzyko występowania zdarzeń klinicznych, a więc: obecność istotnych blaszek miażdżycowych stwierdzoną w koronarografii lub CT (wielonaczyniowa choroba wieńcowa ze zwężeniem $> 50\%$ w dwóch głównych naczyniach tętnic wieńcowych) lub w USG tętnic szyjnych DM z powikłaniami narządowymi lub z ≥ 3 głównymi czynnikami ryzyka lub T1DM o wczesnym początku i długim czasie trwania (> 20 lat) ciężka CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), wyliczone w skali SCORE 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD $> 10\%$. FH współistniejąca z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka. (na podstawie wytycznych ESC)	Przebyty zawał mięśnia sercowego lub niedokrwenny udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu lub zabieg rewaskularyzacyjny w wywiadzie (w jakimkolwiek łóżysku) lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
			ale z licznymi czynnikami ryzyka).		
12.	Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dotyczące stosowania ocenianej technologii dostrzegają Państwo w związku z rozszerzeniem populacji pacjentów (zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji do PL)?	Propozycja radykalnej zmiany kryteriów włączania pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym do leczenia evolocumabem (obniżenie wejściowego stężenia LDL oraz usunięcie dodatkowych kryteriów poza zawałem mięśnia sercowego) może z jednej strony dalej zwiększyć dostępność tego nowoczesnego i skutecznego leczenia, jednakże z drugiej strony w świetle olbrzymich problemów finansowych NFZ i jednostek ochrony zdrowia, paradoksalnie może zmniejszyć korzyści z leczenia w perspektywie całej populacji, gdy bez istotnego zwiększenia alokacji finansowej na ten program, znajdują się w nim osoby o mniejszym ryzyku, a przez to o potencjalnie zmniejszonej korzyści z leczenia evolocumabem, a nie będzie finansowania dla osób z wyższym ryzykiem i potencjalnie związaną z tym wyższą korzyścią ze stosowania evolokumabu.	Jednym z istotnych wyzwań związanych z ewentualnym rozszerzeniem populacji objętej programem lekowym jest niedostateczna liczba ośrodków zajmujących się leczeniem dyslipidemii, w szczególności poradni lipidowych, metabolicznych oraz ambulatoryjnych jednostek wysokospecjalistycznych, które mogłyby prowadzić kwalifikację i długoterminową kontrolę pacjentów w programie. Na uwagę zasługuje również fakt, że w obecnym modelu organizacyjnym niewykorzystany pozostaje potencjał specjalistów farmakologii klinicznej. Są to wysokiej klasy lekarze, posiadający przygotowanie do prowadzenia złożonej farmakoterapii, oceny działań niepożądanych, nietolerancji oraz interakcji leków, co czyni ich szczególnie przydatnymi w populacji pacjentów z nietolerancją statyn lub wielochorobowością. Specjalista farmakologii klinicznej posiada uprawnienia do leczenia zarówno osób dorosłych, jak i dzieci, a poradnie o profilu farmakologii klinicznej funkcjonują w wielu województwach w ramach AOS. Uznanie farmakologów klinicznych jako osób uprawnionych do kwalifikacji i prowadzenia terapii w ramach programów lekowych (w tym B.101) byłoby zasadne i racjonalne z punktu widzenia kompetencji oraz dostępności kadrowej. W szczególności dotyczy to pacjentów: • z pełną nietolerancją statyn (wymagających dokładnej oceny przyczyn i prób ponownego wprowadzenia leczenia),	1. <u>Wyzwania finansowe dla systemu ochrony zdrowia</u> • Znaczny wzrost kosztów refundacji: Terapie biologiczne (np. PCSK9i) są relatywnie kosztowne. Poszerzenie populacji o tysiące nowych pacjentów znacząco obciąży budżet płatnika publicznego. • Brak ekonomicznej oceny efektywności w nowej populacji: W przypadku całkowitej nietolerancji statyn może być ograniczona liczba analiz farmakoekonomicznych potwierdzających korzystny koszt-efekt. 2. <u>Problemy z identyfikacją i weryfikacją populacji</u> • Trudności diagnostyczne w rozpoznaniu całkowitej nietolerancji statyn: Nietolerancja statyn ma często charakter subiektywny i trudny do jednoznacznej weryfikacji (brak standaryzowanych testów diagnostycznych). • Ryzyko nadużyć lub niewłaściwej kwalifikacji: Bez jasnych kryteriów potwierdzających nietolerancję istnieje ryzyko rozszerzenia terapii na pacjentów, którzy mogliby być leczeni innymi metodami. 3. <u>Ograniczona liczba ośrodków realizujących leczenie</u> • Brak wystarczającej liczby ośrodków w Polsce objętych programem lekowym B.101 może powodować: ○ opóźnienia w dostępie do leczenia, ○ nierówności regionalne,	Z punktu widzenia pacjentów i lekarzy nie widzę problemów. Z punktu widzenia budżetu należy ocenić wpływ na budżet.

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grześk (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
			• z trudnymi przypadkami farmakooporności lub polifarmakoterapią, • pediatrycznych i młodych dorosłych z ciężkimi zaburzeniami lipidowymi. Włączenie specjalistów farmakologii klinicznej jako jednej z grup kwalifikujących i prowadzących pacjentów mogłoby zwiększyć dostępność programu, skrócić ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną oraz poprawić bezpieczeństwo i skuteczność terapii.	○ obciążenie istniejących placówek. 4. <u>Potrzeba dodatkowego monitorowania i edukacji</u> • konieczność zapewnienia odpowiedniego monitorowania efektów terapii, zwłaszcza w grupie niestosującej statyn. • potrzeba szkoleń dla lekarzy kwalifikujących do terapii – m.in. w zakresie rozpoznawania nietolerancji statyn i optymalnego doboru terapii lipidowej.	
13.	Dotychczasowe zapisy PL B.101 zakładają tożsame kryteria kwalifikacji do leczenia ewolokumabem, alirokumabem oraz inklisiranem dla dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Czy w Państwa opinii istnieje uzasadnienie dla zróżnicowania kryteriów pomiędzy poszczególnymi terapiami?	<i>W świetle dotychczasowych danych alirokumab, ewolokumab oraz inklisiran prezentują efekt klasy, jednak inklisiran, w przeciwieństwie do pozostałych dwóch substancji, nie ma jednoznacznych danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych, wskazujących na istotne zmniejszenie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nie ma jednak podstaw do różnicowania pomiędzy poszczególnymi substancjami w zakresie kryteriów włączenia do rozpoczęcia leczenia.</i>	<i>Nie jest to konieczne. Wybór leku powinien być pozostawiony specjalistom, a kryteria powinny być jednolite dla wszystkich leków.</i>	W mojej opinii, aktualna praktyka utrzymywania tożsamych kryteriów kwalifikacji do leczenia inhibitorami PCSK9 – ewolokumabem, alirokumabem oraz inklisiranem – dla dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest uzasadniona z kilku powodów, ale można rozważyć pewne zróżnicowanie w przyszłości, zależnie od dalszych danych klinicznych, farmakokinetycznych i organizacyjnych. Argumenty za utrzymaniem wspólnych kryteriów: 1. <u>Zbliżona skuteczność kliniczna wszystkich trzech leków</u> • badania (FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES, ORION) wykazały podobne efekty redukcji LDL-C (około 50–60%) oraz korzyści w zakresie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem. • brak obecnie jednoznacznych dowodów na wyższość jednej cząsteczki nad inną w konkretnych podgrupach chorych. 2. <u>Ujednolicenie dostępu i zasady sprawiedliwości</u>	<i>Lepiej byłoby ujednolicić kryteria.</i>

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
				- wspólne kryteria zapobiegają nierównościom w dostępie do leczenia. - pozwalają lekarzowi dobrać cząsteczkę indywidualnie do pacjenta (np. preferencje dotyczące schematu dawkowania, tolerancji, dostępności w regionie) bez ryzyka utraty refundacji. 3. Spójność z rekomendacjami międzynarodowymi - ESC oraz krajowe wytyczne (np. PTL) nie różnicują precyzyjnie wskazań dla konkretnych inhibitorów PCSK9 – podkreślając równorzędność pod względem redukcji ryzyka. Potencjalne przesłanki do rozważenia różnicowania w przyszłości: 1. Różnice farmakokinetyczne i organizacyjne - inklisiran ma odmienny mechanizm działania (siRNA) i jest podawany 2x w roku, co może być preferowane w niektórych grupach (np. pacjenci z niską adherencją lub mieszkający daleko od ośrodków). - można rozważyć odrębne kryteria kwalifikacji do inklisiranu w ramach np. POZ lub AOS, z racji uproszczonego modelu podania i dłuższego działania. 2. Potencjalne różnice kosztowe lub budżetowe - jeśli analiza koszt-efektywności wykazałaby istotne różnice między cząsteczkami w konkretnych wskazaniach, mogłoby to uzasadniać preferencje refundacyjne lub	

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
				selekcję w określonych sytuacjach klinicznych. 3. Brak danych długoterminowych dla inkisiranu - do czasu publikacji wyników badań klinicznych typu outcome trial dla inkisiranu (np. ORION-4), można rozważyć jego bardziej ostrożne stosowanie u wybranych pacjentów, choć aktualne dane są obiecujące. Podsumowując: - Obecnie brak silnych podstaw klinicznych do różnicowania kryteriów między ewolokumabem, alirokumabem i inkisiranem. - W przyszłości można rozważyć pewne różnicowanie organizacyjne lub populacyjne, szczególnie w odniesieniu do modelu podania (np. inkisiran w opiece ambulatoryjnej). - Kluczowe jest zachowanie elastyczności w doborze terapii i zapewnienie równego dostępu dla pacjentów.	
14.	Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	Skuteczność ewolokumabu w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i stężeniem LDL >70mg/dL. N Engl J Med 2017;376:1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664 Uaktualniona ocena efektywności kosztowej ewolokumabu: JAMA Cardiol. 2019;4(7):691-695. doi:10.1001/jamacardio.2019.1647 Zalecenia NICE dotyczące Ewolokumabu: https://www.nice.org.uk/guidance/TA394/chapter/1-Recommendations sugerują włączanie go u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i bardzo wysokim ryzykiem przy LDL	W ostatnim czasie pojawiło się wiele prac, jednakże istota zmiany zapisów w programie lekowym wynika po prostu z aktualnych zaleceń.	j.w.	Wyniki badań POLASPIRE II, POLASPIRE III, INTERASPIRE oraz EUROASPIRE V. Oraz liczny wyniki badań klinicznych dowodzących korzyści z skutecznego obniżania hipercholesterolemii u osób z objawową miażdżycą, a także ich metaanalizy.

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
		powyżej 135mg/dL pomimo pełnego leczenia. Effect of alirocumab and evolocumab on all-cause mortality and major cardiovascular events: A meta-analysis focusing on the number needed to treat - PubMed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36531722/			
15.	Inne uwagi	-	-	-	

Bz- bez zmian

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. produkt leczniczy Repatha jest finansowany w ramach programu lekowego B.101, w grupie limitowej „1198.0, Ewolokumab”.

Poniżej przedstawiono obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce leki (substancje czynne) we wnioskowanym lub zbliżonym wskazaniu.

Tabela 8. Finansowane ze środków publicznych w Polsce leki (substancje czynne) we wnioskowanym lub zbliżonym wskazaniu

Grupa limitowa	Substancja czynna	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
wykaz A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem				
46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	atorwastatyna	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: - Leczenie hipercholesterolemii (u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną); homozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii); - zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym (zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka);	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%
	lowastatyna	- w pierwotnej hipercholesterolemii (typu II a i II b), jednocześnie z odpowiednią dietą w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów, u których leczenie dietą lub innymi metodami nie było wystarczająco skuteczne, - w miażdżycy tętnic wieńcowych u pacjentów ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w surowicy, u których stosowanie diety lub innych metod nie było wystarczająco skuteczne		30%
	rosuwastatyna	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: - leczenie hipercholesterolemii (pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych (w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia; rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia); - zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym (zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka);	-	30%
	simwastatyna	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: - leczenie hipercholesterolemii (pierwotna hipercholesterolemia lub mieszana dyslipidemia; rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia); - zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym (zmniejszenie śmiertelności i zachorowalności na choroby serca i naczyń u pacjentów z objawową miażdżycą naczyń mięśnia sercowego lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu)	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	30%

Grupa limitowa	Substancja czynna	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
			mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	
47.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - fibraty	fenofibrat	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: - leczenie ciężkiej hipertrójglicydemii z niskim stężeniem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) lub bez; - mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane;	-	30%
48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	ezetymib	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%
	ezetymib + atorwastatyna	- leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane w takich samych dawkach; - zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym	-	30%
	ezetymib + rozuwastatyna	- zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; - leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	-	30%
wykaz B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego				
B.101 LECZENIE PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI LIPIDOWYMI (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)				
1198.0, Ewolokumab	ewolokumab	Zgodnie z zapisami programu lekowego. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego: 1) LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i: a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez co najmniej 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem, lub b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie	nd	bezpłatnie

Grupa limitowa	Substancja czynna	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
1181.0, Alirocumab	alirocumab	diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące). 2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym: a) wieńcowym: – z dodatkowo przebyłym zawałem serca w wywiadzie lub – wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczyń w co najmniej 2 naczyniach		
1261.0, Inklisiran	inklisiran	lub – wiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału, lub – po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej, b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: – choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: i. chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85 lub ii. przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub iii. amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub – choroba tętnic mózgowych, tj.: i. przebyty udar mózgu niedokrwienny lub ii. przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych.		

Wymienione w powyższej tabeli leki finansowane w ramach wykazu aptecznego (A1) są również finansowane w ramach wykazu D2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom po ukończeniu 65. roku życia.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji / uwagi analityków Agencji
Komparatory wybrane przez Wnioskodawcę		
PLB + SoC tj.: • kontynuacja leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem; • kontynuacja leczenia ezetymibem (w	<i>Mając na uwadze wytyczne terapeutyczne, stanowisko ekspertów klinicznych w Polsce oraz stan finansowania terapii w Polsce, w ramach populacji docelowej (niekwalifikującej się do obecnego programu lekowego), kontynuacja leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub ezetymibem w przypadku całkowitej nietolerancji statyn, pomimo braku osiągnięcia celu terapeutycznego (tj. PLB+SoC), stanowi właściwy komparator dla leczenia EWO+SoC.</i>	Wybór komparatora zasadny, niepełny

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji / uwagi analityków Agencji
przypadku całkowitej nietolerancji statyn)	<i>W 2019 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane, we wskazaniu: Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej, w ramach programu lekowego (NR: 239_AWA_OT.4331.57.2019). Należy mieć na uwadze, że wg opinii Agencji oraz wytycznych postępowania i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, za komparator dla ewolokumabu przyjęto „kontynuacja terapii maksymalnymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem”. W ramach procesu weryfikacji analiz analitycy Agencji nie zgłosili uwag odnośnie do komparatora.</i>	
Inne komparatory wskazane przez Agencję		
Alirokumab + SoC	<i>W ramach APD: Analiza kryteriów włączenia do ww. programu lekowego wskazuje, że alirokumab oraz inkisiran nie może stanowić właściwego komparatora dla ewolokumabu ze względu na odmiennie zdefiniowane populacje pacjentów. Ponadto liczba chorych z ASCVD leczonych w ramach programu lekowego B.101 w pierwszym kwartale 2024 r. wynosiła ok. 400 osób, co w porównaniu do liczebności populacji docelowej wskazuje, że terapie te nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej w omawianym wskazaniu.</i>	Komparatory wskazane przez Agencję Wytyczne praktyki klinicznej zgodnie wskazują, że u pacjentów, którzy nie osiągnęli celu terapeutycznego podczas dotychczasowego leczenia (statyny+ezetymib lub ezetymib w monoterapii w przypadku nietolerancji statyn) zaleca się intensyfikację terapii hipolipemizującej poprzez dodanie do dotychczasowego leczenia inhibitora PCSK9 / inkisiranu. Wnioskowane obecnie wskazanie określono zmienionymi zapisami programu lekowego B.101 dla inkisiranu, które różnią się od dotychczasowych kryteriów włączenia do programu lekowego (rozszerzenie wskazania). Należy jednak podkreślić, że obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.101 w zakresie leczenia ewolokumabem, alirokumabem i inkisiranem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym są spójne dla wszystkich trzech terapii. Eksperti w swoich opiniach również podkreślają brak uzasadnienia dla zróżnicowania kryteriów pomiędzy poszczególnymi terapiami. Należy również podkreślić, iż sam Wnioskodawca w ramach BIA uwzględnił alirokumab i inkisiran, zakładając iż populacja objęta programem lekowym B.101 zostanie rozszerzona analogicznie dla wszystkich 3 leków. W odniesieniu do oceny Agencji z 2019 r. należy wskazać, że w tym czasie zarówno alirokumab, jak i inkisiran nie były terapiami finansowanymi w Polsce dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, w związku z czym nie mogły stanowić komparatorów dla ewolokumabu. <u>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, analitycy Agencji uznają za zasadne przyjąć alirokumab oraz inkisiran za komparatory.</u>
Inklisiran + SoC	<i>W ramach odpowiedzi dot. niespełnienia wymagań minimalnych: Obecnie terapia ewolokumabem jest finansowana ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.101 u części pacjentów po zawałe 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.</i>	

W ramach wytycznych praktyki klinicznej, wskazuje się, że w przypadku braku osiągnięcia celu terapeutycznego podczas leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyn oraz ezetymibem zaleca się dodanie do dotychczasowego leczenia inhibitorów PCSK9 (ewolokumab, alirokumab), inkisiranu lub kwasu bempediowego. W przypadku nietolerancji statyn wskazuje się na zasadność zastosowania w pierwszej kolejności ezetymibu, a następnie dodania do ezetymibu inhibitora PCSK9, inkisiranu lub kwasu bempediowego.

Biorąc pod uwagę kryterium włączenia do uzgodnionego programu lekowego dotyczące braku osiągnięcia celu terapeutycznego (LDL-C >55 mg/dl) pomimo intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem opcje terapeutyczne stanowią:

- inhibitor PCSK9 + standardowe (dotychczasowe) leczenie (SoC; statyny w maksymalnych tolerowanych dawkach + ezetymib);
- inkisiran + SoC;

- kwas bempediowy + SoC.

Natomiast w przypadku całkowitej nietolerancji statyn:

- inklisiran ± SoC (ezetymib);
- alirokumab + SoC (ezetymib);
- kwas bempediowy ± SoC (ezetymib).

Śród wymienionych wyżej opcji terapeutycznych kwas bempediowy nie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu (dostępny jedynie w ramach procedury importu docelowego w pierwotnej hipercholesterolemii (heterozygotycznej rodzinnej i nierodzinnej) u osób dorosłych, u których występuje nietolerancja statyn), w związku z czym nie jest rozpatrywany jako komparator. Natomiast inklisiran w monoterapii nie jest rutynowo stosowaną opcją terapeutyczną w polskiej praktyce klinicznej.

Podsumowując, jako komparatory należy uwzględnić:

- SoC – kontynuacja terapii statyną w maksymalnych tolerowanych dawkach + ezetymib lub ezetymib w monoterapii (w przypadku nietolerancji statyn);
- alirokumab + SoC;
- inklisiran + SoC.

Wnioskodawca wskazał, że w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla ewolokumabu (pacjenci z zawałem serca, niespełniający kryteriów włączenia do obecnego programu pod względem czasu od wystąpienia MI lub współwystępowania dodatkowych zdarzeń i nieosiągający celu terapeutycznego) alirokumab oraz inklisiran nie stanowią aktualnie praktyki klinicznej. Analitycy Agencji wskazują jednak, iż obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.101 w zakresie leczenia ewolokumabem, alirokumabem i inklisiranem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym są spójne dla wszystkich trzech terapii, a ponadto eksperci w swoich opiniach również podkreślają brak uzasadnienia dla różnicowania kryteriów pomiędzy poszczególnymi terapiami. W związku z tym, w opinii analityków Agencji zasadnym jest uznanie schematów z wykorzystaniem alirokumabu oraz inklisiranu jako komparatory.

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo dot. niespełnienia wymagań minimalnych przeprowadził uzupełniający celowany przegląd literatury, w celu identyfikacji najnowszych, najbardziej wiarygodnych (wg klasyfikacji AOTMiT) dowodów naukowych (przeglądy systematyczne z metaanalizą), dostępne w wersji pełnotekstowej, analizujące dane łącznie dla wszystkich 3 leków w najbardziej zbliżonej do wnioskowanej populacji chorych (Rozdział 4.2.2).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej ewolokumabu (Repatha) stosowanego w dawce 140 mg raz na 2 tygodnie w postaci wstrzyknięcia podskórnego (EWO+SoC) w porównaniu z leczeniem standardowym (PLB+SoC) w leczeniu dorosłej populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawałe mięśnia sercowego, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (IDC-10: E78. 01, I21, I22, I24)”.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego: - Ze stężeniem cholesterolu LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i: - intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące, lub - pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 2 miesiące). - Przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miazdżycą tętnic wieńcowych - bez kryterium czasowego odnośnie do momentu wystąpienia zawału serca. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji wnioskowanej dopuszczono możliwość uwzględnienia danych klinicznych dla populacji szerszej niż docelowa.⁴	-	Populacja zgodna z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Zwrócono jednak uwagę, iż założono możliwość uwzględnienia badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem populacji nie w pełni odpowiadającej populacji wnioskowanej, <u>wyłącznie w odniesieniu do przebitego zawału mięśnia sercowego (tj. co najmniej 75% populacji badanej)</u>. Analitycy Agencji podkreślają, iż kryteria włączenia (w przypadku konieczności uwzględnienia populacji szerszej) nie powinny zawęzać populacji wyłącznie do jednego parametru (przebyty zawał), ze względu na obecność innych kluczowych parametrów tj. stężenie cholesterolu LDL-C, czy przyjmowane dotychczas leczenie. Kluczowe badanie stanowiące podstawę wnioskowania – FOURIER, nie spełniałoby tak zdefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu ze względu na fakt, iż: - do badania włączano pacjentów z LDL-C >70 mg/dl; - nie wszyscy pacjenci byli leczeni statynami w skojarzeniu z ezetymibem lub byli to pacjenci z nietolerancją statyn.
Interwencja	<u>Ewolokumab + terapia standardowa (EWO+SoC)</u> Produkt leczniczy: Repatha (ewolokumab) stosowany zgodnie z ChPL produktu oraz zapisami proponowanego programu lekowego. Ewolokumab stosowany postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 140 mg co dwa tygodnie, jako leczenie dodane do leczenia standardowego (ang. <i>standard of care</i>; SoC) czyli terapii obniżającej poziom lipidów z wykorzystaniem statyn ± ezetymibu.	-	Nieprecyzyjne zdefiniowanie SoC – założono iż ewolokumab będzie stosowany wyłącznie w skojarzeniu z SoC, które określono jako statyny ± ezetymib. Zastosowany zapis sugeruje, iż w ramach SoC rozpatruje się statyny z ezetymibem lub statyny bez ezetymibu (statyny w monoterapii). Natomiast zapisy uzgodnionego programu lekowego jednoznacznie wskazują, że kryterium włączenia do leczenia ewolokumabem spełniają pacjenci wcześniej otrzymujący intensywne leczenie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (statyny + ezetymib) lub pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn. W związku z powyższym, interwencję stanowi EWO+SoC, przy czym w przypadku 1 grupy

⁴Mając na uwadze populację docelową, dopuszczono możliwość włączenia dowodów naukowych dla populacji dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, u których co najmniej 75% pacjentów przebyło zawał mięśnia sercowego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			pacjentów (brak nietolerancji statyn) SoC należy zdefiniować jako statyny+ezetymib, natomiast u pacjentów z nietolerancją statyn – ezetymib w monoterapii.
Komparatory	<u>Placebo + terapia standardowa (PLB+SoC)</u> Schemat dawkowania placebo wyglądający identycznie jak w przypadku ewolokumabu. Wśród pacjentów stosujących placebo dozwolone było stosowanie leczenia standardowego (SoC) w postaci terapii obniżającej poziom lipidów z wykorzystaniem statyn ± ezetymibu.	-	W związku z powyższą uwagą, w opinii analityków Agencji komparator stanowi PLB+SoC, przy czym w przypadku 1 grupy pacjentów (brak nietolerancji statyn) SoC należy zdefiniować jako statyny+ezetymib, natomiast u pacjentów z całkowitą nietolerancją statyn – ezetymib w monoterapii. Dodatkowo, w nawiązaniu do rozdziału 3.6, w opinii analityków Agencji zasadnym jest uznanie za odpowiednie komparatory schematów z wykorzystaniem alirokumabu oraz inklisiranu (w skojarzeniu z SoC).
Punkty końcowe (wyniki zdrowotne)	<u>Skuteczność kliniczna:</u> • Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej; • Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru; • Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych definiowany jako nagła śmierć sercowa, zgon stanowiący następstwo ostrego zawału mięśnia sercowego, niewydolności krążeniowej, udaru mózgu, zabiegów sercowych, krwotoku pochodzenia sercowo-naczyniowego bądź innych stanów związanych z układem krążenia; • Zgon z powodu ostrego zawału serca; • Zgon na skutek udaru - definiowany jako zgon będący następstwem udaru lub powikłań udaru; • Zgon z powodu innych przyczyn sercowo-naczyniowych; • Zgon bez względu na przyczynę • Zawał serca; • Udar ogółem; • Udar niedokrwienny; • Udar krwotoczny; • Udar nieokreślony; • Udar niedokrwienny lub przejściowy atak niedokrwienny; • Rewaskularyzacja wieńcowa (ogółem, w pilnym trybie lub planowana); • Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; • Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu pogorszenia funkcji serca; • Nagły zgon wieńcowy, wystąpienia niezakończonego zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (CTTC); • Poważne zdarzenia dotyczące kończyn; • Ostre niedokrwienie kończyn i/lub poważna amputacja; • Rewaskularyzacja obwodowa kończyn; • Zmiana stężenia cholesterolu LDL-C. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> • Wycofanie z leczenia ogółem; • Wycofanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; • Zgony w trakcie leczenia; • Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia; Poszczególne zdarzenia niepożądane (reakcje w miejscu iniekcji, reakcje alergiczne, mięśniowe zdarzenia niepożądane, rhabdomyoliza, zaćma, cukrzyca, zdarzenia	-	Wybór prawidłowy, uwzględniono istotne kliniczne p.k. oraz kluczowy surogatowy p.k. (zwalidowany). Nie uwzględniono punktów końcowych związanych z jakością życia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	neurokognitywne, poziom aminotransferazy oraz kinazy kreatyninowej).		
Typ badań	- Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT); - W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione najnowsze opublikowane przeglądy systematyczne obejmujące lata 2023-2024; - W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.	-	Brak uwag.
Status publikacji	- Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); - Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej	-	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w *Medline*, *Embase via Ovid* oraz *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Central Register of Controlled Trials* oraz *Cochrane Database of Systematic Reviews*). Jako datę wyszukiwania podano 1.07.2024 r.

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (Repatha, ewolokumab) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu (data wyszukiwania: 27.08.2024 r.)

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo, przy czym drobne zastrzeżenia budzić może zastosowane ostatecznie zawężenie czasowe uwzględniające wyłącznie rok publikacji. Finalnie uwzględniono badania od 2019 r. (ze względu na uprzednie przeszukanie na rzecz analizy z 2019 r. dla zbliżonej populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych) do „current”, natomiast należy podkreślić, że wyszukiwanie przy zastosowaniu filtra czasowego z uwzględnieniem dnia (szczegóły Rozdział 9.1 AKL Wnioskodawcy) wskazuje na szerszy zakres wyników.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach *Medline*, *Embase* oraz *Cochrane* z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 24.03.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie znaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Jednocześnie, analitycy Agencji zwrócili się do Wnioskodawcy z prośbą o ponowną weryfikację wskazanych badań wykluczonych z przeglądu z powodu „nieadekwatnego typu badania” (Lou 2022, Desai 2021), „nieadekwatnej populacji/subpopulacji” (Qamar 2019, Sever 2021) oraz „nieadekwatny cel badania/punkty końcowe” (Okada 2020, Hao 2022). Wnioskodawca odniósł się do ww. badań w ramach Uzupełnienia do raportu HTA w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych – uzupełniono opis oraz wyniki badań Lou 2022, Desai 2021 oraz dodatkowej publikacji Gao 2023. Wyniki badań uznanych przez Agencję jako spełniające kryteria włączenia do przeglądu (Lou 2022, Desai 2021) przedstawiono w Rozdziale 4.2.2.1.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- badania pierwotne:
 - FOURIER – RCT, w którym porównano efektywność kliniczną ewolokumabu stosowanego wraz z terapią standardową (EWO+SoC) względem placebo z terapią standardową (PLB+SoC), w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (publikacje główne: Sabatine 2017, Bonaca 2018; publikacje odnoszące się do populacji pacjentów po zawale serca: Sabatine 2018, Gencer 2020, Wiviott 2020); wraz z fazą przedłużoną FOURIER-OLE (*open-label extension*), dotyczącą długoterminowej oceny

efektywności klinicznej ewolokumabu stosowanego wraz z SoC (publikacja O'Donoghue 2022, Gaba 2023);

- badania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą):
 - Bodapati 2023,
 - Imran 2023,
 - Shi 2024.

Z uwagi na fakt, iż spośród badań pierwotnych włączonych do PS Bodapati 2023 i Imran 2023 jedynie RCT FOURIER spełniało kryteria włączenia do PS w ramach analizy klinicznej Wnioskodawcy (PS Bodapati uwzględniał również FOURIER-OLE tj. wyniki fazy przedłużonej) odstąpiono od analizy ww. badań wtórnych.

Podobnie, odstąpiono od analizy PS Shi 2024, mając na uwadze, że również w AKL Wnioskodawcy odstąpiono od przedstawienia szczegółowych wyników przeglądu, wskazując na szerszą niż wnioskowana populację oraz brak uwzględnienia badania FOURIER.

W ramach Uzupełnienia do raportu HTA w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, Wnioskodawca dodatkowo przedstawił kluczowe wnioski z badań obserwacyjnych – Lou 2022, Desai 2021 oraz Gao 2023.

Dodatkowo, na prośbę Agencji o przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji względem wskazanych opcji (tj. alirokumabu i inkisiranu, jako terapii dodanych do SoC), Wnioskodawca przeprowadził celowany przegląd doniesień, w ramach którego zidentyfikowano przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową Zhang 2025 oraz Burnett 2022, w których oceniano efektywność kliniczną m.in ewolokumabu, inkisiranu oraz alirokumabu wśród pacjentów z dyslipidemią (i/lub z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym w PS Burnett 2022).

Wyniki badań na rzecz oceny efektywności praktycznej (Lou 2022, Desai 2021) oraz opracowań wtórnych (Zhang 2025, Burnett 2022) przedstawiono w Rozdziale 4.2.2.1.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
FOURIER (Sabatine 2017; Bonaca 2018; Sabatine 2018; Gencer 2020, Wiviott 2020) + faza przedłużona FOURIER-OLE (O'Donoghue 2022, Gaba 2023) <u>Źródło finansowania:</u> Amgen	FOURIER (faza główna badania) Wieloośrodkowe (1242 ośrodki w 49 krajach) badanie III fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepione (<i>double-blind</i>), kontrolowane placebo (<i>placebo-controlled</i>) <u>Randomizacja:</u> 1:1 <u>Stratyfikacja:</u> ze względu na poziom cholesterolu (LDL-C < 85 mg/dl vs ≥ 85 mg/dl) oraz region geograficzny (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Azja Pacyficzna – w tym Azja, Australazja i Afryka Południowa) <u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> Mediana czasu obserwacji (FOURIER): 26 mies. (IQR: 22-30 mies.) tj. 2,2 roku; <u>Interwencja:</u> ewolokumab (EWO) EWO – podawanie w jednym z dwóch schematów: • Ewolokumab 140 mg w 1,0 ml, s.c., Q2W (1 iniekcja napelnionym Al/Pen), lub • Ewolokumab 420 mg w 3,0 lub 3,5 ml, s.c., QM (co miesiąc) (3 iniekcje napelnionym Al/Pen lub 1 iniekcja iniektorem osobistym).	<u>Kryteria włączenia:</u> • Kobiety lub mężczyźni w wieku >40 do ≤85 lat; • Histologicznie lub klinicznie udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa rozpoznana jako którakolwiek z poniższych: - zawał mięśnia sercowego (MI); - udar niedokrwienny (przemijający udar niedokrwienny (TIA) nie stanowi kryterium włączenia), - objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) – chromanie przestankowe ze wskaźnikiem ABI < 0,85 lub rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja z powodu choroby miażdżycowej. • Obecność co najmniej 1 głównego* lub przynajmniej 2 drugorzędnych** czynników ryzyka; • LDL-C oznaczone na czczo ≥ 70 mg/dl (≥ 1,8 mmol/l) lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl (≥ 2,6 mmol/l) po ≥ 2 tygodniach stabilnej terapii obniżającej poziom lipidów (wysokie dawki statyn: ≥ 20 mg	<u>Pierwszorzędowy:</u> • Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; <u>Pozostałe (wybrane):</u> • Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; • Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • Zgon z powodu ostrego zawału serca; • Zgon z powodu udaru; • Zgon z powodu innych przyczyn sercowo-naczyniowych; • Zgon bez względu na przyczynę • Zawał serca; • Udar ogółem; • Udar niedokrwienny; • Udar krwotoczny; • Udar nieokreślony;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Podczas pierwszych 24 tygodni leczenia u wszystkich pacjentów zastosowano EWO w dawce 140mg co 2 tygodnie (Q2W), następnie w zależności od preferencji pacjentów, co 3 miesiące dozwolona była zmiana schematu dawkowania EWO na 420 mg raz w miesiącu. <u>Komparator:</u> placebo (PLB) PLB – analogicznie do interwencji: • Placebo w 1 ml, s.c., Q2W (1 iniekcja napelnionym AI/Pen), lub • Placebo w 3,0 lub 3,5 ml, s.c., QM (3 iniekcje napelnionym AI/Pen lub 1 iniekcja iniektorem osobistym) <u>SoC – terapia podstawowa obniżająca poziom lipidów</u> <u>• Statyny</u> Wszyscy pacjenci podlegający randomizacji otrzymali co najmniej 1 skuteczną dawkę statyny tj. atorwastatynę w dawce 20 mg/d lub jej odpowiednik. Zalecano stosowanie wysoce skutecznego leczenia statynami (min. 40 mg atorwastatyny dziennie lub odpowiednikiem). Dozwolone leki: - atorwastatyna (20 mg^a, 40mg^b, 80 mg^b) - simwastatyna(40 mg^a, 80mg^{b,c}) - rosuwastatyna (5 mg^a, 10 mg^b, 20 mg^b, 40 mg^b) - pitawastatyna (4 mg^a). • <u>Ezetymib</u> i inne dostępne terapie (z wyjątkiem leków wykluczonych zgodnie protokołem badania) mogły zostać dodane do terapii statynami. Podstawowa terapia obniżająca stężenie lipidów otrzymywana podczas randomizacji powinna zasadniczo pozostać niezmieniona przez cały czas trwania badania.	atorwastatyny dziennie lub jej ekwiwalent) z/bez ezetymibu); • Wyniki trójglicerydów oznaczone na czczo ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l) przed randomizacją. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Niewydolność serca stopnia III lub IV wg skali NYHA lub ostatnia znana LVEF < 30%. • Przebyty udar krwotoczny. • Niekontrolowany lub nawracający częstoskurcz komorowy. • Planowana lub spodziewana operacja kardiochirurgiczna lub rewaskularyzacja w ciągu 3 miesięcy od randomizacji. • Niekontrolowane nadciśnienie • Nieleczona lub niedostatecznie leczona nadczynność lub niedoczynność tarczycy • Ciężkie zaburzenia czynności nerek - oszacowana eGFR < 20 ml/min/1,73 m² • Aktywna choroba wątroby lub zaburzenie czynności wątroby <u>Liczba pacjentów</u> <u>Ogółem:</u> N=27 564: N_i: 13 784; N_k: 13 780; <u>Po przebytych MI:</u> N=22 351; N_i: 11 145 (80,9% populacji ITT); N_k: 11 206 (81,3% populacji ITT);	• Udar niedokrwienny lub przejściowy atak niedokrwienny; • Rewaskularyzacja wieńcowa (ogółem, w pilnym trybie lub planowana); • Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; • Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu pogorszenia funkcji serca, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; • Nagły zgon wieńcowy, wystąpienie niezakończzonego zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (CTTC); • Poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn; • Ostre niedokrwienie kończyn i/lub poważna amputacja; • Rewaskularyzacja obwodowa kończyn; • Zmiana stężenia LDL-C.
	<u>FOURIER-OLE (otwarta faza przedłużona badania)</u> kontynuowana w kilkuset ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Europie <u>Interwencja:</u> ewolokumab (EWO) Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do fazy przedłużonej badania otrzymywali ewolokumab zgodnie z protokołem fazy głównej (140 mg Q2W lub 420 mg QM) według preferencji. <u>Okres obserwacji:</u> Mediana okresu obserwacji (FOURIER-OLE): 5 lat (zakres IQR: 4,6; 5,1 roku), maksymalny okres obserwacji wynosił 5,5 roku. Łącznie (FOURIER + FOURIER OLE): Maksymalna ekspozycja (leczenie) pacjentów na terapię EWO: 8,4 lat.	<u>Kryteria włączenia:</u> • Pacjenci, którzy ukończyli główną fazę badania FOURIER (w grupie EWO lub PLB) w ośrodku uczestniczącym w fazie FOURIER-OLE. <u>Liczba pacjentów</u> N=6 635 N_i (EWO→EWO)=3 355 N_k (PLB→EWO)=3 280	

AI/Pen – automatyczny iniektor (ang. *Autoinjector/Pen*); s.c. – podanie podskórne (ang. *subcutaneous*); Q2W – co dwa tygodnie; QM – co miesiąc;
 *Główne czynniki ryzyka (wymagany 1): cukrzyca (typu 1. lub 2.); wiek ≥ 65 lat w czasie randomizacji ($i \leq 85$); zawał serca lub udar niedokrwienny w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego; dodatkowa diagnostyka zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego wykluczająca ich wystąpienie; obecnie codzienne palenie tytoniu; historia objawowego PAD (chromanie przestankowe z ABI < 0,85 lub przebyta procedura rewaskularyzacji tętnic obwodowych lub amputacja z powodu choroby miażdżycowej), jeśli kwalifikują się ze względu na kryterium zawału mięśnia sercowego lub udaru.

**Drugorzędne czynniki ryzyka (wymagane 2): historia rewaskularyzacji wieńcowej nie związanej z zawałem mięśnia sercowego; restrykcyjna choroba wieńcowa z $\geq 40\%$ zwężeniem w ≥ 2 dużych naczyniach; najnowsze wyniki badań HDL-C < 40mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn i < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) dla kobiet z centralnego laboratorium przed randomizacją; najnowsze wyniki badań hsCRP > 2,0mg/l z centralnego laboratorium przed randomizacją; najnowsze wyniki badań LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4mmol/l) lub nie-HDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) z centralnego laboratorium przed randomizacją; zespół metaboliczny.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
^a W przypadku osób włączonych do LDL-C > 100 mg/dL, wymagane jest potwierdzenie, że wybrana dawka statyn została zoptymalizowana i jest odpowiednia na czas trwania badania. ^b Wysoko skuteczna terapia obejmuje atorwastatinę w dawce 40 mg lub 80 mg, rosuvastatinę w dawce 10 mg, 20 mg lub 40 mg i monoterapię simwastatiną w dawce 80 mg. Ponadto każda z powyższych dawek statyn podawana w skojarzeniu z ezetymibem kwalifikuje się jako wysoce skuteczna terapia. ^c Stosowanie simwastatyny w dawce 80 mg wiązało się z miopatią i nie jest zwykle zalecane do stosowania. Lek Simvastatin 80 mg nie jest dostępny we wszystkich krajach uczestniczących w tym badaniu. U pacjentów stosujących simwastatinę w dawce 80 mg w tym badaniu wymagane jest zatwierdzenie simwastatyny w dawce 80 mg przez lokalny organ regulacyjny.			

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 9.3 AKL Wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 2 AKL Wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badania klinicznego FOURIER włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy, przeprowadzono zgodnie z metodologią oceny ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 (ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w *Cochrane Handbook*. Ryzyko błędu systematycznego badania FOURIER oceniono jako niskie (badanie o wysokiej wiarygodności).

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez Wnioskodawcę ocena wiarygodności badania (ryzyka błędu systematycznego) została przeprowadzona w sposób prawidłowy, weryfikacja oceny przez analityków Agencji nie wykazała rozbieżności.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 badania FOURIER

Domena	FOURIER	Komentarz Wnioskodawcy	Komentarz analityków Agencji
Randomizacja	Niskie ryzyko	Pacjenci zrandomizowani losowo w stosunku 1:1. Randomizacja centralna ze stratyfikacją ze względu na poziom cholesterolu (LDL-C < 85 mg/dl vs ≥ 85 mg/dl (z finalnego badania przesiewowego)) oraz ze względu na region geograficzny (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Azja Pacyficzna – w tym Azja, Australazja i Afryka Południowa) została przeprowadzona komputerowo zgodnie ze schematem randomizacji przygotowanym przez firmę Amgen.	Za pomocą centralnego systemu komputerowego.
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko		
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko	Badacze oraz pacjenci byli zaślepieni. Członkowie firmy Amgen zajmujący się randomizacją, zarządzaniem próbkami biologicznymi, farmakokinetyką oraz analizą przeciwciał anty EWO, nie posiadali dostępu do otrzymanych wyników znajdujących się w bazie danych badania klinicznego.	–
Zaślepienie oceny efektów	Niskie ryzyko	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób. Osoby analizujące dane były zaślepione względem przydziału do leczenia.	Analiza wyników w zakresie skuteczności klinicznej zgodna z intencją leczenia (ITT). Analiza bezpieczeństwa obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (PP). Otrzymane dane zostały ocenione przez zewnętrzną niezależną Komisję Monitorującą Dane, kontrolującą jednocześnie wpływ badania na bezpieczeństwo pacjentów. Wszystkie zgony oraz składowe I- i II-rzędowych punktów końcowych zostały rozstrzygnięte przez niezależną zewnętrzną Komisję ds. Zdarzeń Klinicznych.

Domena	FOURIER	Komentarz Wnioskodawcy	Komentarz analityków Agencji
Niekompletność Wyników	Niskie ryzyko	–	Spośród 27 564 pacjentów, 27 525 otrzymało min. 1 dawkę leczenia (99,9%). 39 osób nie otrzymało leczenia. Przedwczesne przerwanie leczenia odnotowano średnio u 12,5% pacjentów (5,7% rocznie), w podobnym stopniu w każdym z ramion, wycofanie zgody u 0,7% pacjentów (0,3% rocznie), natomiast utrata z badania (<i>follow-up</i>) dotyczyła ok. 0,1% pacjentów (0,03% rocznie). Podczas trwania badania zmarło 444 pacjentów (3,2%) z grupy badawczej i 426 (3,1%) z grupy kontrolnej.
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko	Ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny. Pomiar pierwszorzędowego punktu końcowego był obiektywny. Definicja i rodzaj analizy punktu końcowego określono w jasny sposób.	Dostępny protokół badania. Wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w protokole badania zostały opublikowane.
Inne czynniki	Nieznane ryzyko	–	Sponsorem badania była firma Amgen, jednak ryzyko błędu jest niewielkie ze względu na zaangażowanie niezależnej, centralnej komisji oceniającej.

Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności badania FOURIER w skali RoB2 przedstawiono w rozdziale 9.4.1.1. AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 72-73 AKL Wnioskodawcy):

- „Nie zidentyfikowano opublikowanych wyników badań odpowiadających bezpośrednio wnioskowanej populacji, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla szerszej populacji tj. populacji ogólnej (ITT), pochodzącej z badania FOURIER. Ponadto, przedstawiono opublikowane dane dla populacji o najbardziej zbliżonej charakterystyce, umożliwiającą zaprezentowanie wyników dla populacji po przebytych zawale serca. Należy podkreślić, że wszystkie przedstawione wyniki wskazują na stałość efektu.”
 - „Dane dla wnioskowanej populacji tj. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytych zawale serca (stanowiących około 81% populacji ogólnej badania FOURIER) dostępne były jedynie dla pierwszorzędowego i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, które jednak ze względu na swój złożony charakter, uwzględniały również wszystkie istotne z punktu widzenia pacjenta, zdarzenia sercowo-naczyniowe.”
 - „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. 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).”
 - „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 ($p=0,26$), co wskazuje na braku wpływu częstości stosowania ezetymibu na wnioskowanie w zakresie skuteczności EWO na podstawie wyników badania FOURIER. 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"⁵ (AWA nr OT.4331.57.2019) – ocena zakończyła się pozytywną rekomendacją, jak również pozytywną decyzją refundacyjną."

- „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, 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.”
- „W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji docelowej, jak również w populacji szerszej (niż ta określona zapisami wnioskowanego programu lekowego), czyli w populacji dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, u których co najmniej 75% pacjentów przebyło zawał mięśnia sercowego.

Komentarz analityków Agencji:

W odpowiedzi na prośbę Agencji przeprowadzono weryfikację wykluczonych z przeglądu badań na rzecz oceny efektywności praktycznej, w wyniku której Wnioskodawca przedstawił skróte podsumowanie 3 badań RWE. Analitycy Agencji uznali za zasadne uwzględnienie 2 badań.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Populacja badania FOURIER odbiega od populacji wnioskowanej pod względem nie tylko zawału, ale również poziomu LDL-C i uprzedniego stosowania ezetymibu (w badaniu tylko nieco ponad 5% pacjentów stosowało wyjściowo EZE), w związku z czym ocena efektywności ewolokumabu we wnioskowanej populacji jest ograniczona. Ponadto, w badaniu dopuszczone było również inne dawkowanie ewolokumabu (420 mg co miesiąc) niż stosowane w ramach programu lekowego – było stosowane u 10% pacjentów w badaniu FOURIER. Co więcej, populacja badania FOURIER odbiega od populacji wnioskowanej również pod względem przebytego zawału serca / występowania innych czynników ryzyka. Populacja wnioskowana obejmuje pacjentów z przebytym zawałem serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, podczas gdy do badania włączano pacjentów z udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową tj. zawał serca, udar niedokrwienny, choroba tętnic obwodowych, ORAZ obecnością co najmniej 1 głównego (m.in. cukrzyca, wiek ≥ 65 lat, MI lub udar niedokrwienny ≤ 6 miesięcy) lub przynajmniej 2 drugorzędnych (m.in. rewaskularyzacja wieńcowa, resztkowa choroba wieńcowa z $\geq 40\%$ zwężeniem w ≥ 2 dużych naczyniach) czynników ryzyka. Co prawda populacja ogólna badania FOURIER obejmowała w 81% pacjentów po zawale serca, natomiast analizy w podgrupach dla pacjentów po zawale serca ogółem, jak również w podgrupach ze względu na czas od wystąpienia zawału oraz liczbę zawałów nie były pierwotnie zaplanowane w ramach analizy statystycznej. Ponadto pacjenci nie byli stratyfikowani pod kątem wyżej wymienionych czynników, związku z czym nieznany jest rozkład czynników zakłócających lub różni się on istotnie pomiędzy podgrupami, co może wpływać na istotnie na wyniki. Powyższe ograniczenia wymagają ostrożności w interpretacji wyników.
- W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono wyników badania FOURIER uwzględnionych w publikacjach Sabatine 2018 oraz Gencer 2020 dla subpopulacji pacjentów po zawale serca z uwzględnieniem czynników (czasu od zawału, liczby zawałów). Analitycy Agencji przeanalizowali ww. wyniki, jednak należy je interpretować z ostrożnością – pacjenci nie byli stratyfikowani pod kątem ww.

⁵ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6359-239-2019-zlc>

czynników, z związku z czym nieznany jest rozkład lub charakterystyka wejściowa pacjentów różni się istotnie w zakresie potencjalnych czynników zakłócających pomiędzy podgrupami.

- W ramach pierwotnej analizy klinicznej nie uwzględniono porównania ewolokumabu z pozostałymi lekami (alirokumab, inkisiran) dostępnymi obecnie w ramach programu lekowego B.101 wg tożsamyh kryteriów. W odpowiedzi na prośbę Agencji przeprowadzono jednak celowany przegląd w celu identyfikacji badań na rzecz porównania efektywności ewolokumabu względem alirokumabu i inkisiranu oraz przedstawiono skrótove podsumowanie badań, które wymagały uzupełniania przez analityków Agencji.
- Nie zidentyfikowano badań, które uwzględniają ocenę jakości życia, w związku z czym nieznany jest wpływ leczenia ewolokumabem na jakość życia pacjentów.
- Długoterminowe wyniki – wszyscy pacjenci otrzymywali EWO+SoC, brak możliwości wnioskowania nt. przewagi nad PLB+SoC w długim horyzoncie czasowym.
- Na podstawie przedstawionego w AKL materiału dowodowego nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków w zakresie skuteczności EWO u pacjentów z nietolerancją statyn.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W ramach analizy Wnioskodawcy nie przeprowadzono syntezy wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

EWO+SoC vs PLB+SoC

Poniżej przedstawiono wyniki z badania FOURIER dotyczące skuteczności ewolokumabu względem placebo (w obu grupach stosowano SoC w postaci statyn±ezetymib), jak również z otwartej fazy przedłużonej FOURIER-OLE, w której wszyscy pacjenci stosowali EWO+SoC. Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 13 oraz Tabela 14.

Uwzględniono wyniki badania FOURIER z publikacji Sabatine 2017 i Bonca 2018 oraz fazy przedłużonej FOURIER-OLE z publikacji O'Donoghue 2022 oraz Gaba 2023, które zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy. Ponadto, ze względu na wnioskowaną populację, zdefiniowaną zapisami uzgodnionego programu lekowego (zmiana dotychczasowych kryteriów włączenia programu lekowego B.101), uwzględniono również wyniki z publikacji źródłowych (brak przedstawionych wyników w AKL Wnioskodawcy), odnoszących się do subpopulacji pacjentów po przebytych zawałach z badania FOURIER w zależności od:

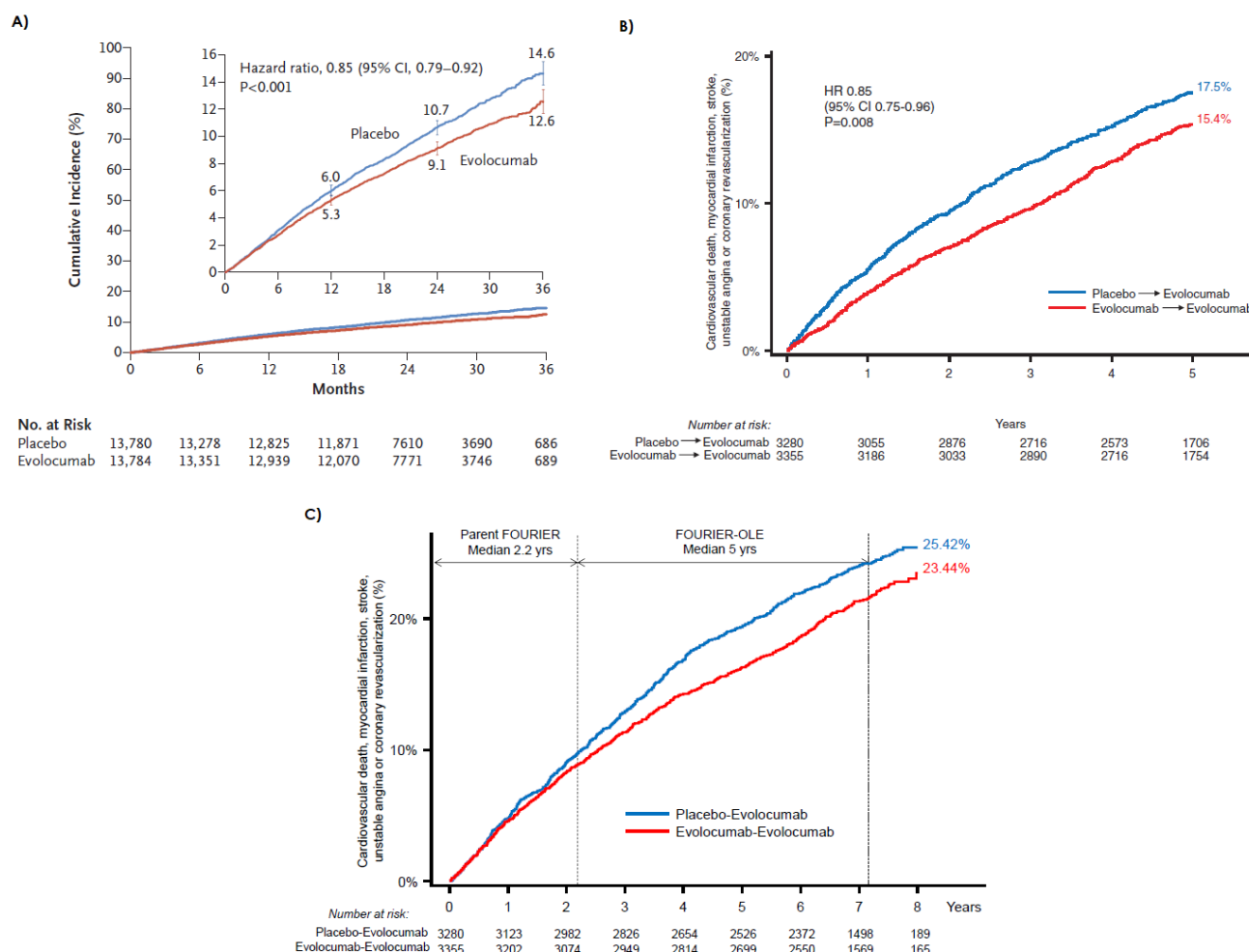
- czasu od wystąpienia i ilości zawałów (MI: < 2 i ≥ 2 lat, 1 vs ≥ 2 MI w historii choroby) – Sabatine 2018;
- czasu od wystąpienia zawału serca (MI: < 1 i ≥ 1 roku) – Gencer 2020.

Odstąpiono od analizy wyników badania FOURIER przedstawionych w publikacji Wiviott 2020, prezentującej wyniki dla subpopulacji pacjentów ze względu na typ zawału (STEMI i NSTEMI oraz MI typu 1, 2, 3, 4, 5), gdyż nie są to subpopulacje będące przedmiotem zainteresowania w odniesieniu do zapisów programu lekowego.

Zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (I-rzędowy, złożony p.k.)

Wyniki z fazy głównej badania FOURIER (mediana okresu obserwacji: 2,2 lata) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść EWO+SoC względem PLB+SoC (HR=0,85; 95% CI: 0,79; 0,92) w zakresie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej w populacji ogólnej badania (analiza ITT), w której u ok. 81% pacjentów wystąpił zawał mięśnia sercowego.

Wyniki otwartej fazy przedłużonej FOURIER-OLE, również wskazują na istotne statystycznie różnice w grupie EWO+SoC→EWO+SoC względem PLB+SoC→EWO+SoC, pomimo iż wszyscy pacjenci pierwotnie przypisani do grup EWO+SoC i PLB+SoC stosowali EWO+SoC.

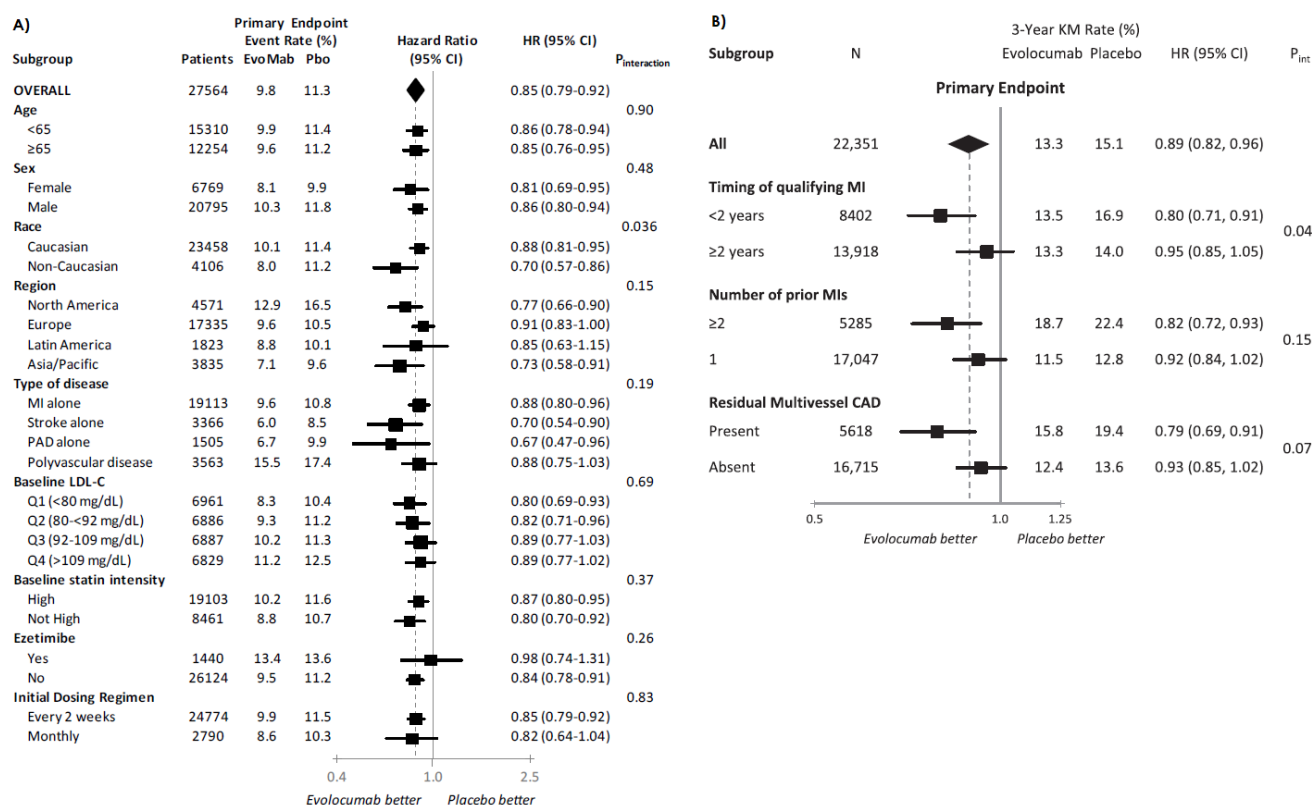


Wykres 1. Hazard względny dla I-rzędowego, złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udar lub rewaskularyzacja wieńcowa dla A) EWO+SoC vs PLB+SoC z fazy głównej badania FOURIER (mediana okresu obserwacji: 2,2 roku); B) EWO+SoC→EWO+SoC vs PLB+SoC→EWO+SoC z fazy przedłużonej FOURIER-OLE (mediana okresu obserwacji: 5 lat); C) EWO+SoC→EWO+SoC vs PLB+SoC→EWO+SoC z fazy głównej FOURIER oraz fazy przedłużonej FOURIER-OLE.

W ramach badania FOURIER przedstawiono również analizę w podgrupach pacjentów dla I-rzędowego p.k., w zależności od różnych czynników wyjściowych (Wykres 2, Tabela 13). Analiza wybranych podgrup, które są związane z wnioskowaną populacją wskazują na:

- istotne statystycznie różnice na korzyść EWO+SoC vs PLB+SoC w podgrupach pacjentów:
 - po zawale serca: 9,6% vs 10,8%; **HR=0,88 (95% CI: 0,80; 0,96)**;
 - po zawale serca ≤1 roku: 13,5% vs 17,2%; **HR=0,81 (95% CI: 0,70; 0,93)**;
 - po zawale serca <2 lat: 13,5% vs 16,9%; **HR=0,80 (95% CI: 0,71; 0,91)**;
 - z ≥2 wcześniejszymi zawałami serca: 18,7% vs 22,4%; **HR=0,82 (95% CI: 0,72; 0,93)**;
 - stosującej dawkowanie EWO co 2 tygodnie: 9,9% vs 11,5%; **HR=0,85 (95% CI: 0,79; 0,92)**;
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EWO+SoC i PLB+SoC w podgrupie:
 - po zawale serca >1 roku: 13,3% vs 14,4%; HR= 0,92 (95% CI: 0,84; 1,01);
 - po zawale serca ≥2 lat: 13,3% vs 14,0%; HR=0,95 (95%CI: 0,85; 1,05);
 - z 1 wcześniejszym zawałem serca: 11,5% vs 12,8%; HR=0,92 (95% CI: 0,84; 1,02);
 - stosującej ezetymib: 13,4% vs 13,6%; HR= 0,98 (95% CI: 0,74; 1,31).

Powyższe wyniki należy interpretować z ostrożnością, gdyż analiza statystyczna nie została zaprojektowana pod kątem analizy wyników w przedstawionych podgrupach; ponadto pacjenci nie byli stratyfikowani pod kątem ww. czynników, z związku z czym nieznany jest rozkład czynników zakłócających lub różni się on istotnie w zakresie pomiędzy podgrupami. Należy równocześnie zaznaczyć, że test interakcji przeprowadzony dla pierwszorzędnego punktu końcowego nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów: stosujących i nie stosujących ezetimibu ($p_{\text{int}}=0,26$), stosujących ewolokumab co 2 tyg. oraz co miesiąc ($p_{\text{int}}=0,83$), z różnym typem wyjściowej choroby sercowo-naczyniowej ($p_{\text{int}}=0,19$), z ≥ 2 i 1 wcześniejszym zawałem serca ($p_{\text{int}}=0,15$) oraz z czasem ≤ 1 oraz >1 roku od wystąpienia zawału ($p_{\text{int}}=0,13$). Natomiast test interakcji wykazał istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów z czasem <2 oraz ≥ 2 lat od wystąpienia zawału ($p_{\text{int}}=0,04$), co może wskazywać na wpływ tej zmiennej na skuteczność leczenia ewolokumabem w porównaniu do placebo.

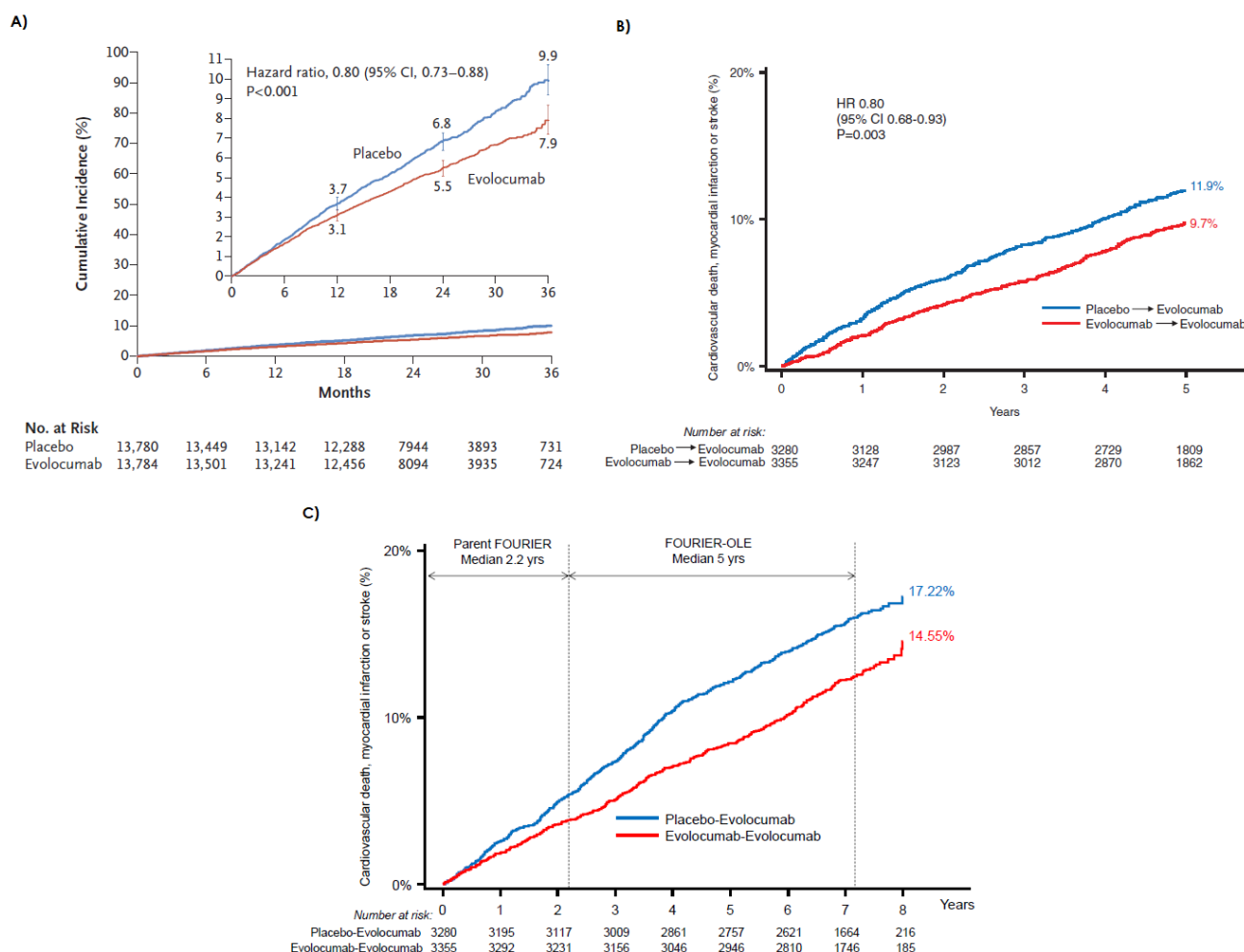


Wykres 2. Wykres typu forest plot dla I-rzędowego uwzględniający wyniki dla wybranych podgrup pacjentów A) z populacji ogólnej badania FOURIER (Sabatine 2017), B) z populacji pacjentów po zawale serca z badania FOURIER (Sabatine 2018).

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru (kluczowy II-rzędowy, złożony p.k.)

Wyniki z fazy głównej badania FOURIER (mediana okresu obserwacji: 2,2 lata) wskazują na istotne statystyczną różnicę na korzyść EWO+SoC względem PLB+SoC (HR=0,80; 95% CI: 0,73; 0,88) w zakresie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI lub udaru w populacji ogólnej badania (analiza ITT), w której u ok. 81% pacjentów wystąpił zawał mięśnia sercowego.

Wyniki otwartej fazy przedłużonej FOURIER-OLE, również wskazują na istotne statystycznie różnice w grupie EWO+SoC→EWO+SoC względem PLB+SoC→EWO+SoC, pomimo iż wszyscy pacjenci pierwotnie przypisani do grup EWO+SoC i PLB+SoC stosowali EWO+SoC.



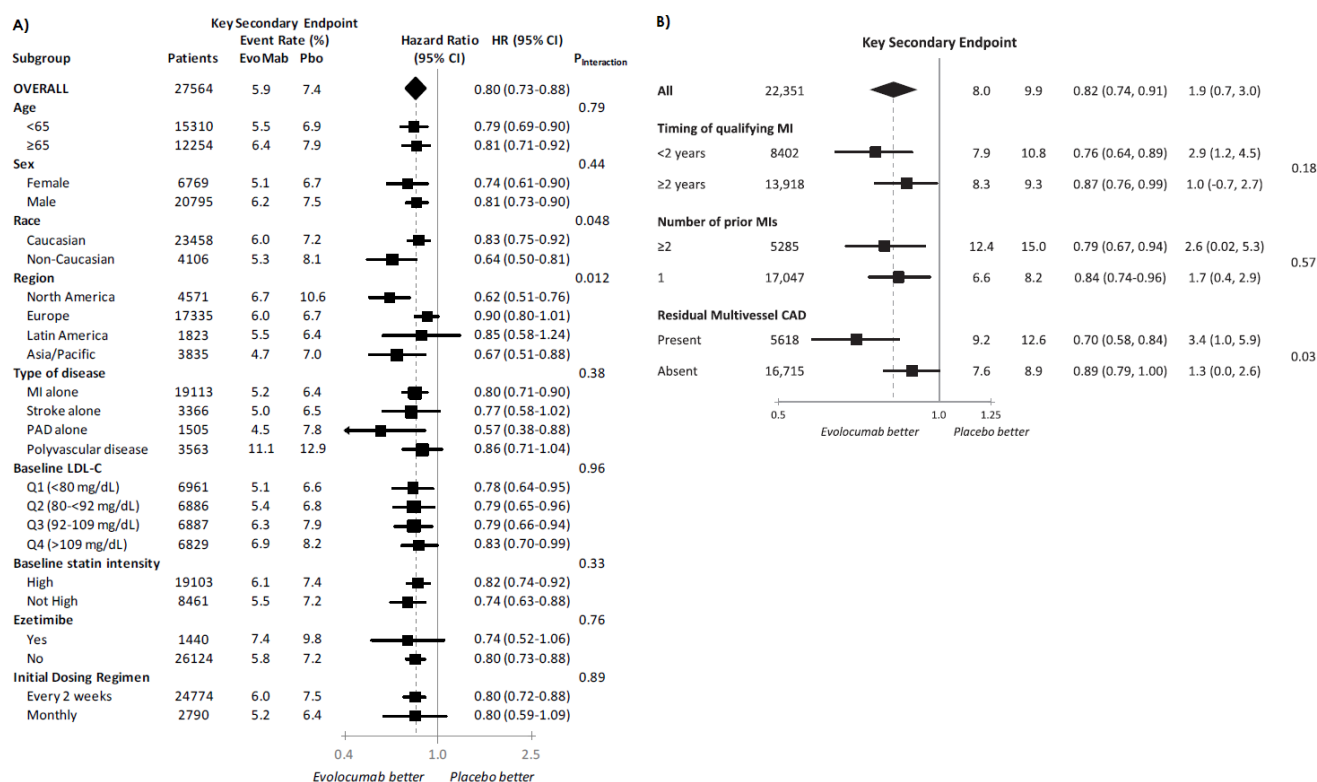
Wykres 3. Hazard względny dla kluczowego II-rzędowego, złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, udaru dla A) EWO+SoC vs PLB+SoC z fazy głównej badania FOURIER (mediana okresu obserwacji: 2,2 roku); B) EWO+SoC→EWO+SoC vs PLB+SoC→EWO+SoC z fazy przedłużonej FOURIER-OLE (mediana okresu obserwacji: 5 lat); C) EWO+SoC→EWO+SoC vs PLB+SoC→EWO+SoC z fazy głównej FOURIER oraz fazy przedłużonej FOURIER-OLE.

W ramach badania FOURIER przedstawiono również analizę w podgrupach pacjentów dla kluczowego II-rzędowego p.k. w zależności od różnych czynników wyjściowych (Wykres 4). Analiza wybranych podgrup, które są związane z wnioskowaną populacją wskazują na:

- istotne statystycznie różnice na korzyść EWO+SoC vs PLB+SoC w podgrupach:
 - po zawale serca („MI alone”): 5,2 vs 6,4%; **HR= 0,80 (95% CI: 0,71; 0,90)**;
 - po zawale serca ≤1 roku: 7,7% vs 10,9%; **HR=0,75 (95% CI: 0,62; 0,91)**;
 - po zawale serca >1 roku: 8,2% vs 9,5%; **HR=0,85 (95% CI: 0,76; 0,96)**;
 - po zawale serca <2 lat: 7,9% vs 10,8%; **HR=0,76 (95% CI: 0,64; 0,89)**;
 - po zawale serca ≥2 lat: 8,3% vs 9,3%; **HR=0,87 (95% CI: 0,76; 0,99)**;
 - z ≥2 wcześniejszymi zawałami serca: 12,4% vs 15%; **HR=0,79 (0,67; 0,94)**;
 - z 1 wcześniejszym zawałem serca: 6,6% vs 8,2%; **HR=0,84 (0,74; 0,96)**;
 - stosującej dawkowanie EWO co 2 tygodnie: 6,0% vs 7,5%; **HR=0,80 (95% CI: 0,72; 0,88)**;
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EWO+SoC i PLB+SoC w podgrupie:
 - stosującej ezetymib: 7,4% vs 9,8%; **HR= 0,74 (95% CI: 0,52; 1,06)**.

Powyższe wyniki należy interpretować z ostrożnością, gdyż analiza statystyczna nie została zaprojektowana pod kątem analizy wyników w przedstawionych podgrupach; ponadto pacjenci nie byli stratyfikowani pod kątem ww.

czynników, w związku z czym nieznany jest rozkład czynników zakłócających lub różni się on istotnie pomiędzy podgrupami. Należy również zaznaczyć, że test interakcji przeprowadzony dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów: stosujących i nie stosujących ezetimibu ($p_{\text{int}}=0,76$), stosujących ewolokumab co 2 tyg. oraz co miesiąc ($p_{\text{int}}=0,89$), z różnym typem wejściowej choroby sercowo-naczyniowej ($p_{\text{int}}=0,38$), z ≥ 2 i 1 wcześniejszym zawałem serca ($p_{\text{int}}=0,57$) oraz z czasem ≤ 1 oraz >1 roku od wystąpienia zawału ($p_{\text{int}}=0,24$), z czasem <2 oraz ≥ 2 lat od wystąpienia zawału ($p_{\text{int}}=0,18$).



Wykres 4. Wykres typu forest plot dla kluczowego II-rzędowego uwzględniający wyniki dla wybranych podgrup pacjentów A) z populacji ogólnej badania FOURIER (Sabatine 2017), B) z populacji pacjentów po zawale serca z badania FOURIER (Sabatine 2018).

Zgon

Analiza wyników badania FOURIER (mediana okresu obserwacji 2,2 roku) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów leczonych EWO+SoC oraz PLB+SoC w zakresie punktów końcowych związanych ze zgonem tj.:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (ogółem), w tym zgon z powodu ALIgo zawału serca, zgon z powodu udaru oraz zgon z innych przyczyn sercowo-naczyniowych (inne niż zawał i udar);
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Analiza w zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (ogółem) dla podgrup pacjentów po zawale serca ≤ 1 roku oraz >1 roku również nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami EWO+SoC oraz PLB+SoC.

Natomiast długoterminowe wyniki z otwartej fazy przedłużonej FOURIER-OLE (mediana okresu obserwacji 5 lat) wskazują na istotne statystycznie różnice w zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (**HR=0,77; 95% CI: 0,60; 0,99; p=0,04**) na korzyść grupy EWO+SoC→EWO+SoC względem PLB+SoC→EWO+SoC, pomimo iż w obu grupach wszyscy pacjenci w fazie przedłużonej stosowali EWO+SoC, a w fazie głównej badania nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących zróżnicowane terapie (EWO+SoC i PLB+SoC). Nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Zawał mięśnia sercowego

Wyniki badania FOURIER (mediana okresu obserwacji 2,2 roku) wskazują na istotną statystycznie korzyść wynikającą z zastosowania ewolokumabu względem placebo w zakresie występowania zawału serca (**HR=0,73;**

95% CI: 0,65; 0,82; p<0,001). Korzyść ta została również potwierdzona w ramach analizy w podgrupach ze względu na czas od wystąpienia poprzedniego zawału (≤ 1 roku, >1 roku).

Wyniki dla populacji ogólnej z otwartej fazy przedłużonej FOURIER-OLE (mediana okresu obserwacji 5 lat), również wskazują na znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami EWO+SoC→EWO+SoC względem PLB+SoC→EWO+SoC, na korzyść pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do grupy EWO+SoC (**HR=0,75; 95% CI: 0,60; 0,93; p=0,007**), pomimo iż wszyscy pacjenci z obu grup badanych w fazie przedłużonej stosowali EWO+SoC.

Udar

Analiza wyników z badania FOURIER wykazała istotną statystycznie korzyść w grupie stosującej ewolokumab względem grupy placebo w populacji ogólnej badania w zakresie: wystąpienia udaru (**HR=0,79; 95% CI: 0,66; 0,95; p=0,01**), w tym udaru niedokrwinnego (**HR=0,75; 95% CI: 0,62; 0,92**), jak również złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie udaru niedokrwinnego lub przejściowego ataku niedokrwinnego (**HR=0,77; 95% CI: 0,65; 0,92; p=0,003**).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie wystąpienia udaru krwotocznego oraz udaru nieokreślonego („unknown”).

Analiza wyników subpopulacji pacjentów ze względu na czas od wystąpienia poprzedniego zawału (≤ 1 roku, >1 roku) nie potwierdziła różnic (brak IS) w zakresie występowania udaru pomiędzy badanymi grupami.

Wyniki długoterminowe z otwartej fazy przedłużonej FOURIER-OLE, w której wszyscy pacjenci przyjmowali ewolokumab, nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do grupy EWO+SoC oraz PLB+SoC.

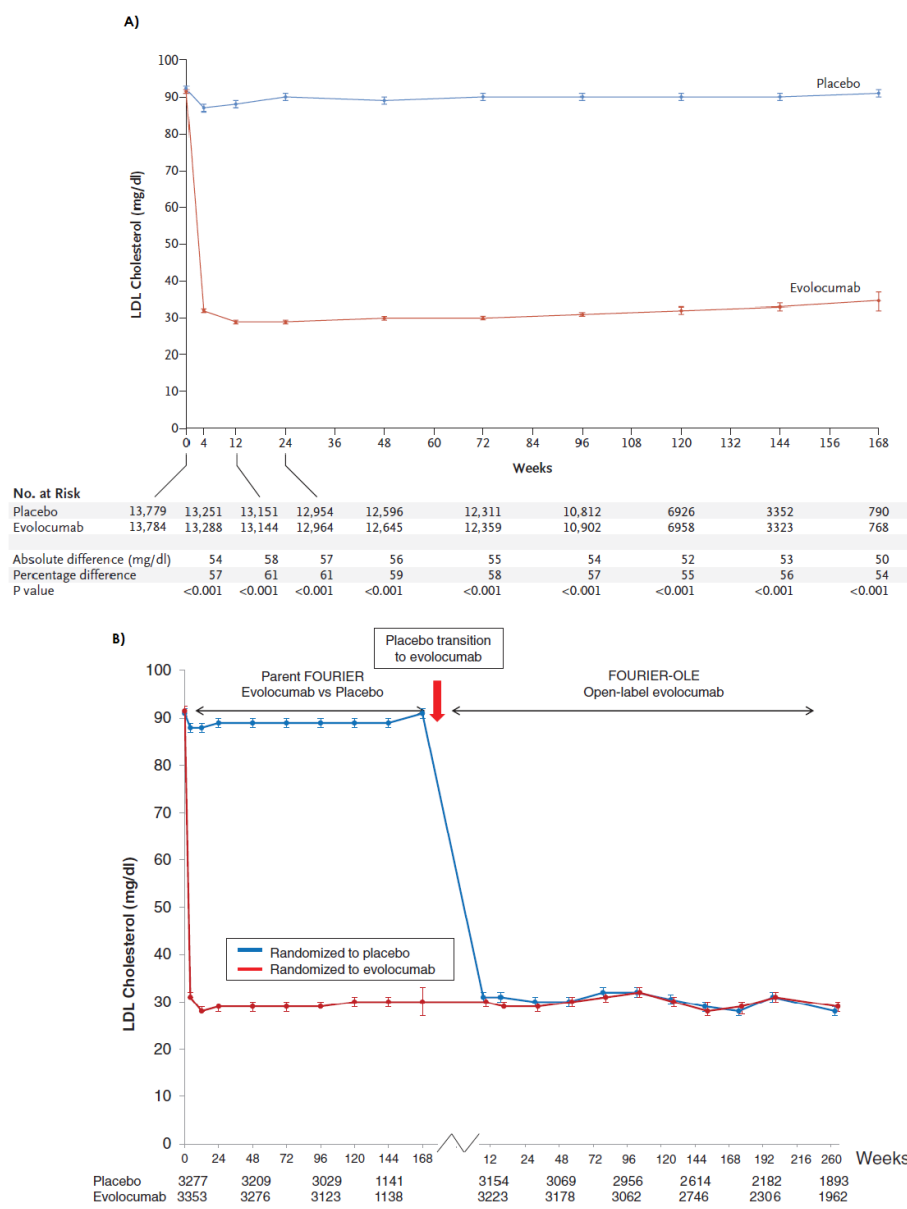
Rewaskularyzacja wieńcowa

Wyniki badania FOURIER, przy medianie okresu obserwacji 2,2 roku, wskazują na istotne statystycznie różnice w zakresie rewaskularyzacji wieńcowej pomiędzy grupami EWO+SoC i PLB+SoC, na korzyść ewolokumab, zarówno w populacji ogólnej (**HR=0,78; 95% CI: 0,71; 0,86; p<0,001**), jak również w populacji pacjentów po zawale serca, bez względu na czas od wystąpienia zawału (**≤ 1 roku: HR=0,74; 95% CI: 0,62; 0,89; p=0,001; >1 roku: HR=0,84; 95% CI: 0,75; 0,95; p=0,006**).

Analiza wyników z otwartej fazy przedłużonej FOURIER-OLE (mediana okresu obserwacji 5 lat) dla populacji ogólnej badania, wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy EWO+SoC→EWO+SoC oraz PLB+SoC→EWO+SoC.

Zmiana stężenia LDL-C

Wyniki badania FOURIER wykazały istotną statystycznie redukcję stężenia LDL-C w grupie leczonej ewolokumabem w porównaniu do placebo z poziomu wyjściowego 92 mg/dl do 30 mg/dl w grupie EWO+SoC w 48 tygodniu badania. Co istotne, redukcja stężenia LDL-C była znamienna w całym okresie obserwacji fazy głównej badania FOURIER (od 58% w 12 tyg. do 50% w 168 tyg.; p<0,001), jak również w fazie przedłużonej badania FOURIER-OLE, gdzie po zmianie leczenia na EWO+SoC u wszystkich pacjentów, zaobserwowano istotną statystycznie redukcję stężenia LDL-C (od 58,4% w 12 tyg. do 57% w 260 tyg.; p<0,001). Powyższe wyniki sugerują, że leczenie ewolokumabem prowadzi do stałego w dłuższym czasie zmniejszenia stężenia LDL-C (mediana okresu obserwacji: 2,2 roku w FOURIER; 5 lat w FOURIER-OLE).



Wykres 5. Zmiana stężenia LDL-C w czasie A) z fazy głównej badania FOURIER, B) z fazy przedłużonej FOURIER-OLE.

Wyniki badania FOURIER z 48-tygodniowego okresu obserwacji wskazały, że 87% pacjentów z ramienia EWO i 18% pacjentów z ramienia PLB osiągnęło stężenie LDL-C ≤ 70 mg/dl, 67% pacjentów z ramienia EWO i 0,5% pacjentów z ramienia PLB osiągnęło stężenie LDL-C ≤ 40 mg/dl, natomiast stężenie LDL-C ≤ 25 mg/dl osiągnęło 42% pacjentów z ramienia EWO i < 0,1% pacjentów z ramienia PLB (wszystkie wskazane różnice EWO vs PLB są istotne statystycznie – $p < 0,001$).

W 12. tygodniu otwartej fazy przedłużonej (FOURIER OLE) wyniki stężenia LDL-C wykazały, że spośród wszystkich pacjentów leczonych EWO+SoC: 87,3% pacjentów osiągnęło stężenie < 70 mg/dl, 80,3% pacjentów – < 55 mg/dl; 63,2% pacjentów – < 40 mg/dl oraz 26,6% pacjentów – < 20 mg/dl.

Długoterminowe wyniki z fazy przedłużonej FOURIER-OLE (Gaba 2023; mediana okresu obserwacji 4,8 roku) wykazały, że poszczególne zakresy stężenia LDL-C odnotowano u: LDL-C < 20 mg/dl – 1 604 pacjentów (24%); LDL-C od 20 mg/dl do < 40 mg/dl – 2 627 pacjentów (40%); LDL-C od 40 mg/dl do < 55 mg/dl – 1 031 pacjentów (16%); LDL-C od 55 mg/dl do < 70 mg/dl – 486 pacjentów (7%); LDL-C ≥ 70 mg/dl – 811 pacjentów (12%).

Dodatkowo, potwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy wystąpieniem głównego punktu końcowego a stężeniem cholesterolu LDL-C, jak również kluczowego drugorzędowego punktu końcowego a stężeniem cholesterolu LDL-C – dodatnia zależność (szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL Wnioskodawcy 4.1.1., 4.2.1).

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności EWO+SoC vs PLB+SoC

Punkt końcowy	Badanie / faza badania	Mediana OB (lata)	Populacja	n/N (%)				HR (95% CI)	p
				EWO+SoC	PLB+SoC	EWO+SoC→ EWO+SoC	PLB+SoC→ EWO+SoC		
Zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (I-rz. p.k.)	FOURIER (Sabatine 2017)	2,2	ogółem (ITT)	1344/13784 (9,8)	1563/13780 (11,3)	-	-	0,85 (0,79; 0,92)	<0,001
			po MI	bd (9,6)	bd (10,8)	-	-	0,88 (0,80; 0,96)	-
			leczenie z EZE	bd (13,4)	bd (13,6)	-	-	0,98 (0,74; 1,31)	-
			leczenie bez EZE	bd (9,5)	bd (11,2)	-	-	0,84 (0,78; 0,91)	-
			EWO co 2 tyg.	bd (9,9)	bd (11,5)	-	-	0,85 (0,79; 0,92)	-
			EWO co 1 mies.	bd (8,6)	bd (10,3)	-	-	0,82 (0,64; 1,04)	-
	FOURIER (Sabatine 2018)	3*	po MI	bd (13,3)	bd (15,1)	-	-	0,89 (0,82; 0,96)	-
			po MI <2 lat	bd (13,5)	bd (16,9)	-	-	0,80 (0,71; 0,91)	-
			po MI ≥2 lat	bd (13,3)	bd (14,0)	-	-	0,95 (0,85; 1,05)	-
			po ≥2 MI	bd (18,7)	bd (22,4)	-	-	0,82 (0,72; 0,93)	-
			po 1 MI	bd (11,5)	bd (12,8)	-	-	0,92 (0,84; 1,02)	-
	FOURIER (Gencer 2020)	3*	po MI ≤1 roku	323/bd (13,5)	408/bd (17,2)	-	-	0,81 (0,70; 0,93)	0,004
			po MI >1 roku	851/bd (13,3)	921/bd (14,4)	-	-	0,92 (0,84; 1,01)	0,13
	FOURIER-OLE (O'Donoghue 2022)	5	ogółem	-	-	490/3355 (14,6)	551/3280 (16,8)	0,85 (0,75; 0,96)	0,008
Zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI lub udaru (kluczowy II-rz. p.k.)	FOURIER (Sabatine 2017)	2,2	ogółem (ITT)	816/13784 (5,9)	1013/13780 (7,4)	-	-	0,80 (0,73; 0,88)	<0,001
			po MI	bd (5,2)	bd (6,4)	-	-	0,80 (0,71; 0,90)	-
			leczenie z EZE	bd (7,4)	bd (9,8)	-	-	0,74 (0,52; 1,06)	-
			leczenie bez EZE	bd (5,8)	bd (7,2)	-	-	0,80 (0,73; 0,88)	-
			EWO co 2 tyg.	bd (6,0)	bd (7,5)	-	-	0,80 (0,72; 0,88)	-
			EWO co 1 mies.	bd (5,2)	bd (6,4)	-	-	0,80 (0,59; 1,09)	-
	FOURIER (Sabatine 2018)	3*	po MI	bd (8,0)	bd (9,9)	-	-	0,82 (0,74; 0,91)	-
			po MI <2 lat	bd (7,9)	bd (10,8)	-	-	0,76 (0,64; 0,89)	-
			po MI ≥2 lat	bd (8,3)	bd (9,3)	-	-	0,87 (0,76; 0,99)	-
			po ≥2 MI	bd (12,4)	bd (15,0)	-	-	0,79 (0,67; 0,94)	-
			po 1 MI	bd (6,6)	bd (8,2)	-	-	0,84 (0,74; 0,96)	-
	FOURIER (Gencer 2020)	3*	po MI ≤1 roku	182/bd (7,7)	248/bd (10,9)	-	-	0,75 (0,62; 0,91)	0,003
			po MI >1 roku	502/bd (8,2)	584/bd (9,5)	-	-	0,85 (0,76; 0,96)	0,009
	FOURIER-OLE	5	ogółem	-	-	309/3355 (9,2)	374/3280 (11,4)	0,80 (0,68; 0,93)	0,003

Punkt końcowy		Badanie / faza badania	Mediana OB (lata)	Populacja	n/N (%)				HR (95% CI)	p
					EWO+SoC	PLB+SoC	EWO+SoC→ EWO+SoC	PLB+SoC→ EWO+SoC		
		(O'Donoghue 2022)								
Zgon z przyczyn CV	ogółem	FOURIER (Sabatine 2017)	2,2	ogółem (ITT)^	251/13784 (1,8)	240/13780 (1,7)	-	-	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
		FOURIER (Gencer 2020)	3*	po MI ≤1 roku	50/bd (2,3)	52/bd (2,5)	-	-	1,00 (0,68; 1,47)	0,99
				po MI >1 roku	156/bd (2,5)	136/bd (2,2)	-	-	1,15 (0,91; 1,44)	0,24
		FOURIER-OLE (O'Donoghue 2022)	5	ogółem	-	-	107/3355 (3,2)	138/3280 (4,2)	0,77 (0,60; 0,99)	0,04
	z powodu ostrego MI	FOURIER (Sabatine 2017)	2,2	ogółem (ITT)^	25/13784 (0,18)	30/13780 (0,22)	-	-	0,84 (0,49; 1,42)	-
	z powodu udaru	FOURIER (Sabatine 2017)		ogółem (ITT)^	31/13784 (0,22)	33/13780 (0,24)	-	-	0,94 (0,58; 1,54)	-
	z powodu innych przyczyn CV	FOURIER (Sabatine 2017)		ogółem (ITT)^	195/13784 (1,4)	177/13780 (1,3)	-	-	1,10 (0,90; 1,35)	-
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny		FOURIER (Sabatine 2017)	2,2	ogółem (ITT)^	444/13784 (3,2)	426/13780 (3,1)	-	-	1,04 (0,91; 1,19)	0,54
		FOURIER-OLE (O'Donoghue 2022)	5	ogółem	-	-	338/3355 (10,1)	344/3280 (10,5)	0,97 (0,83; 1,13)	0,68
MI		FOURIER (Sabatine 2017)	2,2	ogółem (ITT)^	468/13784 (3,4)	639/13780 (4,6)	-	-	0,73 (0,65; 0,82)	<0,001
		FOURIER (Gencer 2020)	3*	po MI ≤1 roku	127/bd (5,2)	191/bd (8,0)	-	-	0,67 (0,54; 0,84)	<0,001
				po MI >1 roku	296/bd (4,8)	379/bd (6,4)	-	-	0,78 (0,67; 0,91)	0,001
		FOURIER-OLE (O'Donoghue 2022)	5	ogółem	-	-	151/3355 (4,5)	194/3280 (5,9)	0,75 (0,60; 0,93)	0,007
Udar	ogółem	FOURIER (Sabatine 2017)	2,2	ogółem (ITT)^	207/13784 (1,5)	262/13780 (1,9)	-	-	0,79 (0,66; 0,95)	0,01
		FOURIER (Gencer 2020)	3*	po MI ≤1 roku	30/bd (1,3)	38/bd (1,9)	-	-	0,81 (0,50; 1,31)	0,39
				po MI >1 roku	110/bd (2,0)	137/bd (2,2)	-	-	0,80 (0,62; 1,03)	0,081
		FOURIER-OLE (O'Donoghue 2022)	5	ogółem	-	-	102/3355 (3,0)	94/3280 (2,9)	1,05 (0,80; 1,39)	0,72
	niedokrwienny	FOURIER (Sabatine 2017)	2,2	ogółem (ITT)^	171/13784 (1,2)	226/13780 (1,6)	-	-	0,75 (0,62; 0,92)	-
	krwotoczny	FOURIER (Sabatine 2017)			29/13784 (0,21)	25/13780 (0,18)	-	-	1,16 (0,68; 1,98)	-

Punkt końcowy	Badanie / faza badania	Mediana OB (lata)	Populacja	n/N (%)				HR (95% CI)	p
				EWO+SoC	PLB+SoC	EWO+SoC→ EWO+SoC	PLB+SoC→ EWO+SoC		
nieokreślony (ang. <i>unknown</i>)	FOURIER (Sabatine 2017)			13/13784 (0,09)	14/13780 (0,10)	-	-	0,93 (0,44; 1,97)	-
Udar niedokrwienny lub przejściowy atak niedokrwienny (TIA)	FOURIER (Sabatine 2017)	2,2	Ogółem (ITT)^	229/13784 (1,7)	295/13780 (2,1)	-	-	0,77 (0,65; 0,92)	0,003
Rewaskularyzacja wieńcowa ogółem	FOURIER (Sabatine 2017)	2,2	Ogółem (ITT)^	759/13784 (5,5)	965/13780 (7,0)	-	-	0,78 (0,71; 0,86)	<0,001
	FOURIER (Gencer 2020)	3*	po MI ≤1 roku	206/bd (8,8)	283/bd (12,1)	-	-	0,74 (0,62; 0,89)	0,001
			po MI >1 roku	489/bd (7,5)	577/bd (9,1)	-	-	0,84 (0,75; 0,95)	0,006
	FOURIER-OLE (O'Donoghue 2022)	5	ogółem	-	-	280/3355 (8,3)	313/3280 (9,5)	0,85 (0,73; 1,00)	0,052
Poważne zdarzenia dotyczące kończyn (MALE)	FOURIER (Bonaca 2018)	2,2	Ogółem (ITT)^	37/13784 (0,27)	62/13780 (0,45)	-	-	0,58 (0,38; 0,88)	0,0093

EZE – ezetymib; ITT – analiza zgodnie z intencją leczenia (ang. *intention to treat*); MALE –poważne zdarzenia dotyczące kończyn tj. złożony punkt końcowy obejmujący ostre niedokrwienie kończyn, poważną amputację lub rewaskularyzację obwodową z powodu niedokrwienia.

*Przedstawiono wyniki dla 3-letniej estymacji Kaplana-Meiera.

Tabela 14. Wyniki analizy klinicznej w zakresie redukcji stężenia LDL-C

Punkt końcowy	Badanie / faza badania	OB (tyg.)	Mediana (IQR) [mg/dl]				Różnica średnich zmian (95% CI) [%]	Absolutna różnica średnich zmian (95% CI) [mg/dl]	p
			EWO+SoC (N=13 784)	PLB+SoC (N=13780)	EWO+SoC→EWO+SoC	PLB+SoC→EWO+SoC			
Zmiana stężenia LDL-C (mg/dl)	FOURIER (Sabatine 2017)	-	wartość wyjściowa: 92 (80; 109)	wartość wyjściowa: 92 (80; 109)	-				
		12	bd	bd	-	-	61 (bd) EWO co 2 tyg.: 61,1 (60,5; 61,7) EWO co 1 mies.: 56,9 (55,3; 58,6)	58 (bd)	<0,001
		48	30 (19; 46)	bd			59 (58; 60)	56 (55; 57)	<0,001
		168	bd	bd			54 (bd)	50 (bd)	<0,001
	FOURIER-OLE (O'Donoghue 2022)	12	Wartość wyjściowa FOURIER: 91 (80; 108)		30 (19; 48)		58,4 (57,6; 59,2)	-	<0,001
		260			29 (17; 50)		57,0 (56,1; 58,0)	-	<0,001

EWO vs ALI, EWO vs INC

W piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych Agencja zawarła prośbę o uzupełnienie przez Wnioskodawcę analizy klinicznej o porównanie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji z alirokumabem i inklisiranem. W odpowiedzi Wnioskodawca przeprowadził celowany przegląd literatury w celu identyfikacji najnowszych, najbardziej wiarygodnych dowodów naukowych (przeglądy systematyczne z metaanalizą), analizujących dane łącznie dla wszystkich 3 leków w najbardziej zbliżonej do wnioskowanej populacji chorych.

W ramach przeglądu celowanego zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową Zhang 2025 oraz Burnett 2022. Szczegółowe informacje odnośnie metodyki badań przedstawiono w poniższej tabeli.

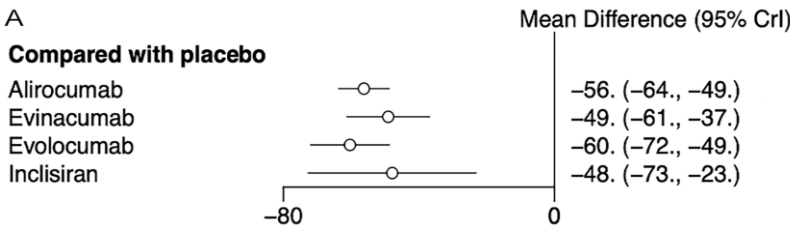
Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badań wtórnych Zhang 2025 oraz Burnett 2022

Badanie	Metodyka	Kryteria Cook'a / skala AMSTAR
Zhang 2025	Cel badania: pośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inklisiranu, alirokumabu, ewolokumabu i ewinakumabu w zakresie obniżania stężenia lipidów Rodzaj badania: przegląd systematyczny, metaanaliza sieciowa Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE, Web of Science, the Cochrane Library Populacja docelowa – kryteria włączenia dla badań pierwotnych: - dorośli pacjenci z hiperlipidemią Oceniane interwencje – kryteria włączenia do badań pierwotnych: - inklisiran, - alirokumab, - ewolokumab, - ewinakumab, w porównaniu z grupą kontrolną. Metodyka włączanych badań pierwotnych: badania z randomizacją Liczba włączonych badań pierwotnych: 21 RCTs (N= 10 835 pacjentów); w tym ocena stężenia LDL-C w 20 RCTs, ocena bezpieczeństwa w 21 RCTs Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia do badań pierwotnych: - LDL-C, - HDL-C, - cholesterol całkowity, - działania niepożądane.	Kryteria Cook'a: 5/5 Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o niskiej wiarygodności
Burnett 2022	Cel badania: Ocena skuteczności terapii hipolipemizujących niebędących statynami, tj. inklisiranu, alirokumabu, ewolokumabu, kwasu bempediowego, ezetymibu u pacjentów z hipercholesterolemią i/lub zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym Rodzaj badania: Przegląd systematyczny, metaanaliza sieciowa Przeszukane bazy: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, rejestry badań klinicznych Populacja docelowa – kryteria włączenia: Dorośli pacjenci z HeFH, hipercholesterolemią nierodzinna / dyslipidemią mieszaną, z ASCVD i/lub z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C* przy terapii maks. tolerowaną dawkę statyn * dla populacji ogólnej LDL-C <100 mg/dL, dla prewencji wtórnej <70 mg/dL Przeprowadzono analizę wyników odrębnie dla 2 populacji pacjentów, tj. - Base case: pacjenci z ASCVD i/lub wysokim ryzykiem CV stosujący maksymalne tolerowane dawki statyn "All-Comers": wszyscy pacjenci z hipercholesterolemią, w tym z ASCVD i HeFH i/lub z wysokim ryzykiem CV stosujący maksymalne tolerowane dawki statyn Oceniane interwencje – kryteria włączenia: - alirokumab (75 mg co 2 tyg., podskórnie (z możliwością zwiększenia dawki do 150 mg co 2 tyg.) lub 150 mg co 2 tyg., podskórnie) - kwas bempediowy (180 mg raz na dobę, doustnie) - ewolokumab (140 mg co 2 tyg., podskórnie) - ezetymib (10 mg raz na dobę, doustnie) - inklisiran (284 mg w dniu 1, 90, 270 i 450), porównywane względem siebie lub względem placebo.	Kryteria Cook'a: 5/5 Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o niskiej wiarygodności

Badanie	Metodyka	Kryteria Cook'a / skala AMSTAR
	Metodyka włączanych badań pierwotnych: badania z randomizacją Liczba włączonych badań pierwotnych: 31 RCTs włączonych do przeglądu, 23 RCTs uwzględnione w metaanalizie sieciowej Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia: Procentowa zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej po 24 tyg. (lub po 12 tyg., jeśli brak danych po 24 tyg.)	

Badanie Zhang 2025 – wyniki

Zgodnie z wynikami badania Zhang 2025, ewolokumab, inklisiran oraz alirokumab wykazały skuteczność w zakresie redukcji stężenia LDL-C – istotne statystycznie różnice względem placebo. Największą korzyść z terapii (redukcja LDL-C na poziomie 87%) obserwowano wśród pacjentów leczonych ewolokumabem, niemniej jednak nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ww. lekami. Wyniki w zakresie zmiany stężenia LDL-C przedstawiono na wykresie i w tabeli poniżej.



Wykres 6. Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej – zmiana stężenia LDL-C

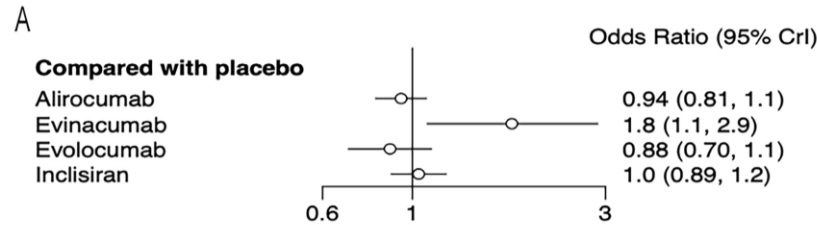
Źródło: Zhang 2025

Tabela 16. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w zakresie redukcji stężenia LDL-C

MD 95%CI				
Alirocumab				
-7,16 (-21,47; 7,02)	Ewinakumab			
4,11 (-9,12; 17,37)	11,31 (-5,62; 28,09)	Ewolokumab		
-8,37 (-34,21; 17,63)	-1,19 (-28,68; 26,53)	-12,51 (-39,81; 14,91)	Inklisiran	
-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 (ang. mean difference) – różnica średnich zmian stężenia LDL-C

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami leczonymi alirokumabem, ewolokumabem oraz inklisiranem a pacjentami otrzymującymi placebo. Nie wykazano również znamienności statystycznej różnic dla porównania ewolokumabu z inklisiranem i alirokumabem. Wyniki przedstawiono na wykresie i w tabeli poniżej.



Wykres 7. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (AEs)

Źródło: Zhang 2025

Tabela 17. Wyniki metaanalizy sieciowej – bezpieczeństwo (częstość występowania AEs)

OR 95%CI				
Alirokumab				
0,53 (0,32; 0,88)*	Ewinakumab			
1,06 (0,81; 1,4)	2 (1,17; 3,44)*	Ewolokumab		
0,9 (0,73; 1,12)	1,7 (1,02; 2,84)*	0,85 (0,64; 1,13)	Inklisiran	
0,94 (0,81; 1,08)	1,76 (1,09; 2,87)*	0,88 (0,7; 1,11)	1,04 (0,89; 1,21)	Placebo

* means $p < 0,05$; OR (ang. odds ratio) – iloraz szans

Wyniki badania Zhang 2025 należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia badania, m.in. heterogeniczność włączonych badań pierwotnych pod względem populacji badanej (pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, pacjenci z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, pacjenci po ostrym zespole wieńcowym, którzy nie osiągnęli zakładanego celu terapeutycznego w zakresie stężenia LDL), jak również interwencji (w niektórych badaniach pierwotnych brak informacji odnośnie stosowanych statyn i ich dawki zarówno przed jak i w trakcie włączenia terapii PCSK9, brak informacji czy wszyscy pacjenci otrzymywali statyny w maksymalnej tolerowanej dawce).

Badanie Burnett 2022 – wyniki

Wyniki badania Burnett 2022 wskazują na przewagę terapeutyczną ewolokumabu, inklisiranu oraz aliokumabu względem placebo, kwasu bempediowego oraz ezetymibu w zakresie redukcji stężenia LDL-C. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie ww. punktu końcowego pomiędzy ewolokumabem, inklisiranem i aliokumabem. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w zakresie % zmiany stężenia LDL-C (populacja base case)

Placebo	Ezetimibe	Bempedoic Acid	Bempedoic Acid + Ezetimibe	Alirocumab	Evolocumab	Inclisiran
-24.97 [-31.17, -18.6] 100%	9.08 [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 [-1.82, 18.49] 4.9%	
-15.89 [-22.55, -9.29] 100%	-14.52 [-27.54, -1.49] 98.5%	-42.34 [-50.06, -34.48] 100%	-26.18 [-40.28, -12.31] 100%			
-39.51 [-52.17, -26.71] 100%	-33.29 [-39.5, -26.97] 100%	-49.74 [-58.79, -40.76] 100%	-17.98 [-32.92, -2.99] 98.9%			
-58.25 [-62.71, -53.58] 100%	-40.66 [-48.93, -32.68] 100%					
-65.65 [-72.08, -59.37] 100%	-32.48 [-42.62, -22.39] 100%					
-57.49 [-65.34, -49.48] 100%						

Wyniki badania Burnett 2022 należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia badania, m.in. heterogeniczność włączonych badań (pod względem populacji, interwencji oraz okresu obserwacji, różnice w definiowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego), zastosowanie metod przypisywania brakujących danych w ramach włączonych badań (ang. *Mixed-effects model repeated measures*, MMRM oraz *last observation carried forward*, LOCF), generujących dodatkową niepewność wyników.

4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności praktycznej

W ramach analizy skuteczności praktycznej ewolokumabu przedstawiono wyniki dwóch badań obserwacyjnych: Lou 2022 oraz Desai 2021, które zostały uwzględnione przez Wnioskodawcę na etapie uzupełnień wymagań minimalnych.

Oba badania nie uwzględniały populacji całkowicie zgodnej z populacją wnioskowaną, jednak populacje były zbliżone w pewnych elementach, w związku z czym umożliwiają wnioskowanie przy uwzględnieniu niepewności. Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań RWE.

Tabela 19. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych (RWE)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Lou 2022 NCT05184530 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> National Natural Science Foundation of	Typ: jednoośrodkowe badanie obserwacyjne typu RWE; analiza danych z <i>Biobank of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University</i> (okres zbierania danych: styczeń 2016 – grudzień 2020) Prosperity score matching (PSM) – dopasowanie grup terapeutycznych	Pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego Kryteria włączenia: • potwierdzone rozpoznanie ostrego zawału serca przy przyjęciu do szpitala (zgodnie z definicją Amerykańskiego Kolegium Kardiologii)	• krótkoterminowa ocena profilu lipidowego (analiza z uwzględnieniem PSM) • śmiertelność wewnątrzszpitalna

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																				
<i>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</i> <u>Kraj:</u> Chiny <u>Cel:</u> krótkoterminowa ocena profilu lipidowego	pod względem wieku, płci, ciśnienia krwi oraz profilu lipidowego Okres obserwacji: 3 miesiące Interwencje: 1) statyny 2) statyny + ezetynib 3) statyny + ewolokumab 4) statyny + ezetynib + ewolokumab Ewolokumab (EWO): 140 mg co 2 tygodnie, wstrzyknięcie podskórne Statyny: 20 mg atorwastatyny lub 10 mg rosuwastatyny na dobę Ezetymib (EZE): 10 mg na dobę Wybór terapii uzależniony od wstępnej oceny ryzyka miażdżycy. Liczba pacjentów: N=5 802 (statyny) N=801 (statyny + EZE) N=170 (statyny + EWO), w tym n=95 (bez EZE) i n=75 (z EZE) <u>Dla PSM I:</u> n=190 (statyny) n=190 (statyny +EZE) n=95 (statyny + EWO) <u>Dla PSM II:</u> n=150 (statyny) n=150 (statyny +EZE) n=75 (statyny +EZE + EWO)	Kryteria wykluczenia: - ciężka choroba niekardiologiczna z oczekiwanym okresem przeżycia krótszym niż 1 rok - wiek powyżej 80 lat Charakterystyka populacji badanej: <table><tr><th></th><th>Statyny</th><th>Statyny + EZE</th><th>Statyny + EWO</th><th>Statyny + EWO + EZE</th></tr><tr><td>Wiek [lata], średnia ± SD</td><td>62,90 ± 11,91</td><td>58,73 ± 12,16</td><td>57,72 ± 11,07</td><td>54,38 ± 11,77</td></tr><tr><td>Płeć żeńska (%)</td><td>20,3%</td><td>21,0%</td><td>15,7%</td><td>18,8%</td></tr><tr><td>LDL (mmol/L)</td><td>2,25 ± 0,74</td><td>2,95 ± 1,03</td><td>3,24 ± 0,98</td><td>3,90 ± 1,45</td></tr></table>		Statyny	Statyny + EZE	Statyny + EWO	Statyny + EWO + EZE	Wiek [lata], średnia ± SD	62,90 ± 11,91	58,73 ± 12,16	57,72 ± 11,07	54,38 ± 11,77	Płeć żeńska (%)	20,3%	21,0%	15,7%	18,8%	LDL (mmol/L)	2,25 ± 0,74	2,95 ± 1,03	3,24 ± 0,98	3,90 ± 1,45	ponowna hospitalizacja
	Statyny	Statyny + EZE	Statyny + EWO	Statyny + EWO + EZE																			
Wiek [lata], średnia ± SD	62,90 ± 11,91	58,73 ± 12,16	57,72 ± 11,07	54,38 ± 11,77																			
Płeć żeńska (%)	20,3%	21,0%	15,7%	18,8%																			
LDL (mmol/L)	2,25 ± 0,74	2,95 ± 1,03	3,24 ± 0,98	3,90 ± 1,45																			
Desai 2021 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Amgen</i> <u>Kraj:</u> USA	Typ: retrospektywne badanie kohortowe, typu RWE, bez grupy kontrolnej Okres obserwacji: do 12 miesięcy (lub do przerwania leczenia) Interwencja: ewolokumab Liczba pacjentów: N=5 897 (łączna kohorta) n=152 (podgrupa pacjentów po przebyłym zawale serca, który wystąpił w ciągu ostatnich 12 miesięcy)	Dorośli pacjenci z LDL-C ≥ 70 mg/dL leczeni ewolokumabem; W ramach kohorty ogólnej z ASCVD (62%) wyodrębniono subpopulację pacjentów po przebyłym zawale serca (20,4% populacji ogólnej) Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat - LDL-C ≥ 70 mg/dL (najwyższa wartość odnotowana w ciągu ostatnich 6 miesięcy) - rozpoczęcie leczenia ewolokumabem w okresie 1.07.2015 – 31.10.2019 - brak przerwy dłuższej niż 30 dni w stosowaniu ewolokumabu* <i>*W celu maksymalizacji wielkości próby, jako kryterium włączenia do podgrupy z niedawno przebyłym zawałem serca zastosowano > 60-dniową przerwę w stosowaniu ewolokumabu</i> Charakterystyka populacji badanej (podgrupa pacjentów po przebyłym zawale serca): <table><tr><th></th><th>Pacjenci po zawale serca (n=152)</th></tr><tr><td>Wiek [lata], średnia (SD)</td><td>65 (10)</td></tr><tr><td>Wiek [lata], mediana</td><td>63</td></tr><tr><td>Płeć męska, %</td><td>61,2</td></tr><tr><td>Diagnoza ASCVD, %</td><td>100</td></tr><tr><td>Mediana czasu od wystąpienia zawału do wdrożenia leczenia ewolokumabem [dni]</td><td>130</td></tr><tr><td>Niestabilna dławica piersiowa, %</td><td>24,3</td></tr><tr><td>Udar (niedokrwienny lub TIA), %</td><td>10,5</td></tr><tr><td>Cukrzyca, %</td><td>48,7</td></tr></table>		Pacjenci po zawale serca (n=152)	Wiek [lata], średnia (SD)	65 (10)	Wiek [lata], mediana	63	Płeć męska, %	61,2	Diagnoza ASCVD, %	100	Mediana czasu od wystąpienia zawału do wdrożenia leczenia ewolokumabem [dni]	130	Niestabilna dławica piersiowa, %	24,3	Udar (niedokrwienny lub TIA), %	10,5	Cukrzyca, %	48,7	ocena stężenia LDL-C (względem wartości wyjściowej)		
	Pacjenci po zawale serca (n=152)																						
Wiek [lata], średnia (SD)	65 (10)																						
Wiek [lata], mediana	63																						
Płeć męska, %	61,2																						
Diagnoza ASCVD, %	100																						
Mediana czasu od wystąpienia zawału do wdrożenia leczenia ewolokumabem [dni]	130																						
Niestabilna dławica piersiowa, %	24,3																						
Udar (niedokrwienny lub TIA), %	10,5																						
Cukrzyca, %	48,7																						

Badanie	Metodyka	Populacja		Punkty końcowe
		Nadciśnienie	83,6	
		LDL-C, średnia (SD), mg/dL, [mmol/L]	140 (41) [3,6 (1,1)]	
		LDL-C, mediana (IQR), mg/dL, [mmol/L]	137 (109–165) [3,5 (2,8–4,3)]	
		Wyłącznie statyny, %	45,4	
		Statyny+ezetymib, %	23,7	
		Wyłącznie ezetymib, %	9,2	

SD (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe; PSM (ang. *prosperity score matching*); EWO – ewolokumab, EZE – ezetymib; IQR (ang. *interquartile range*) – zakres międzykwartylowy; ASCVD (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) – miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego; TIA (ang. *transient ischemic attack*) – przemijający atak niedokrwienny; bd – brak danych

Badanie Lou 2022

Badanie Lou 2022 to jednoośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne, typu RWE, w którym oceniano skuteczność leczenia hipolipemizującego w ramach 4 grup: statyny, statyny + ezetymib, statyny + ewolokumab oraz statyny + ezetymib + ewolokumab. Do badania włączono łącznie populację 6 773 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego. Okres obserwacji w badaniu wynosił 3 miesiące. Oceniane punkty końcowe obejmowały: profil lipidowy, śmiertelność wewnątrzszpitalną, ponowną hospitalizację. Analizę wyników dla wybranych punktów końcowych (stężenie LDL, powtórna hospitalizacja) przeprowadzono z dopasowaniem grup terapeutycznych pod względem wieku, płci, ciśnienia krwi oraz profilu lipidowego (ang. *propensity score matching*, PSM).

Wyniki badania wskazują, że wdrożenie leczenia ewolokumabem (w połączeniu ze statynami lub statynami i ezetymibem) u hospitalizowanych pacjentów z ostrym zawałem serca było związane z istotnym statystycznie obniżeniem stężenia LDL zarówno po miesiącu jak i po 3 miesiącach obserwacji w porównaniu do pacjentów leczonych statynami lub statynami z ezetymibem. W obu podgrupach pacjentów stosujących ewolokumab uzyskano redukcję stężenia LDL o ponad 60%. Ponadto ponad 50% pacjentów w powyższych dwóch grupach osiągnęła cel terapeutyczny (LDL <1,4 mmol/L (<55 mg/dl)) po miesiącu leczenia.

W 3-miesięcznym okresie obserwacji odsetek pacjentów wymagających powtórnej hospitalizacji wyniósł 4% w grupie otrzymującej statyny + EWO, 11,6% w grupie otrzymującej statyny + EZE oraz 10,5% w grupie otrzymującej statyny (PSM I). W ramach analizy PSM II częstość ponownej hospitalizacji wyniosła 5,3% natomiast w ramieniu statyny + EZE + EWO, 11,3% w ramieniu statyny + EZE i 12% w grupie otrzymującej statyny.

Częstość występowania zgonów wyniosła 1,9% w grupie leczonej statynami oraz odpowiednio 0,7%, 0,8% i 0,0% w grupie stosującej odpowiednio: statyny+EZE, statyny+EWO, statyny+EZE+EWO. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Wyniki w zakresie skuteczności terapii hipolipemizujących – badanie Lou 2022

		Okres obserwacji	Statyny	Statyny + EZE	Statyny + EWO	Statyny + EZE + EWO	Wartość p
LDL (mmol/L)*	PSM I	wyjściowo	3,11 ± 1,02	3,24 ± 1,13	3,24 ± 0,98	nd	-
		1 miesiąc	1,58 ± 0,44	1,96 ± 0,82	0,92 ± 0,62	nd	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
		3 miesiące	1,61 ± 0,49	2,10 ± 0,82	1,17 ± 0,73	nd	p ₁ =0,048 p ₂ <0,001
	PSM II	wyjściowo	3,59 ± 0,95	3,82 ± 1,20	nd	3,90 ± 1,45	-
		1 miesiąc	1,96 ± 0,49	2,04 ± 0,81	nd	1,43 ± 1,06	p ₃ =0,001 p ₄ =0,001
		3 miesiące	2,06 ± 0,42	2,37 ± 1,13	nd	1,40 ± 0,50	p ₃ <0,001 p ₄ <0,001
Osiągnięcie celu terapeutycznego (LDL <1,4 mmol/L tj. <55 mg/dl), %		1 miesiąc	37	28,8	79,5	55,3	-
		3 miesiące	40,6	29,3	80	43,8	-
Śmiertelność wewnątrzszpitalna, %		3 miesiące	1,9	0,7	0,8	0	-
Powtórna hospitalizacja*, %	PSM I	3 miesiące	10,5	11,6	4	nd	-
	PSM II		12	11,3	nd	5,3	-

*Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem dopasowania grup terapeutycznych pod względem wieku, płci, ciśnienia krwi oraz profilu lipidowego (PSM I oraz PSM II uwzględniające różne porównania); nd – nie dotyczy

p₁ – dla porównania statyny+EWO vs statyny; p₂ – dla porównania statyny+EWO vs statyny+EZE; p₃ – dla porównania statyny+EZE+EWO vs statyny; p₄ – dla porównania statyny+EZE+EWO vs statyny+EZE

Badanie Desai 2021

Badanie Desai 2021 to retrospektywne badanie kohortowe, typu RWE, bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność leczenia ewolokumabem w zakresie redukcji stężenia LDL-C w populacji dorosłych pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dL (najwyższa wartość odnotowana w ciągu ostatnich 6 miesięcy). Do badania włączono 5 897 pacjentów z LDL-C ≥ 70 mg/dL leczonych ewolokumabem. W ramach kohorty ogólnej, w której rozpoznanie ASCVD miało 62% pacjentów, wyodrębniono subpopulację pacjentów po przebytych zawale serca, który wystąpił w ciągu ostatnich 12 miesięcy (20,4% populacji ogólnej, n=152). Zakładany okres obserwacji w badaniu wynosił min. 1 miesiąc a maksymalnie 12 miesięcy.

Ograniczono się do przedstawienia wyników wyłącznie w podgrupie pacjentów po przebytych zawale serca. W ww. populacji większość pacjentów była dodatkowo leczona statynami (45,4%), statynami z ezetymibem (23,7%) lub ezetymibem (9,2%).

W 12-miesięcznym okresie obserwacji mediana stężenia LDL-C zmniejszyła się z 137 mg/dl (3,5 mmol/l) na początku badania do 48 mg/dl (1,2 mmol/l), co odpowiada 65% redukcji stężenia LDL-C. W przypadku blisko 70% chorych uzyskano redukcję stężenia LDL-C do poziomu <70 mg/dL.

Wyniki badań Lou 2022 oraz Desai 2021 oceniających skuteczność praktyczną ewolokumabu należy interpretować z ostrożnością z uwagi na zidentyfikowane ograniczenia, m.in.:

- retrospektywny charakter obu badań,
- zróżnicowana liczebność porównywanych grup (Lou 2022),
- różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy grupami (Lou 2022),
- brak grupy kontrolnej (Desai 2021),
- niska liczebność próby w badaniu Desai 2021.

4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w badaniu FOURIER przeprowadzono w populacji „safety set”, obejmującej pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. Do analizy bezpieczeństwa włączono 13 769 pacjentów z grupy EWO+SoC oraz 13 756 pacjentów z grupy PLB+SoC. Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,2 roku.

Wyniki analizy bezpieczeństwa z głównej fazy badania FOURIER wskazują na zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) pomiędzy grupą leczoną ewolokumabem oraz placebo (AEs: 77,4% w obu grupach; SAEs: 24,8% vs 24,7%; brak istotnych statystycznie różnic).

Wśród pacjentów leczonych EWO+SoC odnotowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji względem grupy PLB+SoC, niemniej liczbowo częstość występowania tych zdarzeń była niska (EWO+SoC vs PLB+SoC: 2,1% vs 1,6%; **OR=1,36; 95% CI: 1,14; 1,62; p<0,001; NNH=180**).

Częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych tj. AEs związane z układem mięśniowym, rhabdomyoliza, zaćma, nowo rozpoznana cukrzyca, zdarzenie neurokognitywne, jak również wyników laboratoryjnych związanych z uszkodzeniem narządowym (ALT > 3-krotność GGN, CK > 5-krotność GGN) była zbliżona pomiędzy ramionami badania – nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W grupie ewolokumabu nowe przeciwciała wiążące (ang. *binding antibodies*) powstały u 43 pacjentów (0,3%), jednak przeciwciała neutralizujące nie wytworzyły się u żadnego pacjenta.

Dyskontynuacja leczenia w ramach badania utrzymywała się na zbliżonym poziomie pomiędzy grupą ewolokumab i placebo (12% vs 13%). Najczęstszymi przyczynami były: wystąpienie AE, wniosek pacjenta oraz decyzja lekarza.

Długoterminowe wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, iż roczne współczynniki częstości występowania obserwowanych zdarzeń niepożądanych były podobne względem wyników z fazy głównej FOURIER dla populacji pacjentów uczestniczących w badaniu FOURIER OLE, z wyjątkiem nominalnie wyższej częstości występowania reakcji w miejscu iniekcji u pacjentów leczonych EWO+SoC w porównaniu z pacjentami leczonymi PL+SoC w badaniu FOURIER (0,81% w porównaniu do 0,65%). Nie zaobserwowano tendencji do wzrostu częstości występowania któregośkolwiek z badanych zdarzeń niepożądanych w czasie 8 kolejnych lat ekspozycji na ewolokumab.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa EWO+SoC vs PLB+SoC z fazy głównej FOURIER

Punkt końcowy	Badanie / faza badania	Mediana OB (lata)	Populacja	EWO+SoC, n/N (%)	PLB+SoC, n/N (%)	OR (95% CI)*	p*	NNH (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane (AEs)	FOURIER (Sabatine 2017)	2,2	Ogółem (safety set)	10664/13769 (77,4)	13756/10644 (77,4)	1,00 (0,95; 1,06)	0,886	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)				3410/13769 (24,8)	3404/13756 (24,7)	1,00 (0,95; 1,06)	0,969	-
AEs uznane za związane z leczeniem prowadzące do dyskontynuacji leczenia				226/13769 (1,6)	201/13756 (1,5)	1,13 (0,93; 1,36)	0,227	-
Reakcje w miejscu iniekcji				296/13769 (2,1)	219/13756 (1,6)	1,36 (1,14; 1,62)	<0,001	180 (114; 421)
Reakcje alergiczne				420/13769 (3,1)	393/13756 (2,9)	1,07 (0,93; 1,23)	0,343	-
AEs związane z układem mięśniowym				682/13769 (5,0)	656/13756 (4,8)	1,04 (0,93; 1,16)	0,477	-
Rabdomioliza				8/13769 (0,1)	11/13756 (0,1)	0,73 (0,29; 1,81)	0,492	-
Zaćma				228/13769 (1,7)	242/13756 (1,8)	0,94 (0,78; 1,13)	0,508	-
Nowo rozpoznana cukrzyca				677/13769 (8,1)	644/13756 (7,7)	1,05 (0,94; 1,18)	0,361	-
Zdarzenie neurokognitywne				217/13769 (1,6)	202/13756 (1,5)	1,07 (0,89; 1,30)	0,466	-
Wyniki laboratoryjne związane z uszkodzeniem narządowym				240/13769 (1,8)	242/13756 (1,8)	0,99 (0,83; 1,19)	0,918	-
				95/13769 (0,7)	99/13756 (0,7)	0,96 (0,72; 1,27)	0,768	-
Dyskontynuacja leczenia				1682/13769 (12)	1746/13756 (13)	0,96 (0,89; 1,03)	0,231	-
				628/13769 (4,56)	581/13756 (4,22)	1,08 (0,97; 1,22)	0,172	-

*obliczenia własne Wnioskodawcy; AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); ALT – aminotransferaza alaninowa; CK – kinaza kreatynowa; GGN – górna granica normy;

Tabela 22. Długoterminowe wyniki analizy bezpieczeństwa EWO+SoC vs PLB+SoC.

Zdarzenia niepożądane (AEs)	Badanie FOURIER (populacja FOURIER-OLE)		KOLEJNE LATA EKSPOZYCJI NA EWOLOKUMAB (FOURNIER+FOURNIER OLE); ROK/N							
	EWO+SoC (N=3353), n (%)	PLB+SOC (N=3277), n (%)	1 (N=3353)	2 (N=3353)	3 (N=3346)	4 (N=3261)	5 (N=3139)	6 (N=3018)	7 (N=2863)	8 (N=1768)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	845 (12,8)	813 (12,5)	454 (14,6)	428 (13,7)	413 (13,4)	395 (13,1)	374 (12,9)	340 (12,2)	260 (11,1)	87 (9,9)
Reakcje w miejscu iniekcji	62 (0,81)	49 (0,65)	47 (1,4)	15 (0,45)	13 (0,39)	11 (0,34)	3 (0,10)	5 (0,17)	3 (0,12)	2 (0,22)
Prawdopodobnie związane z leczeniem reakcje alergiczne	83 (1,1)	83 (1,1)	48 (1,4)	32 (0,96)	16 (0,49)	12 (0,37)	10 (0,33)	13 (0,44)	6 (0,24)	2 (0,22)
AEs związane z układem mięśniowym	157 (2,1)	140 (1,9)	117 (3,6)	50 (1,5)	43 (1,3)	24 (0,75)	24 (0,78)	17 (0,58)	10 (0,41)	1 (0,11)
Rabdomioliza/miopatia	3 (0,04)	4 (0,05)	1 (0,03)	2 (0,06)	2 (0,06)	0	1 (0,03)	2 (0,07)	1 (0,04)	0
Nowo rozpoznana cukrzyca	90/2155 (1,84)	107/2033 (2,32)	32/2155 (1,49)	40/2123 (1,90)	27/2068 (1,34)	22/1963 (1,15)	12/1871 (0,66)	15/1796 (0,86)	14/1707 (0,96)	4/1023 (0,78)
Zaćma	55 (0,72)	64(0,85)	25 (0,75)	26 (0,78)	26 (0,79)	26 (0,81)	27 (0,88)	26 (0,89)	14 (0,57)	5 (0,55)
Zdarzenia neurokognitywne	48 (0,63)	42 (0,56)	25 (0,75)	18 (0,54)	28 (0,85)	16 (0,50)	30 (0,98)	16 (0,54)	11 (0,45)	3 (0,33)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji zidentyfikowali dodatkowy przegląd systematyczny z metaanalizą Jiang 2025 na rzecz porównania efektywności klinicznej ewolokumabu względem alirokumabu i inklisiranu. Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

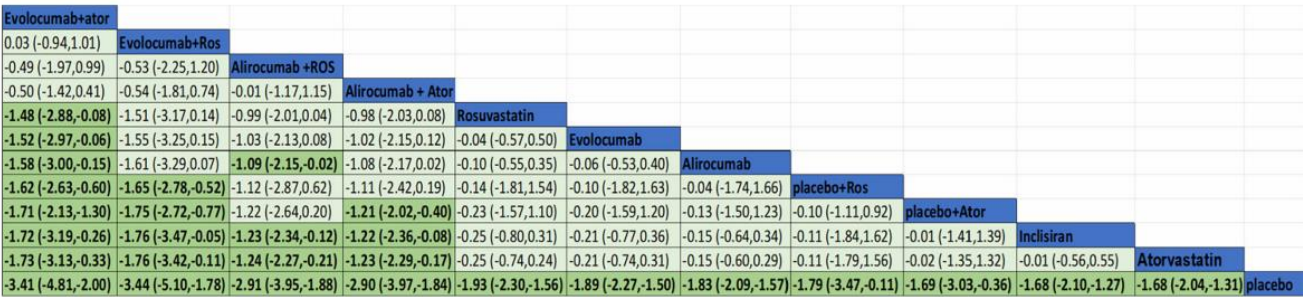
Tabela 23. Skrótowa charakterystyka badania Jiang 2025

Badanie	Metodyka	Kryteria Cook’a / skala AMSTAR
Jiang 2025	Cel badania: ocena względnej skuteczności inhibitorów PCSK9 tj. alirokumab, ewolokumab i inklisiran, stosowanych w połączeniu z silnymi statynami — atorwastatyną i rozuwastatyną – u pacjentów z hiperlipidemią lub podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym spowodowanym podwyższonym poziomem cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) Rodzaj badania: przegląd systematyczny, metaanaliza sieciowa Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE, the Cochrane Library (data odcięcia: listopad 2023) Populacja docelowa – kryteria włączenia dla badań pierwotnych: - pacjenci z hiperlipidemią lub podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym Oceniane interwencje – kryteria włączenia do badań pierwotnych: - alirokumab, - ewolokumab, - inklisiran, - atorwastatyna, rosuwastatyna, w monoterapii oraz w skojarzeniu; w porównaniu z grupą kontrolną (placebo lub statyny). Metodyka włączanych badań pierwotnych: badania z randomizacją (trwające co najmniej 4 tyg.) Liczba włączonych badań pierwotnych: 68 RCTs, uwzględniających 12 interwencji; czas trwania badań: od 4 do 72 tyg. Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia do badań pierwotnych: - redukcja stężenia LDL-C, zdarzenia niepożądane (AEs).	Kryteria Cook’a: 5/5 Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o krytycznie niskiej wiarygodności

Jiang 2025

Przegląd systematyczny z metaanalizą Jiang 2025 uwzględniał łącznie 68 RCTs, obejmując 12 interwencji – w tym leki ukierunkowane na PCSK9 – alirokumab, ewolokumab i inklisiran, jak również statyny, kombinacje (skojarzenie) tych interwencji oraz placebo. Wyniki metaanalizy wskazują, że leki ukierunkowane na PCSK9 (alirokumab, ewolokumab, inklisiran) oraz statyny istotnie zmniejszały stężenie LDL-C względem wartości wyjściowych w porównaniu z placebo, niezależnie od stosowanego leczenia towarzyszącego.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych różnic w redukcji stężenia LDL-C dla ewolokumabu w porównaniu z alirokumabem (w monoterapii oraz dla skojarzenia obu terapii ze statynami – atorwastatyną i rosuwastatyną), jak również z inklisiranem (w monoterapii).



Wykres 8. Wyniki metaanalizy sieciowej w zakresie redukcji stężenia LDL-C (MD (95% CI))

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa w dniu 2.06.2025 r. przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPLWMIpB, EMA, WHO, FDA).

URPLWMIpB

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu.

EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu.

Przeszukano także Europejską bazę danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków (<http://www.adrreports.eu/pl/>). Do dnia 1.06.2025 r. zidentyfikowano łącznie 13 541 przypadków, z czego najwięcej dotyczyło: reakcji ogólnych oraz w miejscu podania (4 480 przypadków); urazów, zatruc lub powikłań proceduralnych (3 347 przypadków); zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (3 328 przypadków) oraz zaburzeń układu nerwowego (2 530 przypadków).

Charakterystyka Produktu Leczniczego Repatha (data ostatniej aktualizacji 28.06.2024 r.)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania zalecanych dawek są: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%). Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Poniżej przedstawiono listę działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania wg następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 24. Działania niepożądane zgodnie z ChPL Repatha

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
	Infekcje górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	Wysypka	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zmiany skórne i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Bóle stawów	Często
	Ból mięśniowy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Objawy grypopodobne	Niezbyt często

Profil bezpieczeństwa był spójny między pacjentami ze stężeniem cholesterolu LDL po rozpoczęciu badania <25 mg/dl (0,65 mmol/l) lub <40 mg/dl (1,03 mmol/l) w porównaniu z pacjentami z wyższym stężeniem cholesterolu LDL po rozpoczęciu badania [≥ 40 mg/dl (1,03 mmol/l)], przy czym mediana (Q1, Q3) stosowania produktu Repatha wyniosła 84,2 (78,1; 89,8) miesiąca w przypadku pacjentów, którzy kontynuowali leczenie produktem

Repatha, i 59,8 (52,8; 60,3) miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, którzy przeszli do grupy przyjmującej produkt Repatha w fazie przedłużenia badania prowadzonej metodą otwartej próby.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia: do najczęściej występujących działań w miejscu wstrzyknięcia należały zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 18 546 pacjentów, u których zastosowano ewolokumab w podwójnie zaślepienych badaniach klinicznych 7656 (41,3%) pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 1500 (8,1%) w wieku ≥ 75 lat. Nie obserwowano zasadniczych różnic w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi i młodszymi pacjentami.

Immunogenność

W badaniach klinicznych u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę ewolokumabu, dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał wiążących uzyskano u 0,3% pacjentów (48 spośród 17 992). U pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała wiążące w surowicy krwi, wykonano dodatkowo testy na obecność przeciwciał neutralizujących, ale nie wykazano ich u żadnej z tych osób. Obecność przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko ewolokumabowi nie miała wpływu na profil farmakokinetyczny, odpowiedź kliniczną ani bezpieczeństwo ewolokumabu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- *Identyfikowalność*

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

- *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano, że zmniejszenie całkowitej ekspozycji na ewolokumab może prowadzić do zmniejszenia efektu redukcji stężenia cholesterolu LDL. Dlatego może być uzasadniona uważna obserwacja tych pacjentów. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie byli badani. Należy zachować ostrożność stosując ewolokumab u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

- *Sucha naturalna guma*

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce;

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Osłonka na igłę wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych.

- *Zawartość sodu*

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Interakcje farmakokinetyczne pomiędzy statynami a ewolokumabem oceniano w badaniach klinicznych. U pacjentów, którym podawano jednocześnie statyny, obserwowano zwiększenie wartości klirensu ewolokumabu o około 20%. Do zwiększenia wartości klirensu częściowo przyczyniają się statyny powodujące zwiększenie stężenia konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, PCSK9), co jednak nie wpływa w sposób niekorzystny na farmakodynamiczne działanie ewolokumabu na lipidy. Nie jest konieczna modyfikacja dawki statyny podczas stosowania w skojarzeniu z ewolokumabem.

Nie badano interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy ewolokumabem a produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie lipidów, innymi niż statyny i ezetymib.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

- *Ciąża*

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Repatha u kobiet w ciąży lub ilość tych danych jest ograniczona. Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni toksyczny wpływ na rozród.

Produktu Repatha nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że kobieta wymaga leczenia ewolokumabem ze względu na stan kliniczny.

- *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy ewolokumab przenika do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zrezygnować ze stosowania produktu Repatha lub przerwać terapię tym produktem, po rozważeniu korzyści dla dziecka związanych z karmieniem piersią i korzyści dla matki wynikających z leczenia.

- *Płodność*

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu ewolokumabu na płodność u ludzi.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na punkty końcowe dotyczące płodności na podstawie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC), gdy ekspozycja była dużo większa w porównaniu z ekspozycją pacjentów otrzymujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu.

4.3. Komentarz Agencji

Ocena efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji została przeprowadzona w oparciu o wyniki RCT FOURIER (badanie rejestracyjne), które dostarcza dowodów w zakresie efektywności klinicznej ewolokumabu względem placebo (stosowanych z SoC) wraz z otwartą fazą przedłużoną FOURIER-OLE, gdzie wszyscy pacjenci otrzymywali EWO+SoC. Dodatkowo, w odpowiedzi na prośbę Agencji o przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej ewolokumabu względem alirokumabu i inkalisiranu (uznanych przez Agencję za komparatory) Wnioskodawca przeprowadził celowany przegląd, w wyniku którego włączył 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową – Zhang 2025 oraz Burnett 2022. Dodatkowo analitycy Agencji zidentyfikowali przegląd systematyczny z metaanalizą Jiang 2025 na rzecz porównania efektywności klinicznej ewolokumabu względem alirokumabu i inkalisiranu

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono 2 retrospektywne badania obserwacyjne – Lou 2022 oraz Desai 2021.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej wskazują na **istotne statystycznie różnice na korzyść EWO+SoC względem PLB+SoC w zakresie: I-rzędowego złożonego p.k. (zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej), kluczowego II-rzędowego (zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI lub udaru), wystąpienia zawału serca oraz wystąpienia udaru w populacji ogólnej badania (analiza ITT). Wykazano również istotną statystycznie redukcję stężenia LDL-C w grupie leczonej ewolokumabem w porównaniu do placebo w całym okresie obserwacji fazy głównej badania FOURIER, jak również w fazie przedłużonej badania FOURIER-OLE, co może wskazywać efektu, który utrzymuje się w dłuższym czasie (mediana okresu obserwacji: 2,2 roku w FOURIER; 5 lat w FOURIER-OLE). Analiza nie wykazała istotnych różnic w zakresie występowania zgonów.**

Wyniki dla podgrup po przebyłym zawałe serca wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść EWO+SoC vs PLB+SoC dla I-rzędowego p.k. w podgrupach pacjentów: po zawałe serca ogółem, po zawałe serca ≤ 1 roku, po zawałe serca < 2 lat, ≥ 2 wcześniejszymi zawałami serca. Powyższe wyniki należy jednak interpretować z dużą ostrożnością, gdyż analiza statystyczna nie została zaprojektowana pod kątem analizy wyników w przedstawionych podgrupach; ponadto pacjenci nie byli stratyfikowani pod względem czasu od wystąpienia zawału czy liczby zawałów, w związku z czym nieznany jest rozkład czynników zakłócających lub różni się on istotnie pomiędzy podgrupami, co może istotnie wpływać na wyniki. Natomiast **test interakcji wykazał istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów z czasem < 2 oraz ≥ 2 lat od wystąpienia zawału ($p_{int}=0,04$), co może wskazywać na wpływ tej zmiennej na skuteczność leczenia ewolokumabem w porównaniu do placebo.**

Wyniki analizy bezpieczeństwa z głównej fazy badania FOURIER wskazują na zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) pomiędzy grupą leczoną EWO+SoC względem PLB+SoC. Wśród pacjentów leczonych EWO+SoC odnotowano istotnie statystycznie wyższą częstość

występowania reakcji w miejscu iniekcji względem grupy PLB+SoC, niemniej liczbowo częstość występowania tych zdarzeń była niska. Długoterminowe wyniki nie wskazują na tendencję do wzrostu częstości występowania któregośkolwiek z badanych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych ewolokumabem w 8-letnim okresie obserwacji.

W związku z tym, że nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności ewolokumabu z alirokumabem oraz inklisiranem wnioskowanie oparto na 3 przeglądach systematycznych z metaanalizą sieciową (Zhang 2025, Jiang 2025 oraz Burnett 2022) wśród pacjentów z dyslipidemią (i/lub z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym w PS Burnett 2022). **Wyniki metaanaliz wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej porównywanych leków w odniesieniu do redukcji stężenia LDL-C. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa również nie wykazały znamiennych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami leczonymi alirokumabem, ewolokumabem oraz inklisiranem (Zhang 2025).**

Badania dla skuteczności praktycznej potwierdzają wyniki RCT, wskazując na korzyści z terapii ewolokumabem w zakresie redukcji stężenia LDL-C.

Należy podkreślić, że żadne z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej jak i praktycznej nie obejmowało populacji pacjentów w pełni zgodnej z wnioskowaną. Do RCT stanowiącego podstawę wnioskowania włączano pacjentów z LDL-C ≥ 70 mg/dl lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl (mediana LDL-C: 92 mg/dl), przy czym w czasie projektowania badania przyjęty próg stężenia LDL-C był zgodny z celem terapeutycznym określonym z obowiązującymi w tym czasie wytycznymi praktyki klinicznej. Do kluczowych ograniczeń spójności populacji z badania FOURIER z kryteriami włączenia do programu lekowego należy: włączanie pacjentów leczonych terapią standardową w postaci statyn $\pm$ ezetymibu, przy czym tylko nieco 5% pacjentów z badania było leczonych ezetymibem. Dodatkowo, nie określono jaką część populacji stanowiły osoby z nietolerancją statyn, z związku z czym brak jest danych umożliwiających wnioskowanie w tym zakresie. Populacje pacjentów w badaniach wtórnych nie odpowiadały w pełni populacji wnioskowanej – uwzględniały łącznie populacje pacjentów z dyslipidemią (i/lub z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym). Badania uwzględnione w ramach oceny skuteczności praktycznej obejmowały pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału mięśnia sercowego (Lou 2022) oraz z LDL-C ≥ 70 mg/dl, w tym w subpopulacji z zawałem serca (Desai 2021).

Wyniki opracowań wtórnych (porównanie ewolokumabu względem alirokumabu i inklisiranu) należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze niską wiarygodność obu PS (ocena wg skali AMSTAR 2), jak również zidentyfikowane ograniczenia metodyczne, m.in. heterogeniczność włączonych badań pierwotnych pod względem populacji badanej, stosowanych interwencji, okresu obserwacji, różnic w definiowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, brak możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

Wyniki badań uwzględnionych w ramach oceny skuteczności praktycznej (Lou 2022 oraz Desai 2021) należy interpretować przy uwzględnieniu zidentyfikowanych ograniczeń – retrospektywny charakter obu badań, zróżnicowana liczebność porównywanych grup (Lou 2022), różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy grupami (Lou 2022), brak grupy kontrolnej (Desai 2021), niską liczebność próby (Desai 2021).

Podsumowując, wyniki analizy efektywności klinicznej oraz praktycznej dostarczają dowodów na przewagę EWO+SoC względem PLB+SoC oraz na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo (brak istotnych statystycznie różnic) ewolokumabu względem alirokumabu i inklisiranu. Jednak z uwagi na ww. ograniczenia badań wnioskowanie obarczone jest niepewnością.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem AE wnioskodawcy jest „ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po przebytym zawale serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego”.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

Ewolokumab stosowany jako terapia dodana do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (SoC) porównano z kontynuacją terapii standardowej (SoC) tzn. terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn i/lub ezetymibem.

Perspektywa

W analizie podstawowej AE Wnioskodawcy przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ). Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) uwzględniono w arkuszu kalkulacyjnym.

Horyzont czasowy

Dożywotni horyzont czasowy

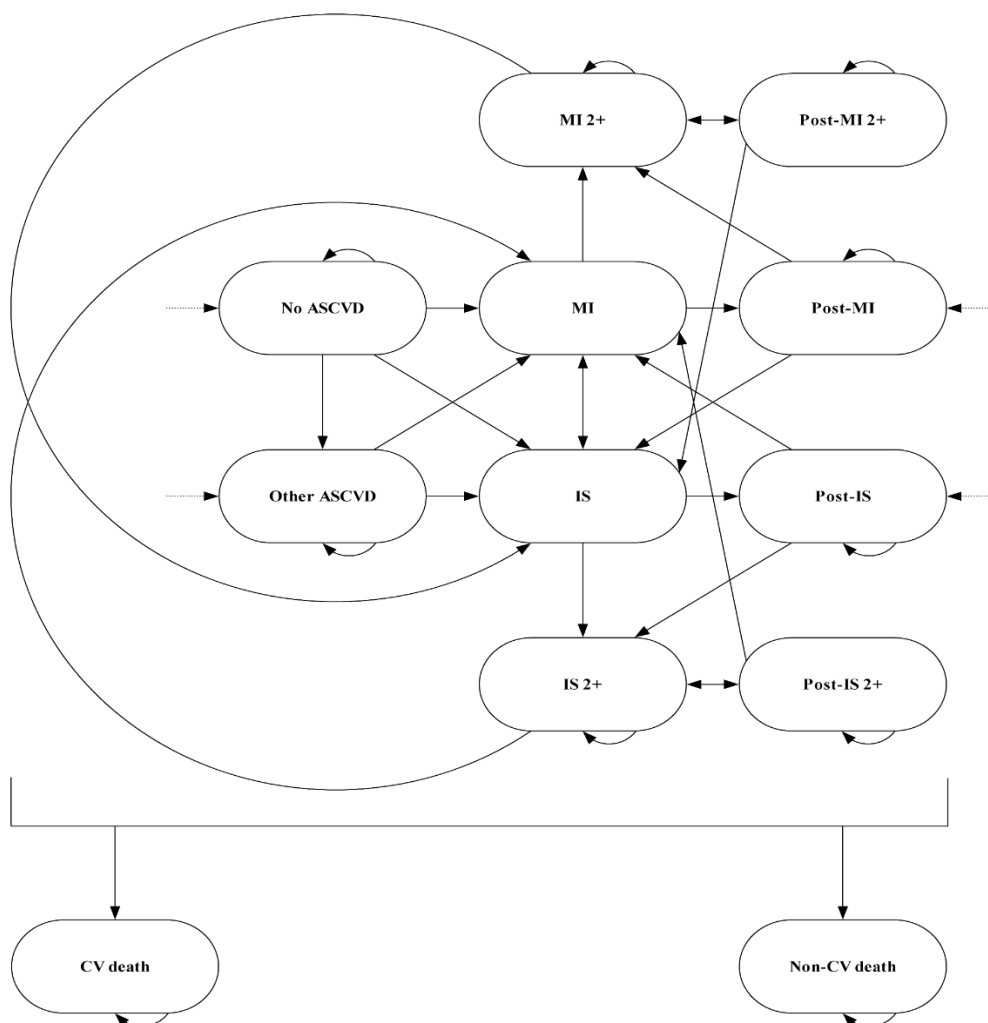
Model

Model globalny (korporacyjny) w programie MS Excel, dostosowany do warunków polskich w zakresie: charakterystyki populacji wejściowej pacjentów, bazowego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, danych kosztowych odpowiadających aktualnej, polskiej praktyce klinicznej, polskich tablic trwania życia w populacji ogólnej, stóp dyskontowych oraz prezentowanych wyników analizy. Przedstawiony przez Wnioskodawcę model to kohortowy model Markowa, w którym wyszczególniono 12 głównych stanów zdrowia:

1. Brak ASCVD (No ASCVD) – brak miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego,
2. Inne ASCVD (Other ASCVD) – obejmuje mniej poważne zdarzenia CV, inne niż główne zdarzenia MI i IS,
3. Zawał mięśnia sercowego (MI),
4. Udar niedokrwienny (IS),
5. Po MI (Post-MI),
6. Po IS (Post-IS),
7. Kolejny zawał (MI 2+),
8. Kolejny udar niedokrwienny (IS 2+),
9. Po MI 2+ (Post-MI 2+),
10. Po IS 2+ (Post-IS 2+),
11. Zgon z przyczyn CV (CV death),
12. Zgon z przyczyn innych niż CV (Non-CV death).

Z uwagi na to, że populację wnioskowaną stanowią pacjenci po zawale mięśnia sercowego (tj. w prewencji wtórnej), stan „Brak ASCVD” jest pomijany. Stany MI, IS, MI 2+, IS 2+ (tzw. „ostre”) odnoszą się do pierwszego roku po zdarzeniu, natomiast stany Po MI, Po IS, Po MI 2+, Po IS 2+” (tzw. „przewlekłe”) dotyczą kolejnych lat po zdarzeniu. Ww. podział pozwala uwzględnić różnicę w kosztach i użytecznościach między pierwszym rokiem a kolejnymi latami po wystąpieniu głównych zdarzeń.

W modelu uwzględniono również złożone stany zdrowia, które odzwierciedlają pacjentów po dwóch lub trzech zdarzeniach CV, co pozwala na uwzględnienie historii wcześniejszych zdarzeń. Uproszczoną strukturę modelu (bez stanów łączonych) przedstawiono na poniższym schemacie.



Rysunek 2. Struktura modelu

W zależności od historii zdarzeń CV, pacjenci mogą rozpocząć model w dowolnym z uwzględnionych stanów zdrowia (pojedynczych, jak i złożonych). Stany te obejmują stany ostre (w pierwszym roku po zdarzeniu) oraz przewlekłe (w kolejnych latach). Model przyjmuje roczny cykl. Z uwagi na strukturę modelu Markowa, pacjent może przejść tylko jedną zmianę stanu zdrowia (w tym jedno zdarzenie CV) w cyklu modelu. Nie ma jednak ograniczenia co do liczby zdarzeń, które pacjent może przeżyć w ciągu życia.

Model uwzględnia korektę połowy cyklu. Po każdym zdarzeniu CV pacjenci przechodzą do odpowiedniego stanu zdrowia po zdarzeniu, chyba że doświadczą nowego zdarzenia CV. Pacjenci nie mogą doświadczać zdarzeń CV klasyfikowanych jako „inne ASCVD” jako oddzielnych stanów zdrowia, ani wracać do „innych ASCVD” po MI lub IS. Z każdego stanu zdrowia możliwe jest przejście do stanu zgonu z powodu zdarzeń CV lub zgonu z innych przyczyn.

Zgodnie z określoną populacją docelową przyjęto, że wszyscy pacjenci w modelu rozpoczynają symulację w stanach zdrowia związanych z wystąpieniem zawału serca. Przebieg kalkulacji w modelu obejmuje następujące etapy:

1. Oszacowanie bazowego ryzyka wystąpienia zdarzeń CV u pacjentów poddawanych terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu, dostosowanych do populacji docelowej;
2. Oszacowanie względnego spadku ryzyka zdarzeń CV w wyniku redukcji stężenia LDL-C o 1 mmol/L;
3. Oszacowanie ryzyka zdarzeń CV (prawdopodobieństw przejść w modelu) dla pacjentów leczonych ewolokumabem + SoC, na podstawie zakładanej redukcji stężenia LDL-C;
4. Obliczenie wyników analizy ekonomicznej (QALY, koszty, ICUR) w oparciu o rozkład kohorty w czasie, wyznaczony na podstawie oszacowań opisanych w poprzednich punktach.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące wyjściowego wieku (średnia 62,2 lat, SD: 9), rozkładu płci (21,5% kobiet) i stężenia LDL-C (mediana 91,5 mg/dl, IQR: 79,5-105,5) przyjęto na podstawie badania FOURIER dla subpopulacji pacjentów po przebytym zawałe. Określono również rozkład początkowy pacjentów pomiędzy stanami zdrowia w modelu.

Skuteczność kliniczna

Parametry kliniczne, w tym założenie dot. utrzymywanie się efektu terapeutycznego (redukcja poziomu LDL-C) w długim horyzoncie czasowym, przyjęto na podstawie wyników badania włączonego do analizy efektywności klinicznej (FOURIER), uwzględniając wyniki z dłuższego okresu obserwacji (faza przedłużona – FOURIER-OLE) – łączny okres obserwacji 8,4 lat. Przyjęto, że dodanie EWO do terapii standardowej prowadzi do redukcji stężenia LDL-C o 59% w porównaniu z samą terapią standardową, niezależnie od analizowanej populacji.

W analizie podstawowej, wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL-C na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oszacowano na podstawie danych z metaanalizy CTTC 2010. W analizie wrażliwości wykorzystano natomiast wyniki z badania FOURIER dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego.

Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w modelu określono na podstawie ryzyka bazowego, modyfikowanego w zależności od stanu zdrowia pacjenta, poziomu LDL-C oraz wieku (wyższy wiek i poziom LDL-C zwiększają ryzyko).

W związku z tym, że nie zidentyfikowano polskich danych dot. częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, w celu oszacowania bazowego ryzyka zdarzeń CV, zastosowano modelowanie oparte na wzorach z badania REACH (Wilson 2012), które umożliwiły estymację częstości powtórnych zdarzeń CV i zgonów CV. Do modelu zaimplementowano dane demograficzne i kliniczne (m.in. rozkład płci, wiek, obecność cukrzycy) pochodzące z dwóch polskich źródeł: rejestru TERCET (Drybuś 2021) i programu KOS-zawał (Nowowiejska-Wiewióra 2023). W przypadku braku odpowiednich polskich danych wykorzystano dane z rejestru REACH (BMI, liczba układów naczyniowych objętych chorobą, zdarzenia CV w ciągu ostatniego roku).

W analizie zastosowano model proporcjonalnego hazardu oparty na danych z rejestrów brytyjskich (publikacja Danese 2021), który uwzględnia wzrost ryzyka w zależności od liczby przebytych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz rodzaju zajętego układu naczyniowego, co pozwoliło na dopasowanie krzywych przeżycia do danych obserwacyjnych.

Z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji, w modelu nie uwzględniono częstości występowania działań niepożądanych.

Szczegółowe dane przedstawione zostały w AE Wnioskodawcy w rozdziale 1.4.2.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków (terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (SoC), koszty leczenia ewolokumabem (Repatha) jako terapii dodanej do SoC),
- koszty podania/wydania leków w programie lekowym,
- koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów,
- koszty związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (stanów zdrowia i procedur).

W modelu nie uwzględniono częstości występowania działań niepożądanych ani kosztów związanych z obniżeniem jakości życia, które mogłyby wystąpić w przypadku ich wystąpienia.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie parametrów kosztowych oraz źródeł danych na podstawie, których zostały określone.

Tabela 25. Zestawienie wejściowych parametrów kosztowych modelu

Parametr modelu	Wartość	Źródła danych
Koszty ewolokumabu	<u>Wariant bez RSS:</u> - 23 247,87 zł / rok <u>Wariant z RSS:</u> - ██████████	Obwieszczenie MZ, dane od Wnioskodawcy
Koszty SoC	<u>Poza programem lekowym</u> Perspektywa NFZ: 234,80 zł / rok Perspektywa wspólna: 294,88 zł/rok <u>Program lekowy</u> Perspektywa NFZ: 228,54 zł / rok Perspektywa wspólna: 285,10 zł/rok	NFZ – Raport refundacyjny, Obwieszczenie MZ, Nowowiejska-Wiewióra 2023, dane sprawozdawcze ██████████ (szczegóły patrz BIA Wnioskodawcy rozdz. 1.6.2, Uzupełnienie do analiz)
Koszty podania leku w ramach programu lekowego	839,71 zł / rok	Zarządzenie nr 76/2024/DGL Prezesa NFZ, NFZ: Informator o umowach; Mapy potrzeb zdrowotnych (szczegóły patrz BIA Wnioskodawcy rozdz. 1.6.3)
Koszty monitorowania leczenia i diagnostyki w ramach programu lekowego	177 zł / rok	Zarządzenie nr 76/2024/DGL Prezesa NFZ (szczegóły patrz BIA Wnioskodawcy rozdz. 1.6.4)
Koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym	426,76 zł / rok	Zarządzenie Nr 2/2024/DSOZ Prezesa NFZ (szczegóły patrz BIA Wnioskodawcy rozdz. 1.6.5)
Koszty związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi	<u>Zawał serca – 1 rok po zdarzeniu:</u> Perspektywa NFZ – 25 878,86 zł Perspektywa wspólna – 26 084,58 zł <u>Zwał serca – kolejne lata po zdarzeniu:</u> Perspektywa NFZ – 4 724,39 zł Perspektywa wspólna – 4 912,18 zł	Portal Statystyki NFZ, Zarządzenie nr 68/2024/DSOZ Prezesa NFZ, Raport NFZ, Obwieszczenie MZ
	<u>Udar mózgu</u> 1 rok po zdarzeniu: Perspektywa NFZ – 22 459,90 zł/rok Perspektywa wspólna – 22 634,22 zł/rok Kolejne lata: Perspektywa NFZ – 1 195,59 zł/rok Perspektywa wspólna – 1 351,95 zł/rok <u>Zgon w wyniku zdarzenia sercowo-naczyniowego</u> Perspektywa NFZ/wspólna – 8 428,25 zł/rok	
	<u>Inne ASCVD*</u> Perspektywa NFZ – 1 195,59 zł / rok Perspektywa wspólna – 1 351,95 zł / rok	
*minimalna wartość spośród kosztów leczenia zawału serca i udaru w kolejnych latach po ich wystąpieniu.		

Użyteczności stanów zdrowia

Do analizy podstawowej dane dla użyteczności wybrano z publikacji Matza 2015, uznane za bardziej wiarygodne w porównaniu z pozostałymi rozważanymi źródłami (Ara 2010 oraz Hainsworth 2024), które z kolei uwzględniono w analizie wrażliwości.

Badanie Matza 2015 zawiera bezpośrednie oszacowania użyteczności dla różnych stanów zdrowia, uzyskanych za pomocą metody handlowania czasem (TTO). W badaniu oceniono 6 stanów zdrowia:

- trzy stany ostre (zdarzenie sercowo-naczyniowe w pierwszym roku): dla udaru i OZW uwzględniono hospitalizację oraz pierwsze 6 i 7–12 miesięcy po zdarzeniu; dla niewydolności serca uwzględniono zdarzenia z wcześniejszych i bieżącego roku.
- trzy stany przewlekłe: opis aktualnego stanu zdrowia po wcześniejszym zdarzeniu CV – przewlekły udar, OZW i niewydolność serca.

Do ostrych stanów zastosowano 1-roczną metodę TTO, a do przewlekłych – 10-letnią.

Dla stanów „MI” i „Po MI” przyjęto wartości użyteczności dla ostrych zespołów wieńcowych, natomiast dla stanu „Inne ASCVD” zastosowano wartości użyteczności odpowiadające stanowi po OZW w kolejnych latach. Użyteczności dla złożonych stanów zdrowia określono jako najmniejsze wartości spośród użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych, które je tworzą.

Podsumowanie wykorzystanych w modelu zestawu użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Podsumowanie wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu

Stan zdrowia w modelu	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
	Matza 2015	Ara 2010	Hainsworth 2024
Stany podstawowe			
MI (pierwszy rok)	0,672	0,782	0,820
IS (pierwszy rok)	0,327	0,792	0,810
Po MI (kolejne lata)	0,824	0,923	0,830
Po IS (kolejne lata)	0,524	0,839	0,790
Inne ASCVD	0,824	0,981	0,830
Stany złożone			
Po IS + po MI	0,524	0,688	0,656
Inne ASCVD + po MI	0,824	0,790	0,830
Inne ASCVD + po IS	0,524	0,765	0,790
Inne ASCVD + po IS + po MI	0,524	0,688	0,656
MI + po IS	0,672	0,656	0,648
IS + po MI	0,327	0,688	0,672
MI + Inne ASCVD	0,672	0,767	0,820
IS + Inne ASCVD	0,327	0,765	0,810
MI 2+	0,672	0,722	0,681
Po MI 2+	0,824	0,852	0,689
IS 2+	0,327	0,664	0,640
Po IS 2+	0,524	0,704	0,624
MI + po IS + Inne ASCVD	0,672	0,598	0,648
Po MI + IS + Inne ASCVD	0,327	0,626	0,672

Dyskontowanie

W scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa NFZ)

Parametr	EWO+SoC	SoC
Efekt [QALY]	7,42	6,83
Efekt inkrementalny [QALY]	0,59	
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]	230 644	58 349
Koszt inkrementalny [zł]	172 315	
ICUR [zł/QALY]	293 433	
z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową w miejsce samej opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania EWO+SoC vs SoC wyniósł 293 433 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz zł/QALY w wariancie z RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] zł (z RSS / bez RSS).

W związku z przedstawieniem w AKL Wnioskodawcy badania klinicznego FOURIER, w którym wykazano wyższość EWO+SoC względem SoC, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Deterministyczna analiza wrażliwości (DSA)

W DSA testowano skrajne wartości parametrów w zakresie: stopy dyskontowej (0% koszty oraz 0% efekty), bazowego ryzyka zdarzeń CV (dane szwedzkie), bazowego stężenia LDL-C (górny kwartyl; dolny kwartyl), stanów początkowych w modelu (wg polskich danych), wpływu zmiany LDL-C na ryzyko zdarzeń CV (w oparciu o wyniki dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego z badania FOURIER), redukcji LDL-C na skutek dodania EWO do SoC (dolna i górna granica CI), użyteczności stanów zdrowia (wartości z publikacji Ara 2010 i Hainsworth 2024) oraz horyzontu czasowego (15 lat).

Zgodnie z analizą DSA, spośród uwzględnionych parametrów, największy wpływ na wyniki CUA ma horyzont czasowy analizy – przyjęcie krótszego, 15-letniego horyzontu, skutkuje wzrostem ICUR o około 30%. O ile w przypadku wariantu bez RSS wszystkie wyniki znajdują się powyżej progu opłacalności (a więc skrócenie horyzontu nie wpływa na wnioskowanie), o tyle w wariancie z RSS przyjęcie 15-letniego horyzontu prowadzi do [redacted].

Innymi parametrami mającymi największy wpływ na wzrost wartości ICUR są: przyjęcie bazowych ryzyk zdarzeń CV z danych szwedzkich (wzrost o ok. 20%), przyjęcie użyteczności z publikacji Ara 2010 (wzrost o 16,5%), przyjęcie dolnego kwartyla dla bazowego poziomu LDL-C (wzrost o 15,5%). Parametrami wpływającymi najistotniej na spadek wartości ICUR są z kolei: przyjęcie górnego kwartyla dla bazowego LDL-C (spadek o ok. 23%), przyjęcie innego źródła danych dla wpływu zmiany LDL-C na ryzyko zdarzeń CV (spadek o ok. 15,5%).

Pozostałe parametry powodują zmianę wartości ICUR o mniej niż 10%.

Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy deterministycznej i probabilistycznej przedstawiono w rozdziałach 1.6.2 oraz 1.6.3 AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Wnioskodawca przeprowadził 1 000 symulacji z parametrami modelu wybranymi losowo z ich rozkładów.

Przeprowadzona PSA wykazała wyniki zbliżone do analizy podstawowej. Prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową wynosiło 77,2% (w wariancie uwzględniającym RSS) oraz 0,00% (bez RSS).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–

⁶ 217 641 zł

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Zdaniem Agencji zasadne jest uwzględnienie jako komparatorów również alirokumabu i inkisiranu. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Tak, horyzont dożywności.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Opierając się na istotnych statystycznie różnicach wynikających z analizy klinicznej dla porównania EWO+SoC vs SoC, Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności. Zdaniem analityków Agencji wybór tego typu analizy był właściwy.

W CUA uwzględniono dożywności horyzont czasowy, który należy uznać za odpowiedni.

W modelu nie uwzględniono częstości działań niepożądanych ani kosztów związanych z obniżeniem jakości życia, które mogłyby wystąpić w przypadku ich wystąpienia. Analitycy Agencji nie zgłasza uwag do przyjętego podejścia.

W opinii analityków Agencji model ekonomiczny (oprócz wskazanych dalej ograniczeń podanych przez Wnioskodawcę) zawiera również inne ograniczenia, które wpływają na wiarygodność wyników:

- Założenie o utrzymywaniu się efektu terapeutycznego przez cały horyzont czasowy analizy – na podstawie wyników badań FOURIER i FOURIER-OLE, w których maksymalny okres obserwacji wynosił 8,4 roku. Z uwagi na ograniczoną długość obserwacji w badaniach klinicznych, konieczne było zastosowanie założeń ekstrapolacyjnych, które wiążą się z istotnym poziomem niepewności. W szczególności, model zakładał stałą skuteczność EWO w zakresie redukcji poziomu LDL-C oraz ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przez całe życie pacjenta. Nie uwzględniono możliwości spadku efektywności leczenia w dłuższym okresie (tzw. *treatment waning*), co może prowadzić do przeszacowania korzyści zdrowotnych oraz zawyżenia opłacalności interwencji;
- Założenie o pełnej adherencji do leczenia oznaczające, że wszyscy pacjenci stosują lek zgodnie z zaleceniami przez cały okres objęty modelem. W praktyce klinicznej obserwuje się jednak znaczny poziom nieprzestrzegania terapii, co może skutkować zawyżeniem efektywności i zaniżeniem kosztów. Należy również zwrócić uwagę, że horyzont badania jest krótszy niż horyzont analizy, a widoczna jest tendencja wzrostowa do dyskontynuacji leczenia z każdym kolejnym rokiem obserwacji (7,47% po pierwszym roku, 11,66% po drugim roku i 14,96% po trzecim roku);
- Oparcie modelu na liniowej zależności pomiędzy obniżeniem poziomu LDL-C a redukcją ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ponadto, z związku z tym, że w badaniu klinicznym FOURIER ezetymib był stosowany jedynie przez niewielki odsetek pacjentów, model nie odzwierciedla w pełni kryteriów programu lekowego, zgodnie z którymi przed zastosowaniem EWO pacjenci powinni otrzymywać ezetymib. Powyższe może prowadzić do zawyżenia

opłacalności analizowanego leku względem rzeczywistej praktyki klinicznej. Zwraca się przy tym uwagę również na inne ograniczenia analizy ekonomicznej wynikające z ograniczeń analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań klinicznych.

Jako komparator dla ocenianej terapii przyjęto wyłącznie opiekę standardową, co jest zgodne z założeniami analizy klinicznej. Mając jednak na uwadze obowiązujące wytyczne kliniczne oraz równolegle prowadzone procesy refundacyjne dla alirokumabu i inkisiranu, których celem jest rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia w ramach tego samego programu lekowego, co terapia wnioskowana, Agencja uznaje za zasadne przeprowadzenie porównania również względem tych dwóch technologii. Szczegółowy komentarz został przedstawiony w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”. W konsekwencji do powyższego, mając na uwadze porównywalną skuteczność ewolokumabu, alirokumabu i inkisiranu, zasadnym byłoby przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów.

Oszacowania Wnioskodawcy przeprowadzono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 kwietnia 2025 r., które na dzień zakończenia prac nad niniejszą analizą nie stanowi aktualnego Obwieszczenia MZ (na 1 lipca 2025 r.). Analitycy Agencji zweryfikowali ceny leków uwzględnionych w oszacowaniach Wnioskodawcy, zidentyfikowano wyłącznie 1 rozbieżność dla produktu leczniczego Atoris (atorwastatyna, 80 mg), dla której nieznacznie obniżono cenę (CZN: 38,66 zł na 38,28 zł). Powyższa zmiana jest pomijalna i nie wpływa na wyniki analiz.

Z uwagi na ograniczenia czasowe analitycy Agencji przedstawili zestawienie rocznych kosztów terapii (patrz rozdział 5.3.4 „Obliczenia własne Agencji”).

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę (rozdział 1.7. AE Wnioskodawcy):

- „Głównym źródłem danych wejściowych do modelu było badanie FOURIER. Do badania kwalifikowani byli pacjenci z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym ≥ 70 mg/dl (mediana 91,5 mg/dl), podczas gdy przedmiotem wniosku jest populacja pacjentów z poziomem LDL-C wynoszącym ≥ 55 mg/dl. Niemniej jednak, w polskim badaniu wykazano, 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 wyższy poziom LDL-C u osób z nietolerancją statyn (mediana 120,4 mg/dl) można wnioskować, że przyjęcie wartości początkowych z badania FOURIER (91,5 mg/dl) odzwierciedla polskie warunki i populację docelową.”
- „Skuteczność zastosowania EWO w zakresie redukcji LDL-C przyjęto w oparciu o wyniki analizy klinicznej dla populacji ogólnej badania FOURIER. Nie zidentyfikowano wyników dla grupy pacjentów z populacji docelowej. Należy jednak podkreślić, że osoby po przebytym zawale stanowiły ponad 80% pacjentów włączonych do badania. Ponadto dostępne dane wskazują na stałą bardzo wysoką skuteczność EWO we wszystkich grupach. Produkt leczniczy Repatha został zarejestrowany do stosowania u osób z ASCVD (w tym MI) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, bez wskazania poziomu bazowego LDL-C.”
- „Zgodnie z badaniem FOURIER dodanie EWO do terapii standardowej zmniejsza istotnie częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. W związku z tym wpływa bezpośrednio na obniżenie kosztów leczenia ostrej fazy zdarzeń CV oraz przedłużenie przeżycia pacjentów. Z kolei przedłużenie przeżycia w wyniku zastosowania EWO, w kontekście przyjętych w analizie założeń odnośnie kosztów (koszt dla pacjentów w fazie przewlekłej po MI jest najwyższy spośród uwzględnianych w analizie stanów przewlekłych, a wszyscy pacjenci uwzględnieni w analizie (w obu ramionach) są po MI już w chwili rozpoczęcia analizy; w przypadku stanów złożonych (występowania kolejnych zdarzeń) uwzględniane jest maksimum z kosztów dla stanów składowych), przekłada się bezpośrednio na wyższe koszty leczenia przewlekłej fazy zdarzeń sercowo-naczyniowych. Prawdopodobne jest, że występowanie kolejnych zdarzeń (częściej w ramieniu komparatora) skutkuje wzrostem kosztów leczenia pacjenta w fazie przewlekłej po tych zdarzeniach, co nie zostało uwzględnione w analizie ze względu na brak odpowiednich danych. Założenia kosztowe w omawianym zakresie mają zatem charakter konserwatywny.”
- „W przypadku EWO przyjęto odsetki przerywania terapii w oparciu o badanie FOURIER (7,47% po pierwszym roku, 11,66% po drugim roku i 14,96% po trzecim roku, pozostali pacjenci kontynuują terapię EWO dożywotnio); mają one wpływ na koszty terapii, ale nie na skuteczność, ponieważ zmniejszenie

procentowe stężenia cholesterolu LDL przyjęte w oparciu o badanie FOURIER oszacowane zostało dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat, ITT); oznacza to, że przyjęta skuteczność uwzględnia już chorych, którzy przerwali leczenie (założono, że nie zmienia się ona już poza horyzontem badania FOURIER). W związku z powyższym w modelu nie zostały uwzględnione w pełnym zakresie zapisy kryteriów zakończenia udziału w proponowanym programie (przerwanie leczenia EWO w przypadku braku skuteczności po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach, rozumianego jako redukcja stężenia LDL-C o $< 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej określonej w momencie włączenia do programu lekowego lub rozpoczęcia terapii). Ewolokumab jest bardzo skuteczny i zgodnie z opinią ekspertów stosowanie inhibitorów PCSK9 pozwala niemal wszystkim pacjentom osiągnąć cel terapeutyczny, a więc odsetek pacjentów nie osiągających zadanej redukcji będzie znikomy.”

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Największy wpływ na wynik analizy ma przyjęcie krótszego horyzontu czasowego analizy. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował wariant, zakładający 15-letni horyzont czasowy, co – w przypadku zastosowania RSS – prowadzi do zmiany wnioskowania i przekroczenie aktualnego progu opłacalności terapii (wzrost ICUR o ok. 30%). Warto zaznaczyć, że dostarczony model w MS Excel umożliwia przeprowadzenie oszacowań także dla jeszcze krótszych horyzontów czasowych (tj. 10, 5, 2 i 1 roku), co skutkuje znacznym wzrostem wartości ICUR wraz ze skracaniem okresu analizy. Dodatkowo model pozwala na skrócenie czasu leczenia do 1, 2, 5, 10 lub 25 lat – przy czym ten aspekt nie został uwzględniony w analizie wrażliwości przedstawionej przez Wnioskodawcę w dokumencie. Również w tym przypadku obserwuje się wzrost ICUR, szczególnie wyraźny przy skróceniu czasu leczenia do 2 lat lub mniej, co prowadzi do przekroczenia progu opłacalności.

Najistotniejszy wpływ na obniżenie wartości wskaźnika ICUR zaobserwowano w scenariuszu przyjęcia górnego kwartyłu wyjściowego stężenia LDL-C (obniżenie ICUR o około 23%). Wynik ten wskazuje na istotną zależność pomiędzy wyższym poziomem LDL-C a poprawą relacji koszt-efektywność interwencji.

Jako źródła danych dotyczących użyteczności w analizie podstawowej przyjęto publikację Matza 2015, którą Wnioskodawca uznał za bardziej wiarygodną w porównaniu z innymi dostępnymi źródłami. W ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne zestawy wartości użyteczności pochodzące z publikacji Ara 2010 oraz Hainsworth 2024. Wyniki tych analiz nie wpłynęły na zmianę wnioskowania w zakresie opłacalności terapii, dlatego analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w tym zakresie.

W związku z tym, że wartości przyjęte przez Wnioskodawcę dla kluczowego założenia modelu tj. efektu klinicznego bazują na wynikach przedstawionych w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia tej analizy mają również wpływ na przedstawioną w niniejszym rozdziale AE.

Nie zidentyfikowano błędów w zakresie danych kosztowych wykorzystanych w modelu.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji w sposób losowy weryfikowali implementację założeń oraz obliczeń w modelu wnioskodawcy. W ocenie analityków Agencji model funkcjonuje poprawnie w pierwotnym zakresie analizy – generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych dla wariantu podstawowego. Chociaż nie zidentyfikowano nieścisłości, które mogłyby wpłynąć na wnioskowanie, należy zaznaczyć, że model zawiera liczne, złożone formuły obejmujące wiele połączeń między arkuszami, co znacząco ogranicza możliwość prześledzenia wpływu zmian poszczególnych parametrów na wyniki analizy. Dodatkowo, Wnioskodawca nie dostarczył dokumentacji technicznej modelu, co – w połączeniu z ograniczoną przejrzystością struktury pliku – uniemożliwiło przeprowadzenie pełnej weryfikacji modelu.

Wnioskodawca w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Wnioskodawca zadeklarował (rozdział 1.3.3 AE), że: „W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej, wyniki modelu porównano z wynikami empirycznymi, aby ocenić jego możliwości prognozowania rzeczywistych wyników zdrowotnych. W szczególności uzyskane w modelu ryzyka zdarzeń CV porównano z oryginalnymi ryzykami dla ostrych i przewlekłych stanów zdrowia z dostępnych baz (szczegóły w dokumencie technicznym). Wyniki modelu były bardzo dobrze dopasowane do oryginalnych danych potwierdzając wiarygodność modelu.” W związku z brakiem raportu z walidacji zewnętrznej (Wnioskodawca nie przekazał dokumentu technicznego), analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

Wnioskodawca zadeklarował (rozdział 1.3.3 AE), że: „przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Przeprowadzono również testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów – zmieniano wartości poszczególnych parametrów modelu i sprawdzono czy w modelu nastąpiły oczekiwane zmiany w oszacowaniu kosztów lub wyników zdrowotnych. W ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej.”

W ramach walidacji konwergencji Wnioskodawca „przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem ewolokumabu w ocenianej populacji”.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z tym, że zdaniem analityków Agencji zasadne jest uwzględnienie alirokumabu i inklisiranu jako komparatorów, natomiast Wnioskodawca nie uwzględnił tych leków w oszacowaniach AE, przedstawiono zestawienie rocznych kosztów ww. leków.

Tabela 29. Zestawienie rocznych kosztów terapii w przeliczeniu na 1 pacjenta – oszacowania własne Agencji

Substancja	Produkt	Cena hurtowa brutto [zł] [1]	N dawek / opakowanie [2]	N dawek / rok* [3]	N opakowań / rok [4=3/2]	Koszt dawki [zł] [5=1/2]	Roczny koszt terapii na 1 pacjenta [zł] [6=5*3]
bez RSS							
Ewolokumab	Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg	1 802,14	2	26	13	901,07	23 428
Alirokumab	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 884,79	2	26	13	942,40	24 502
Alirokumab	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	1 884,79	1	13	13	1 884,79	24 502
Inklisiran	Leqvio, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 284 mg	11 446,86	1	2,05**	2,05	11 446,86	23 474
				I rok: 3 II rok: 2	I rok: 3 II rok: 2		I rok: 34 341 II rok: 22 894
z RSS (aktualny na dzień złożenia wniosku)							
Ewolokumab	Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg		2	26	13		
Alirokumab	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg		2	26	13		
Alirokumab	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg		1	13	13		
Inklisiran	Leqvio, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 284 mg		1	2,05**	2,05		
				I rok: 3 II rok: 2	I rok: 3 II rok: 2		
z RSS (aktualny na dzień 1.07.2025 r.)							
Ewolokumab	Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg		2	26	13		
Alirokumab	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg		2	26	13		
Alirokumab	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg		1	13	13		
Inklisiran	Leqvio, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 284 mg		1	2,05**	2,05		
				I rok: 3 II rok: 2	I rok: 3 II rok: 2		

**przyjęto, że 1 rok=52 tygodnie;

**średnia liczba dawek oszacowana na podstawie wartości DDD wg WHO (1 DDD=1,6 mg), uwzględniająca 3 dawki w pierwszym roku stosowania i 2 dawki w kolejnych latach.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie efektywności kosztowej stosowania w Polsce produktu leczniczego Repatha (ewolokumab), stosowanego łącznie z opieką standardową, w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po przebytym zawale serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, w której jako komparator przyjęto kontynuację leczenia opieką standardową. Analitycy Agencji nie zgłaszają istotnych zastrzeżeń dotyczących

struktury modelu. Zwraca się natomiast uwagę na przyjęcie pewnych założeń, które zwiększają niepewność wnioskowania m.in.: liniowej zależności pomiędzy obniżeniem poziomu LDL-C a redukcją ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, stałej skuteczności leku w zakresie redukcji poziomu LDL-C oraz ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (przez całe życie pacjenta), pełnej adherencji pacjentów do leczenia przez cały okres analizy.

Jednym z kluczowych czynników wpływających na wynik analizy ekonomicznej jest przyjęty horyzont czasowy. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował wariant, zakładający 15-letni horyzont czasowy, co – w przypadku zastosowania RSS – prowadzi do zmiany wnioskowania i przekroczenie aktualnego progu opłacalności terapii. Dostarczony przez Wnioskodawcę model w formacie MS Excel umożliwia modyfikację parametru określającego czas trwania leczenia (z możliwością wyboru spośród 1, 2, 5, 10 lub 25 lat). W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe testy wariantowe, zakładające krótszy okres leczenia. Wyniki tych analiz wskazują, że wskaźnik ICUR przekracza próg opłacalności w przypadku skrócenia czasu leczenia do 2 lat lub mniej.

Najistotniejszy wpływ na obniżenie wartości wskaźnika ICUR zaobserwowano w scenariuszu przyjęcia górnego kwartylu wyjściowego stężenia LDL-C, co wskazuje na istotną zależność pomiędzy wyższym poziomem LDL-C a poprawą relacji koszt-efektywność interwencji.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia ewolokumabem w populacji pacjentów po zawale mięśnia sercowego (lub ASCVD obejmującym zawał). Zidentyfikowano łącznie 11 analiz, których charakterystyki przedstawiono w rozdziale 2.1 AE Wnioskodawcy. Choć część z tych analiz opierała się na identycznym lub zbliżonym modelu decyzyjnym Markowa, jak zastosowany w analizie Wnioskodawcy, to ze względu na ich przeprowadzenie w różnych krajach (tj. Arabia Saudyjska, Katar, Chiny, Stany Zjednoczone, Kanada, Szwecja), różniły się one pod względem uwzględnionych populacji, stanów zdrowia oraz parametrów kosztowych. W większości analiz potwierdzono efektywność kosztową terapii EWO+SoC, jednak należy zaznaczyć, że żadna z nich nie spełniała w pełni kryteriów określonych we wniosku refundacyjnym.

Mając na uwadze obowiązujące wytyczne kliniczne oraz równolegle prowadzone procesy refundacyjne dla alirokumabu i inkisiranu, których celem jest rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia w ramach tego samego programu lekowego, co terapia wnioskowana, Agencja uznaje za zasadne przeprowadzenie porównania również względem tych dwóch technologii. Szczegółowy komentarz został przedstawiony w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”. W konsekwencji, biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność kliniczną ewolokumabu, alirokumabu i inkisiranu, zasadnym byłoby przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Z uwagi na ograniczenia czasowe, analitycy Agencji przedstawili zestawienie rocznych kosztów terapii.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy wg wnioskodawcy

Oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po przeżytym zawałem serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, u których poziom LDL-C > 55 mg/dl pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem lub z całkowitą nietolerancją statyn, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Perspektywa: W analizie podstawowej przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ). Wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) uwzględniono w arkuszu kalkulacyjnym.

Horyzont czasowy: 3-lata

Scenariusze:

Rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący:** obecne kryteria kwalifikacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym do programu lekowego B.101 nie ulegają zmianie (leki interferujące z białkiem PCSK9 dostępne tylko dla pacjentów z zawałem, który wystąpił do 24 miesięcy oraz z dodatkowym zdarzeniem sercowo-naczyniowym, u których LDL > 70 mg/dl pomimo leczenia). Pacjenci z populacji docelowej nieobjęci programem kontynuują leczenie maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub ezetymibem w przypadku całkowitej nietolerancji statyn, pomimo braku osiągnięcia celu terapeutycznego.
- nowy:** rozszerzenie obowiązujących kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101 i wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Repatha w leczeniu dorosłych pacjentów po przeżytym zawałem serca, u których poziom LDL-C > 55 mg/dl pomimo intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem. Przyjęto, że zmiana zapisów programu obejmie również pozostałe leki oparte na hamowaniu PCSK9 (tj. alirokumab i inklisiran).

Warianty analizy:

Wnioskodawca przedstawił oszacowania z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono 7 wariantów wykorzystujących alternatywne wartości parametrów. Wariant 1 (przyjęcie minimalnego odsetka pacjentów z zawałem, u których stosowane są wysokie dawki statyn w połączeniu z ezetymibem z publikacji z raportu IQVIA) analizy wrażliwości stanowi wariant minimalny oszacowań, natomiast Wariant 3 (przyjęcie maksymalnego odsetka kwalifikowalności do programu lekowego) stanowi maksymalny wariant oszacowań.

Tabela 30. Zestawienie założeń testowany w analizie wrażliwości wariantów

Nr wariantu	Parametr/parametry	Opis wariantu	Wartość podstawowa	Wartość testowana
1 2	Odsetek pacjentów z zawałem, u których stosowane są wysokie dawki statyn w połączeniu z ezetymibem	Testowano wartość minimalną i maksymalną wg danych IQVIA 2024 i Nowowiejska-Wiewióra 2023		• 18,2%

Nr wariantu	Parametr/parametry	Opis wariantu	Wartość podstawowa	Wartość testowana
3	Odsetek kwalifikowalności/ realnej dostępności do leczenia w programie lekowym	Testowano wartość maksymalną. Należy zaznaczyć, że wartość ta jest mało realna z uwagi na ograniczenia systemowe związane z realizacją programu lekowego.	16,1%	26,9%
4	Prognoza liczebności pacjentów w PL przy założeniu braku zmian w programie (utrzymanie kryterium LDL-C >100 mg/dl, brak ewolokumabu w leczeniu rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci)	W analizie podstawowej założono, że przy braku zmian w PL, w 2024 r. włączono by taką samą liczbę pacjentów jak w roku wcześniejszym. Testowano prognozę liniową opartą na danych cząstkowych. Prognoza wpływa na szacowaną liczbę pacjentów ASCVD w PL w scenariuszu istniejącym.		
5	Prognozowany przyrost liczby pacjentów w PL w scenariuszu istniejącym (zmiana poziomu z LDL-C>100 na LDL-C>70)	W analizie wrażliwości w celu modelowania wzrostu liczby pacjentów w programie wykorzystano dane z raportu <i>HealthQuest 2024</i>		86%
6	Roczny koszt ewolokumabu/ alirokumabu/inklisiranu – wariant z RSS	Przyjęto dane z przetargów	Tabela 22 w BIA Wnioskodawcy	Tabela 22 w BIA Wnioskodawcy
7	Wariant analizy (udziały leków w scenariuszu nowym)	W wariantie podstawowym przyjęto, że zmiana zapisów programu obejmie również pozostałe leki oparte na hamowaniu PCSK9. Testowano wariant, w którym zmiana w programie będzie dotyczyć wyłącznie ewolokumabu.	Równomierne rozdzielenie udziałów	Rozszerzenie zapisów tylko dla EWO

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca w ramach oszacowań populacji docelowej opierał się na publicznie dostępnych danych (raport NFZ 2024 – dot. śmiertelność zawału serca i ostrych zespołów wieńcowych; publikacja Nowowiejska-Wiewióra 2023 – uwzględniająca pacjentów po MI po rocznym udziale w programie KOS-zawał; raporty AOTMiT, raport *HealthQuest 2024*) oraz danych nieopublikowanych (raport IQVIA 2024 – opracowany na podstawie danych preskrypcyjnych / receptowych dla pacjentów prawdopodobnie po incydencie zawału serca).

Tabela 31. Oszacowania Wnioskodawcy sumarycznej populacji docelowej (analiza podstawowa)

Parametr	Wartość	Liczba pacjentów	Źródła
Rozpowszechnienie zawałów serca w Polsce	-	503 574	NFZ 2024
Populacja 1: brak osiągnięcia celu terapeutycznego pomimo terapii skojarzonej ezetymibem i statynami			
Pacjenci stosujący ezetymib ze statynami w wysokich dawkach			przyjęto średnią z raportu IQVIA 2024 () oraz publikacji Nowowiejska-Wiewióra 2023 (18,2%)
Pacjenci, u których pomimo zastosowania terapii ezetymibem ze statynami w wysokich dawkach poziom LDL-C > 55 mg/dl	71,6%		Nowowiejska-Wiewióra 2023
Pacjenci z realną możliwością zakwalifikowania do programu lekowego	16,1%		Obliczenia własne na podstawie danych NFZ i dostępnych raportów: 1) udziału przypadków zawału serca w KOS-zawał z wyłączeniem zgonów wewnątrzszpitalnych – 26,9% (powiązano program lekowy z programem KOS-zawał; wariant maksymalny) 2) dotychczasowa włączalność/ kwalifikowalność do programu B.101 – 5,4%, oszacowana na podstawie raportu AOTMiT oraz HealthQuest 2024. W wariantie podstawowym przyjęto średnią z wariantu 1) i 2) → 16,1%
Populacja 2: całkowita nietolerancja statyn			
Pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, stosujący monoterapię ezetymibem	0,9%	4 532	Nowowiejska-Wiewióra 2023
Pacjenci, u których pomimo zastosowania monoterapii ezetymibem poziom LDL-C > 55 mg/dl			przyjęto średnią z raportu IQVIA 2024 () oraz publikacji Nowowiejska-Wiewióra 2023 (11,1%) → 100% -

Parametr	Wartość	Liczba pacjentów	Źródła
Pacjenci z realną możliwością zakwalifikowania do programu lekowego	16,1%		Obliczenia własne na podstawie danych NFZ i dostępnych raportów: 1) udział przypadków zawału serca w KOS-zawał z wyłączeniem zgonów wewnątrzszpitalnych – 26,9% (powiązano program lekowy z programem KOS-zawał; wariant maksymalny) 2) dotychczasowa włączalność/kwalifikowalność do programu B.101 – 5,4%, oszacowana na podstawie raportu AOTMiT oraz HealthQuest 2024 (wariant minimalny). W wariantcie podstawowym przyjęto średnią z wariantu 1) i 2) → 16,1%
Liczebność populacji docelowej			
Łączna liczebność populacji docelowej	-		Populacja 1 + Populacja 2

Udziały w rynku

W przypadku objęcia produktu leczniczego Repatha refundacją we wnioskowanym, rozszerzonym wskazaniu, założono na podstawie danych nieopublikowanych (prognoząmi uzyskane od Wnioskodawcy i opinia ekspertów klinicznych, stopniowe włączanie pacjentów do programu lekowego. Przyjęto, że łączna liczba pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego wyniesie w I roku, w II roku i w III roku – zakładając tym samym odsetki wysycenia w programie lekowym na poziomie: w I roku, w II roku oraz w III roku.

Przyjęto, że zmiana zapisów programu obejmie również pozostałe leki oparte na hamowaniu PCSK9, podobnie jak w przeszłości, w zakresie modyfikacji zapisów dotyczących poziomu celu terapeutycznego. Założono równomierne rozdzielanie udziałów poszczególnych terapii w rozszerzonym programie lekowym (po 1/3), w związku z czym w analizie podstawowej przyjęto, że ewolokumab będzie stosowany u pacjentów w I roku, w II roku i pacjentów w III roku obowiązywania decyzji.

Przeprowadzono również mało prawdopodobny wariant, w którym zmiana w programie będzie dotyczyć wyłącznie ewolokumabu, a pozostałe leki (alirokumab i inklisiran) będą finansowane przy obecnych warunkach.

Tabela 32. Rozkład liczby pacjentów stosujących poszczególne terapie – scenariusz nowy

Terapia	Scenariusz nowy – równomierne rozdzielanie udziałów			Scenariusz nowy – rozszerzenie zapisów tylko dla ewolokumabu		
	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC						
Ewolokumab + SoC						
Alirokumab + SoC						
Inklisiran + SoC						
SoC (poza programem)						
Łącznie						

Kategorie kosztów

W BIA Wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leczenia opartego na hamowaniu PCSK9 (inhibitorów PCSK9 i inkilisiranu refundowanych w ramach programu lekowego B.101 dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym), w tym koszty produktu leczniczego Repatha;
- koszty podania/wydania leków w ramach programu lekowego;
- koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym;
- koszty monitorowania pacjenta poza programem,

a także koszty standardowej terapii, czyli koszty terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (SoC). Uwzględniono również koszty związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Szczegóły dotyczące parametrów kosztowych przedstawiono w rozdziale 5.1.2 AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Wszyscy			
	Z uwzględnieniem stopniowego włączania do PL			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym				

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	bez RSS (w zł)			z RSS (w zł)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty sumaryczne						

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej z perspektywy NFZ w wariancie z RSS będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości [] zł w I roku analizy, [] zł w II roku analizy oraz [] zł w III roku obowiązywania decyzji refundacyjnej (wariant podstawowy), natomiast w wariancie bez RSS koszty inkrementalne wyniosą odpowiednio [] zł, [] zł i [] zł. Wyniki dla minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowań przedstawiono w ramach rozdziału 6.3.2 „Wyniki analiz wrażliwości”.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca wskazał, że obecne udziały ewolokumabu, alirokumabu i inkisiranu wśród pacjentów z ASCVD są „bardzo zbliżone” (odpowiednio: [REDACTED], [REDACTED]). Mając na uwadze obserwowaną dynamikę rynku oraz spadek udziału alirokumabu, Wnioskodawca przyjął założenie o równym podziale rynku pomiędzy te trzy terapie. W opinii analityków Agencji przedstawione uzasadnienie jest niewystarczające.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL wnioskodawcy wskazano SoC jako jedyny komparator, podczas gdy w oszacowaniach BIA Wnioskodawcy uwzględniono również alirokumab i inkisiran. Analitycy Agencji przychylają się do decyzji o uwzględnieniu alirokumabu i inkisiranu jako komparatorów dla ewolokumabu we wszystkich analizach. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w AWA w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE?	Założenia wnioskodawcy są niespójne z wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, w którym zadeklarowano dostawy na łączną liczbę [REDACTED] opakowań, wyłącznie w pierwszym roku obowiązywania decyzji refundacyjnej. Brak zadeklarowanych dostaw w drugim roku. W opinii analityków Agencji oszacowana w BIA Wnioskodawcy (dane w arkuszu kalkulacyjnym określone jako „Liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Repatha”, zakładka „Obliczenia”) liczba opakowań ocenianego leku znacznie przekracza wartość wskazaną we wniosku refundacyjnym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegóły w rozdziale 3.1.2.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegóły w rozdziale 3.1.2.2 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości uwzględniono 7 wariantów oszacowań.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Produkt leczniczy Repatha we wnioskowanym wskazaniu ma być dostępny w ramach programu lekowego. Biorąc pod uwagę zapisy ustawy o refundacji (art. 14), analitycy uważają takie podejście za zasadne. Wnioskuje się o dołączenie ocenianego produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej, co zdaniem analityków Agencji należy uznać za zasadne w kontekście zapisów art. 15 ww. ustawy. Szczegółowe uzasadnienie jak również opis proponowanego RSS znajduje się w rozdziale 3.1.2.2. „Ocena analityków Agencji” niniejszej AWA.

Analitycy Agencji uznają za zasadne przyjęcie założenia o rozszerzeniu kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101 również dla alirokumabu i inkisiranu, zwracając natomiast przy tym uwagę na niespójności względem podejścia przyjętego w AKL i AE, gdzie alirokumab i inkisiran nie zostały uwzględnione.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ uwzględnione leki znajdują się w osobnych grupach limitowych, stąd zdaniem analityków Agencji przyjęcie jednakowych kosztów dla ewolokumabu, alirokumabu i inkisiranu w scenariuszu nowym może nie w pełni oddawać zróżnicowanie ich pozycji refundacyjnych.

Biorąc pod uwagę opinie Ekspertów, należy zauważyć, że populacja oszacowana przez Wnioskodawcę jest niedoszacowana, stąd najprawdopodobniej nie odzwierciedla rzeczywistego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

Oszacowania populacji docelowej należy uznać za obarczone wysokim poziomem niepewności, głównie ze względu na przyjęty odsetek pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do programu lekowego B.101 – w analizie przyjętą średnią wartość z odsetków wynikających z powiązania danych z programu lekowego i programu KOS-zawał oraz dotychczasowej kwalifikowalności do programu lekowego B.101. Należy jednak podkreślić, że rzeczywista kwalifikowalność do programu lekowego zależy od wielu czynników, w tym m.in. uwarunkowań organizacyjnych oraz odsetka pacjentów, u których zastosowano odpowiednio intensyfikowaną terapię hipolipemizującą (np. poprzez dodanie ezetymibu do leczenia statynami). W związku z powyższym należy liczyć się z możliwą zmiennością tych parametrów w czasie.

Zgodnie z prognozami uzyskanymi od Wnioskodawcy i opinią ekspertów klinicznych, założono stopniowe włączanie pacjentów do programu lekowego – wysycenie populacji docelowej w poszczególnych latach przyjęto na poziomie: ██████ w I roku, ██████ w II roku i ██████ w III roku. Wskazane wartości przyjęte na podstawie danych nieopublikowanych należy uznać za arbitralne, co istotnie zwiększa poziom niepewności związanej z przedstawionymi oszacowaniami.

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę (rozdział 1.8. BIA Wnioskodawcy):

- „Niepewność związana z liczbą pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD) w programie lekowym po rozszerzeniu kryteriów kwalifikacji (od kwietnia 2024 r.)

Zmiana warunku LDL-C > 100 mg/dl na LDL-C > 70 mg/dl oraz dopuszczenie pacjentów z całkowitą nietolerancją statyn wprowadziły niepewność co do liczby dodatkowych pacjentów, którzy zakwalifikują się do programu. Przeprowadzono prognozę liczby kwalifikujących się pacjentów, jednak prognoza ta jest obciążona ryzykiem niedokładności z powodu braku pełnych danych dotyczących wpływu nowych kryteriów na liczebność pacjentów objętych obecnym programem lekowym (sprawozdanie z działalności NFZ za I półrocze 2024 r. nie zostało opublikowane do daty zakończenia analizy).”

- „Kwalifikowalność do programu lekowego

Polscy eksperci wskazują na ograniczoną dostępność pacjentów do aktualnego programu lekowego B.101 z powodu zbyt małej liczby ośrodków realizujących program oraz słabej komunikacji między lekarzami prowadzącymi w programie lekowym i programie KOS-zawał. AOTMiT wymienia przyczyny niskiej kwalifikowalności, takie jak niskie zainteresowanie klinicystów, słabe rozpowszechnienie informacji, restrykcyjne kryteria lub brak zainteresowania ze strony pacjentów. W efekcie, w praktyce klinicznej do programu lekowego kwalifikować będzie się jedynie część rozważanej populacji. Przyjęto konserwatywne podejście do oceny dostępności i kwalifikowalności pacjentów do programu lekowego.”

- „Całkowita nietolerancja statyn

Dostępne dane na temat całkowitej nietolerancji statyn w Polsce są ograniczone. W obliczeniach założono, że pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy nie tolerują statyn, są leczeni ezetymibem. Po uwzględnieniu pacjentów z nietolerancją statyn liczba osób w populacji

docelowej wzrosła do [redacted], w porównaniu do [redacted] pacjentów leczonych wyłącznie wysokimi dawkami statyn i ezetymibem, co oznacza wzrost o około [redacted]. Wynik ten jest zbliżony do danych z opracowania HealthQuest 2024, które wykazało wzrost populacji o 9-12% po uwzględnieniu grupy nietolerującej statyn. Autorzy tego raportu oparli swoje oszacowania na odsetku 13% nietolerancji statyn po OZW, uzyskanego z metaanalizy danych światowych Bytyci 2022, pochodzących głównie z badań klinicznych. Należy jednak zauważyć, że te dane mogą nie odzwierciedlać specyfiki lokalnej populacji polskiej, a odsetek ten mógł obejmować zarówno całkowitą, jak i częściową nietolerancję, co stanowi istotne ograniczenie ich estymacji. W związku z tym uwzględnienie polskich danych z programu KOS-zawał uznano za bardziej reprezentatywne dla rzeczywistych warunków w kraju.”

- „Wysycenie w programie lekowym
- Oszacowania oparto na rozpowszechnieniu zawałów serca, co stanowi maksymalne ograniczenie liczby pacjentów kwalifikujących się do objęcia leczeniem. W praktyce klinicznej nie jest możliwe osiągnięcie tej liczby od razu, dlatego założono stopniowe wysycenie populacji docelowej w horyzoncie analizy. W III roku założono wysycenie na poziomie [redacted], co stanowi wartość bardzo optymistyczną – prognoza ta jest zbieżna z opinią ekspertów klinicznych.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

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. Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, szczegółowy opis wariantów zamieszczono w rozdziale 6.1.1 AWA.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości (bez RSS / z RSS) – perspektywa NFZ

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Koszty inkrementalne		
	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Bez RSS									
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Z RSS									
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Repatha zgodnie z wnioskowanymi kryteriami kwalifikacji do programu lekowego. Produkt leczniczy Repatha jest już obecnie refundowany w programie lekowym B.101, stąd wnioskowane jest rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do ww. programu lekowego.

Wnioskodawca przyjął słuszne założenia zakładające rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie lekowym B.101 również dla alirokumabu i inkalisiranu.

Mając na uwadze, że ewolokumab, alirokumab oraz inkalisiran znajdują się w odrębnych grupach limitowych, a także biorąc pod uwagę oszacowania przedstawione w rozdziale 5.3.4 niniejszej AWA, należy podkreślić, że przyjęcie w scenariuszu nowym BIA założenia o jednakowych kosztach tych leków budzi istotne wątpliwości analityczne. Takie uproszczenie może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistych wydatków inkrementalnych, co w konsekwencji może wpłynąć na wiarygodność uzyskanych wyników.

Wyniki BIA wskazują, że rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, zgodnie z przedłożonym wnioskiem, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego wyniosą w wariancie z RSS [] zł w I roku analizy, [] zł w II roku analizy oraz [] zł w III roku obowiązywania decyzji refundacyjnej (wariant podstawowy), natomiast w wariancie bez RSS koszty inkrementalne wyniosą odpowiednio [] zł, [] zł i [] zł.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której przedstawił 7 wariantów oszacowań uwzględniających skrajne wartości parametrów. 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 (dane nieopublikowane z raportu IQVIA).

Największym źródłem niepewności w BIA pozostają szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej.

Zgodnie z opiniami ekspertów (szczegóły w rozdziale 3.3.1 niniejszej AWA), dla populacji pacjentów, która nie osiąga celu terapeutycznego pomimo terapii skojarzonej ezetymibem i statynami, obecna liczba chorych w Polsce szacowana jest na 30 – 450 tys. a liczba pacjentów, u których ewolokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby 30 – 229 tys. Dla populacji pacjentów z całkowitą nietolerancją statyn, obecna liczba chorych w Polsce szacowana jest na 8,3 – 35 tys. lub 9,1% populacji kwalifikujących się do terapii statynami, a liczba pacjentów, u których ewolokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby 3 – 9,5 tys. lub 5 – 7% populacji kwalifikujących się do terapii statynami. Uwzględniając ww. opinie ekspertów należy zauważyć, że oszacowanie przedstawione przez Wnioskodawcę jest najprawdopodobniej zaniżone, co może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistego obciążenia budżetu płatnika publicznego w przypadku rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego zgodnie z wnioskiem.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 37. Zestawienie obowiązujących i proponowanych zapisów programu lekowego B.101 wraz z uwagami Ekspertów do proponowanych zmian kluczowych kryteriów kwalifikacji

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL B.101	Proponowane zmiany dla Repatha (ewolokumab)	Uwagi Ekspertów			
Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego					
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia alirokumabem lub inkalisiranem	Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia ewolokumabem	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
1) LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i:	1) LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i:	Zmiana jest zgodna z zaleceniami towarzystw naukowych, ale nie wynika bezpośrednio z wyników badań randomizowanych.	Aktualne zalecenia wskazują na konieczność osiągnięcia wartości stężenia LDL 55 mg/dL, wartości progowe w programie powinny być dostosowane do aktualnych zaleceń.	Zmiany zabezpieczają potrzeby pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po nieskuteczności dotychczasowej terapii hipolipemizującej.	Zmiana zasadna, zgodna z aktualną wiedzą medyczną i aktualnymi wytycznymi towarzystw naukowych
a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez co najmniej 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem, lub	a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące lub	Zmiana jest korzystna, ale powinna być jednolita dla wszystkich substancji	Zalecenia mówią o ocenie skuteczności po okresie 6-8 tyg. leczenia stąd redukcja czasu koniecznego dla oceny skuteczności wydaje się właściwa.	Zmiany zabezpieczają potrzeby pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po nieskuteczności dotychczasowej terapii hipolipemizującej	Zmiana zasadna. Bez uwag.
b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).	b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 2 miesiące).	Zmiana jest korzystna, ale powinna być jednolita dla wszystkich substancji	j.w.	—	Zmiana zasadna. Bez uwag.
2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych,	2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych,	—	Odstęp czasowy od przebycia incydentu wieńcowego	Zmiany zabezpieczają potrzeby pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem	Zmiana zasadna. Generalnie należy dążyć do upraszczania kryteriów.

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL B.101	Proponowane zmiany dla Repatha (ewolokumab)	Uwagi Ekspertów			
Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego					
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem	Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia ewolokumabem	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym: a) wieńcowym: – z dodatkowo przebyłym zawałem serca w wywiadzie lub – wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub – wiekem poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału, lub - po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej, b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: – choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: i. chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85 lub ii. przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub iii. amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub – choroba tętnic mózgowych, tj.: i. przebyty udar mózgu niedokrwienny lub ii. przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłównych.			<i>stanowczo nie zmniejsza ryzyka stąd przebycie zawału jest wystarczającym czynnikiem dla kwalifikacji.</i>	<i>chorób układu sercowo-naczyniowego po nieskuteczności dotychczasowej terapii hipolipemizującej; dotychczasowe zapisy dot. Poprzednich zawałów w okresie 12- i 24-miesięcy było krzywdzące dla wielu pacjentów, a przynajmniej nie rozwiązywały problemu pacjentom wysokiego ryzyka serc-nacz, którzy często byli po zawale serca ale nie w tak krótkim okresie przed zawałem indeksowym.</i>	
Pytania dodatkowe					
Czy proponowane zmiany zabezpieczają potrzeby pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po nieskuteczności dotychczasowej terapii hipolipemizującej?					

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL B.101	Proponowane zmiany dla Repatha (ewolokumab)	Uwagi Ekspertów			
Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego					
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia alirokumabem lub ewolokumabem lub inkalisiranem	Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia ewolokumabem	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Miłosz Jaguszewski	prof. Piotr Jankowski
prof. Miłosz Jaguszewski: Proponowane zmiany kryteriów włączenia do programu lekowego w omawianym wskazaniu w sposób zasadny i zgodny z aktualnymi wytycznymi zabezpieczają potrzeby pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po nieskuteczności standardowej terapii. Ich implementacja powinna jednak zostać uzupełniona o jasne mechanizmy monitorowania skuteczności terapii, aby zminimalizować ryzyko nadużyć i zapewnić efektywność kosztową programu.					
Czy mają Państwo inne propozycje/kierunki zmian do zapisów PL jakie mogłyby poprawić dostępność do leczenia pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po niewystarczającej skuteczności dotychczasowego leczenia hipolipemizującego?					
prof. Miłosz Jaguszewski: 1. <u>Umożliwienie kwalifikacji przez lekarzy kardiologów i lipidologów poza ośrodkami referencyjnymi</u> Uzasadnienie: obecna koncentracja kwalifikacji w ograniczonej liczbie ośrodków w dużych miastach znacznie ogranicza dostęp • Propozycja: rozszerzenie listy kwalifikujących ośrodków lub umożliwienie włączenia przez specjalistów z certyfikowanych poradni kardiologicznych. 2. <u>Skrócenie i uproszczenie procedury kwalifikacyjnej</u> Uzasadnienie: obecnie procedura kwalifikacji jest złożona, czasochłonna i nieelastyczna, co powoduje opóźnienia w rozpoczęciu terapii. • Propozycje: ○ wprowadzenie jednolitego formularza kwalifikacyjnego (checklista), ○ rezygnacja z obowiązku papierowej dokumentacji leczenia wszystkich wcześniejszych prób statyn przy potwierdzonym wyniku LDL-C >55 mg/dl. 3. <u>Możliwość włączenia pacjenta już w czasie hospitalizacji po zawale serca</u> Uzasadnienie: największe korzyści z terapii osiągane są przy szybkim obniżeniu LDL-C po OZW (tzw. early intensive LDL-lowering). • Propozycja zapisu: „Pacjent może być włączony do programu już w okresie hospitalizacji po zawale serca, jeśli spełnia kryteria LDL-C i dokumentacji wcześniejszego leczenia.” 4. <u>Uwzględnienie terapii siRNA (np. inclisiran) jako równorzędnej opcji terapeutycznej</u> Uzasadnienie: terapia o porównywalnej skuteczności, dłuższym działaniu (2× w roku), uproszczonym podaniu (s.c.) i potencjalnie lepszym compliance Propozycja: dodanie inclisiranu jako alternatywy dla PCSK9-i w populacji objętej programem.					

Wnioskodawca na rzecz niniejszego wniosku zaproponował szereg zmian w zakresie zapisów programu lekowego B.101, które dotyczą kluczowych kryteriów kwalifikacji do programu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego tj.:

1. Obniżenie progu dla stężenia LDL-C z >70 mg/dl na >55 mg/dl

Eksperti wskazują, że proponowana zmiana jest zgodna z zaleceniami towarzystw naukowych oraz aktualną wiedzą medyczną, zabezpieczając tym samym potrzeby pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po nieskuteczności dotychczasowej terapii hipolipemizującej.

Analitycy Agencji wskazują, iż proponowany próg LDL-C > 55 mg/dl jest zgodny z celem terapeutycznym dla pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, po nieskuteczności dotychczasowej terapii hipolipemizującej. Należy jednak podkreślić, iż brak jest dowodów klinicznych na skuteczność ewolokumabu u pacjentów w wyjściowym LDL-C w przedziale od 70 do 55 mg/dl. Do kluczowego RCT stanowiącego podstawę rejestracji produktu leczniczego Repatha – FOURIER, włączano pacjentów z LDL-C $\geq$ 70 mg/dl lub nie-HDL-C $\geq$ 100 mg/dl (mediana LDL-C: 92 mg/dl), przy czym należy podkreślić, iż w czasie projektowania badania przyjęty próg stężenia LDL-C był zgodny z celem terapeutycznym określonym z obowiązującymi w tym czasie wytycznymi praktyki klinicznej.

2. Zmiana w zakresie dotychczasowej terapii hipolipemizującej oraz skrócenie czasu jej stosowania

W opinii Ekspertów proponowane skrócenie czasu jest właściwe i zgodne zaleceniami, które wskazują na zasadność oceny skuteczności terapii hipolipemizującej po okresie 6-8 tyg., natomiast podkreślają iż zmiana powinna być jednolita dla wszystkich leków dostępnych w tej grupie pacjentów w ramach programu lekowego (ewolokumab, alirokumab, inkisiran).

Analitycy Agencji potwierdzają, iż proponowane zmiany są zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej. Wytyczne polskie oraz europejskie wskazują, że z częstotliwością 4–6 tygodni po rozpoczęciu terapii hipolipemizującej należy monitorować profil lipidów u pacjentów, w celu oceny skuteczności dotychczasowej terapii i ewentualnej konieczności intensyfikacji terapii, natomiast wytyczne amerykańskie wskazują, że u pacjentów po OZW zaleca się wykonanie panelu lipidowego w okresie 4–8 tygodni po rozpoczęciu terapii.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, na sposób zapisu zaproponowany w ramach uzgodnionego programu lekowego, gdzie zakłada się intensywne leczenie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące, natomiast w aktualnym kryterium PL leczenie skojarzone (statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach (MTD) w skojarzeniu z ezetymibem) obligatoryjne jest przez 1 miesiąc, a łączny czas terapii (w tym początkowo MTD statyn) określono na 3 miesiące. Zapis został wprowadzony prawdopodobnie w celu umożliwienia kwalifikacji pacjentów do programu lekowego, u których ze względów klinicznych (bardzo wysoki poziom LDL-C) uzasadnione jest zastosowanie statyn w skojarzeniu z ezetymibem jako optymalnej terapii pierwszego wyboru (z pominięciem statyn w monoterapii), co w uzasadnionych przypadkach jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej. Jednak stosując skrócenie łącznego czasu terapii (do 2 mies.) jest jednocześnie wydłużeniem wymaganego dotychczasowego czasu terapii skojarzonej (MTD statyn+ezetymib), co dla pacjentów, u których w pierwszej kolejności zastosowano statyny, a następnie intensyfikowano terapię hipolipemizującą poprzez dodanie ezetymibu, może w rzeczywistości wydłużyć czas włączenia do programu lekowego.

3. Skrócenie okresu leczenia statynami z ≥ 3 miesięcy do ≥ 2 miesięcy w celu stwierdzenia całkowitej nietolerancji (brak tolerancji co najmniej 2 statyn)

Eksperti kliniczni potwierdzają zasadność zmian analogicznie jak powyżej, wskazując na spójność z rekomendacjami klinicznymi, jednak podkreślają konieczność uspołnienienia zapisów dla wszystkich leków dostępnych w ramach programu lekowego (ewolokumab, alirokumab, inkisiran) dla rozpatrywanej grupy pacjentów.

Analitycy Agencji potwierdzają, iż proponowane skrócenie czasu jest zgodne ze zmniejszeniem częstotliwości oceny skuteczności terapii hipolipemizującej wskazanym przez wytyczne praktyki klinicznej (co 4–6 tygodni – wytyczne polskie i europejskie; co 4-8 tygodni – wytyczne amerykańskie).

4. Odstąpienie od kryterium czasowego dla przebytego zawału serca oraz konieczności występowania dodatkowego zdarzenia sercowo-naczyniowego.

W swojej opinii Konsultant Wojewódzki wskazał, iż odstęp czasowy od przebycia incydentu wieńcowego stanowczo nie zmniejsza ryzyka, stąd przebycie zawału jest wystarczającym czynnikiem dla kwalifikacji. Drugi z

Ekspertów podkreślił, że dotychczasowe zapisy dotyczące poprzednich zawałów w okresie 12- i 24-miesięcy były krzywdzące dla wielu pacjentów, a przynajmniej nie rozwiązywały problemu pacjentom wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy często byli po zawale serca, ale nie w tak krótkim okresie przed zawałem indeksowym. Trzeci z Ekspertów również wskazał za zasadność zmiany, argumentując że należy dążyć do upraszczania kryteriów kwalifikacji.

Należy zaznaczyć, iż proponowane kryteria włączenia do programu lekowego nie są spójne z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego FOURIER. Do badania włączano pacjentów z udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową tj. zawał serca, udar niedokrwieny, choroba tętnic obwodowych, ORAZ obecnością co najmniej 1 głównego (m.in. cukrzyca, wiek ≥ 65 lat, MI lub udar niedokrwieny ≤ 6 miesięcy) lub przynajmniej 2 drugorzędnych (m.in. rewaskularyzacja wieńcowa, resztkowa choroba wieńcowa z $\geq 40\%$ zwężeniem w ≥ 2 dużych naczyniach) czynników ryzyka.

Populacja badania FOURIER obejmowała w 81% pacjentów po przebytym zawale serca, z medianą czasu od wystąpienia ostatniego zawału na poziomie 3,4 roku w grupie ewolokumabu oraz 3,3 roku w grupie placebo. W ramach analizy skuteczności dostępne były wyniki z badania FOURIER dla podgrup po przebytym zawale serca. Wyniki wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść EWO+SoC vs PLB+SoC w podgrupach pacjentów: po zawale serca ogółem, po zawale serca ≤ 1 roku, po zawale serca < 2 lat, z ≥ 2 wcześniejszymi zawałami serca. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badania w podgrupach pacjentów po zawale serca > 1 roku, po zawale serca ≥ 2 lat oraz z 1 wcześniejszym zawałem serca. Jednak powyższe wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością, gdyż analiza statystyczna nie została zaprojektowana pod kątem analizy wyników w przedstawionych podgrupach; ponadto pacjenci nie byli stratyfikowani pod kątem ww. czynników, w związku z czym nieznany jest rozkład czynników zakłócających lub różni się on istotnie pomiędzy podgrupami, co może istotnie wpływać na wyniki. Należy równocześnie zaznaczyć, że test interakcji przeprowadzony dla pierwszorzędnego punktu końcowego nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów: z różnym podtypem wejściowej choroby sercowo-naczyniowej ($p_{\text{int}}=0,19$), z ≥ 2 i 1 wcześniejszym zawałem serca ($p_{\text{int}}=0,15$) oraz z czasem ≤ 1 oraz > 1 roku od wystąpienia zawału ($p_{\text{int}}=0,13$). Natomiast test interakcji wykazał istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów z czasem < 2 oraz ≥ 2 lat od wystąpienia zawału ($p_{\text{int}}=0,04$), co może wskazywać na wpływ tej zmiennej na skuteczność leczenia ewolokumabem w porównaniu do placebo (w ramach I-rzędowego p.k.).

Należy również zaznaczyć, że zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021) bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowego określa się jako występowanie przynajmniej jednego z następujących czynników:

- udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych choroba układu sercowo-naczyniowego;
- cukrzyca typu 2 z uszkodzeniem narządowym lub innymi dużymi czynnikami ryzyka;
- cukrzyca typu 1 o wczesnym początku trwająca > 20 lat;
- przewlekła choroba nerek z $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$;
- hipercholesterolemia rodzinna z CVD lub innym dużym czynnikiem ryzyka;
- ryzyko $\geq 10\%$ i $\leq 20\%$ wg skali Pol-SCORE.

Eksperti kliniczni podkreślają, iż konsekwencją proponowanych zmian będzie znaczny wzrost kosztów refundacji oraz fakt, że potencjalne zwiększenie dostępności do leczenia może paradoksalnie zmniejszyć dostępność do leczenia osób z wyższym ryzykiem z uwagi na ryzyko większej kwalifikacji do programu osób o mniejszym ryzyku.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, analitycy Agencji widzą potrzebę rozszerzenia kryteriów włączenia do programu lekowego, jednak wskazują na konieczność kompleksowych prac nad ujednoliceniem kryteriów dla wszystkich leków (ewolokumab, alirokumab, inkalisiran) dostępnych w programie lekowym dla grupy pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, które w optymalny sposób zabezpieczą potrzeby zdrowotne pacjentów o najbardziej niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych oraz tych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia w przypadku rozszerzenia kryteriów. Dodatkowo, warto wskazać, iż niski odsetek rzeczywistej kwalifikowalności do programu lekowego może wynikać nie tylko ze zbyt restrykcyjnych kryteriów kwalifikacji do programu, ale również potencjalnie innych kwestii organizacyjnych oraz systemowych (ograniczona liczba ośrodków realizujących leczenie, zbyt niski poziom edukacji i szkoleń dla lekarzy kwalifikujących do terapii, zbyt niski nacisk na adekwatną optymalizację terapii hipolipemizującej (udogodnienie dla pacjentów dzięki dostępności

preparatów złożonych tzw. *polypill*, co wpływać powinno na poprawę przestrzegania zalecanej terapii przez pacjentów).

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Repatha (evolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawale serca przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.05.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Repatha, evolokumab, poszukiwano rekomendacji wydanych we wnioskowanym wskazaniu lub zbliżonym (nieco szerszym).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (CADTH 2024, HAS 2024, PBAC 2022 rozszerzająca rekomendację PBAC 2019, SMC 2017, NICE 2016) oraz ocenę SMC 2018, wskazującą na brak możliwości wydania rekomendacji ze względu na brak ostatecznego złożenia wniosku przez Pomiot Odpowiedzialny. Należy podkreślić, że żadna ze zidentyfikowanych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się do wnioskowanej populacji, obejmując populację szerszą niż wnioskowana tj.:

- z LDL $\geq$ 70 mg/dl (CADTH 2024, HAS 2024, PBAC 2022 – rozszerzając PBAC 2019, gdzie poziom LDL-C $>$ 100 mg/dl);
- ze stwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD) w postaci: OZW do 52 tyg. (CADTH 2024); zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwinnego i/lub choroby tętnic obwodowych (HAS 2024, PBAC 2022); choroby wielonaczyniowej oraz innych czynników ryzyka tj. cukrzyca, starszy wiek (PBAC 2022).

Najszerze populacje i najbardziej rozbieżne z wnioskowaną uwzględniają najstarsze rekomendacje – SMC 2017, NICE 2016.

W pozytywnej warunkowej rekomendacji CADTH 2024 zwrócono uwagę na konieczność obniżenia ceny, niepewności wynikające z ograniczeń modelu ekonomicznego oraz oszacowań wpływu na budżet.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Repatha (evolokumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2024 (Kanada)	Dorośli pacjenci z pierwotną hiperlipidemią (ASCVD)	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u> CDEC (<i>Canadian Drug Expert Committee</i>) rekomenduje finansowanie evolokumabu w celu obniżenia podwyższonego stężenia LDL-C u dorosłych pacjentów z pierwotną hiperlipidemią (miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową – ASCVD) <u>pod następującymi warunkami:</u> POPULACJA 1. Dorośli pacjenci z przebytym ostrym zespołem wieńcowym (OZW) do 52 tygodni. 2. Pacjenci z podwyższonym stężeniem LDL-C, zdefiniowanym jako LDL-C $\geq$1,8 mmol/l ($\geq$70 mg/dl), nie-HDL-C $\geq$2,6 mmol/l lub ApoB $\geq$0,7 g/l, pomimo przyjmowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn. 1.1 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, przed rozpoczęciem leczenia

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		ewolokumabem u pacjentów musi zostać przeprowadzona odpowiednia próba leczenia ezetymibem. 1.2 Ewolokumab może być zastosowany z lub bez ezetymibu, 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. ORDYNACJA 3. Ewolokumab powinien być przypisywany przez lekarza kardiologa lub internistę z doświadczeniem w postępowaniu z pacjentami po OZW. 4. Ewolokumab nie powinien być refundowany do stosowania w skojarzeniu z innymi inhibitorami PCSK9. FINANSOWANIE 5. Ograniczenie kosztów. UWAGA: Współczynnik ICER dla ewolokumabu wynosi 87 882 USD / QALY w porównaniu z samą optymalną terapią obniżającą stężenie lipidów (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. 6. Należy przeprowadzić ocenę wykonalności wprowadzenia finansowania ewolokumabu przy uwzględnieniu przyjętych założeń.
HAS 2024 (Francja)	Stwierdzona miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD)	<u>Rekomendacja pozytywna (ponowna ocena, podtrzymanie decyzji)</u> Zatwierdzono utrzymanie refundacji dla produktu leczniczego Repatha w dawce 140 mg dla następujących wskazań: • homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, (...) • heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, (...) • <u>stwierdzona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ASCVD)</u> Dorośli pacjenci ze stwierdzoną ASCVD z objawowym zawałem mięśnia sercowego, udarem niedokrwiennym i/lub chorobą tętnic obwodowych (PAD) w wywiadzie (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. Komitet uważa, że korzyści kliniczne płynące ze stosowania produktu Repatha pozostają znaczące w ww. wskazaniach. Nowe dane kliniczne (m.in. z przedłużonej fazy FOURIER-OLE z medianą okresu obserwacji 5 lat) nie zmieniają wcześniejszych wniosków Komitetu – CAV 5 (brak klinicznej wartości dodanej) dla pacjentów ze stwierdzoną ASCVD.
PBAC 2022 (Australia)	Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ASCVD) i czynnikami wysokiego ryzyka	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Pacjenci z ASCVD i czynnikami wysokiego ryzyka (w tym rodzinną hipercholesterolemią) i LDL-C $>1,8$ mmol/l (70 mg/dl) pomimo maksymalnej tolerowanej dawki statyn i ezetymibu. (Kryteria kliniczne analogiczne jak poniżej w rekomendacji PBAC 2019, rozszerzenie populacji wyłącznie pod względem stężenia LDL-C do poziomu $>1,8$ mmol/l (70 mg/dl))
PBAC 2019 (Australia)	Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ASCVD) i czynnikami wysokiego ryzyka	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Kryteria kliniczne: • Leczenie stosowane przy jednoczesnej diecie i aktywności fizycznej; ORAZ • Stwierdzona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ASCVD); ORAZ • Stężenie LDL-C $>2,6$ mmol/l (100 mg/dl); ORAZ • Choroba miażdżycowa w ≥ 2 obszarach naczyniowych; LUB • Ciężka wielonaczyniowa choroba wieńcowa, zdefiniowana jako co najmniej 50% zwężenie światła naczyń w co najmniej 2 dużych naczyniach; LUB • ≥ 2 poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (tj. zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar lub nieplanowana rewaskularyzacja) w ciągu ostatnich 5 lat; LUB • Stwierdzona cukrzyca z mikroalbuminurią; LUB • Stwierdzona cukrzyca lub wiek ≥ 60 r.ż; LUB • Ocena ryzyka 4-5 w skali TIMI dla prewencji wtórnej (TRS 2°P); ORAZ

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		- Tolerancja statyn: - Leczenie maksymalną zalecaną lub tolerowaną dawką atorwastatyny lub rosuvastatyny przez ≥ 3 miesiące w połączeniu z dietą i aktywnością fizyczną; LUB - Nietolerancja / przeciwwskazania do statyn: - Musiały wystąpić klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z produktem, wymagające odstawienia leczenia statynami (zarówno atorwastatyną, jak i rosuvastatyną); LUB - Występują przeciwwskazania do leczenia inhibitorem reduktazy HMG CoA (statyną) zgodnie z definicją zawartą w ChPL. ORAZ - Leczenie ezetymibem przez co najmniej 3 miesiące.
SMC 2018 (Szkocja)	Rozpoznana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez obniżenie poziomu LDL-C, jako uzupełnienie modyfikacji innych czynników ryzyka	<u>Brak możliwości wydania rekomendacji ze względu na brak złożenia wniosku przez Podmiot Odpowiedzialny</u> W przypadku braku złożenia wniosku przez Podmiot Odpowiedzialny, produkt leczniczy Repatha nie jest rekomendowany do stosowania w NHS Scotland. <u>Wskazanie podlegające ocenie:</u> Dorośli pacjenci z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca, udar lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka CVD poprzez obniżenie poziomu LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka: - w skojarzeniu z maksymalną dawką tolerowaną statyn z lub bez innej terapii hipolipemizującej; - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów z nietolerancją statyn lub dla których statyny są przeciwwskazane. Podmiot Odpowiedzialny nie złożył wniosku dla produktu leczniczego Repatha w powyższym wskazaniu, w związku z czym SMC nie może rekomendować jego stosowania w NHS Scotland u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową poza ograniczeniami określonymi w zaleceniu SMCz 2017 r., dotyczącym stosowania ewolokumabu u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną i nierodzinną) bądź mieszaną dyslipidemią. <u>Rekomendacja SMC z 2017 r. zachowuje ważność, co oznacza że lek Repatha jest rekomendowany do stosowania w ograniczonych populacjach pacjentów.</u>
SMC 2017 (Szkocja)	Dorośli z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią (z ograniczeniami)	<u>Rekomendacja pozytywna (z ograniczeniami)</u> <u>Wskazanie podlegające ocenie:</u> Dorośli z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią, jako uzupełnienie diety: - w skojarzeniu ze statyną lub statyną z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie można osiągnąć docelowego stężenia LDL-C za pomocą maksymalnej tolerowanej dawki statyny, LUB - samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn lub u których statyny są przeciwwskazane. <u>Ograniczenie wskazania SMC:</u> Stosowanie leku Repatha, wyłącznie przez personel medyczny, w dawce 140 mg co 2 tygodnie, u pacjentów z wysokim ryzykiem CVD: - z HeFH i LDL-C $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl) w celu prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych; - z HeFH i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l (135 mg/dl) w celu prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych; - z wysokim ryzykiem CVD z powodu wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz LDL $\geq 4,0$ mmol/l (155 mg/dl); - z nawracającą chorobą wielonaczyniową (PVD) i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l (135 mg/dl).
NICE 2016 (Wielka Brytania) /ostatnia aktualizacja 2019/	Pierwotna hipercholesterolemia lub dyslipidemia mieszaną	<u>Rekomendacja pozytywna</u> NICE rekomenduje stosowanie leku Repatha jako opcji terapeutycznej (jedynie w dawce 140 mg co 2 tygodnie), jeśli stężenia LDL-C utrzymują się powyżej wartości progowych określonych poniżej pomimo maksymalnie tolerowanej terapii hipolipemizującej, co oznacza, że albo osiągnięto maksymalną dawkę, albo dalsze intensyfikacja jest ograniczona przez nietolerancję; w następujących przypadkach: - współistniejącej pierwotnej, nierodzinnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej oraz wysokiego ryzyka* CVD, gdzie stężenie LDL-C utrzymuje się trwale powyżej 4,0 mmol/l (155 mg/dl); - współistniejącej pierwotnej, nierodzinnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej oraz bardzo wysokiego ryzyka CVD**, gdzie stężenie LDL-C utrzymuje się trwale powyżej 3,5 mmol/l (135 mg/dl);

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		współistniejącej pierwotnej, heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej oraz wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka CVD**, gdzie stężenie LDL-C utrzymuje się trwale powyżej 3,5 mmol/l (135 mg/dl).

TIMI – skala oceny ryzyka zgonu u pacjentów po zawale serca uwzględniająca czynniki ryzyka (ang. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*);
HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna;

*wysokie ryzyko CVD zdefiniowano jako historia wystąpienia któregośkolwiek ze zdarzeń: ostry zespół wieńcowy (zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji); zabieg rewaskularyzacji naczyń wieńcowych lub innych tętnic; choroba wieńcowa; udar niedokrwieny; choroba tętnic obwodowych;

**bardzo wysokie ryzyko CVD zdefiniowano jako nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe lub zdarzenia sercowo-naczyniowe w więcej niż w 1 naczyniu (tj. choroba wielonaczyniowa).

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Wskazania refundacyjne	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	FH; ASCVD; FH u dzieci (HeFH i HoFH)	
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	75%	FH; ASCVD; FH u dzieci (HeFH i HoFH)	
Chorwacja	100%	FH; ASCVD; FH u dzieci (HeFH i HoFH)	
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	100%	FH; ASCVD; FH u dzieci (HeFH i HoFH)	
Dania	100%	FH; ASCVD; FH u dzieci (HeFH i HoFH)	
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	100%	FH; ASCVD; FH u dzieci (HeFH i HoFH)	
Holandia	100%	FH; ASCVD; FH u dzieci (HeFH i HoFH)	
Irlandia	100%	FH; ASCVD; FH u dzieci (HeFH i HoFH)	
Islandia	100%	FH; po zawale; FH u dzieci (HeFH i HoFH)	
Liechtenstein	100%	Zgodnie z ChPL	
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	FH; ASCVD; FH u dzieci (HeFH i HoFH)	
Norwegia	100%	FH; CVD (też pacjenci z FH)	
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	100%	Refundacja zgodnie z ChPL tylko dla pacjentów dorosłych	
Słowacja	100%	FH; ASCVD; FH u dzieci (HeFH i HoFH)	
Słowenia	100%	FH; ASCVD; FH u dzieci (HeFH i HoFH)	
Szwajcaria	100%	Zgodnie z ChPL	
Szwecja	100%	HoFH i po zawale serca (też pacjenci z HeFH); FH u dzieci (HeFH i HoFH)	
Węgry	100%	refundacja u dorosłych pacjentów w HoFH i CVD	
Włochy	100%	FH; ASCVD; FH u dzieci (HeFH i HoFH)	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Repatha jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W  krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 7.03.2025 r., znak PLR.4500.3917.2024.20.SGÓ (data wpływu do AOTMiT 7.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Repatha (ewolokumab), Roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, GTIN: 05909991224370, w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 1.04.2025 r., znak OT.423.1.19.2025.2.MS. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.04.2025 r. pismem znak PLR.4500.3917.2024.22.MCY z dnia 22.04.2025 r.

Problem zdrowotny

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, którzy przebyli zawał serca. Populacja pacjentów z bardzo dużym/wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych może być obciążona szerokim zakresem schorzeń.

W ramach wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce z 2021 r. przedstawiono rekomendowane kategorie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zgodnie ze zdefiniowanymi kategoriami, poziom bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego określa się jako występowanie przynajmniej jednego z następujących czynników:

- udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych choroba układu sercowo-naczyniowego;
- cukrzyca typu 2 z uszkodzeniem narządowym⁷ lub innymi dużymi czynnikami ryzyka^{8,9};
- cukrzyca typu 1 o wczesnym początku trwająca >20 lat;
- przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m²;
- hipercholesterolemia rodzinna z CVD lub innym dużym czynnikiem ryzyka³;
- ryzyko ≥10% i ≤20% wg skali Pol-SCORE.

Stężenie LDL-C jest podstawowym lipidowym parametrem określającym ryzyko sercowo-naczyniowe i określa cele leczenia hipolipemizującego. W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) i o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej.

Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do czasu zakończenia prac nad analizą otrzymano cztery odpowiedzi: od Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie kardiologii – prof. Waldemara Banasiaka, Konsultanta Wojewódzkiego (KW) w dziedzinie farmakologii klinicznej – prof. Grzegorz Grześk oraz prof. Miłosza Jaguszewskiego oraz prof. Piotra Jankowskiego.

Eksperci wskazują, że leczenie hipolipemizujące rozpoczyna się od statyny w wysokich dawkach w skojarzeniu z ezetymibem. W przypadku braku skuteczności terapii standardowej, stosuje się intensyfikację leczenia poprzez dołączenie leków z grupy inhibitorów PCSK9i (ewolokumab, alirokumab) lub inkilisiranu. Ww. leki stosuje się również w przypadku pacjentów z nietolerancją statyn. Wśród problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych Eksperci zwracają uwagę m.in. konieczność osiągnięcia ściśle określonych

⁷uszkodzenie narządowe jest definiowane jako występowanie mikroalbuminurii, retinopatii, neuropatii i/lub uszkodzenie mięśnia lewej komory serca;

⁸innymi oznacza co najmniej 2 lub więcej;

⁹duże czynniki ryzyka to: wiek ≥ 65. rż., nadciśnienie, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość

celów terapeutycznych (zgodnie z wytycznymi), w celu minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym. Przy aktualnie dostępnych opcjach leczenia nie u wszystkich chorych jest to jednak możliwe, m.in. z uwagi na brak stosowania optymalnego leczenia standardowego (statyny + ezetymib) u wszystkich chorych kwalifikujących się do takiego schematu, ograniczoną skuteczność ww. schematu leczenia u części pacjentów (nawet do 80% pacjentów nie osiąga celu LDL-C <55 mg/dl), nietolerancję statyn (częściowa u ok. 5–10% pacjentów, całkowita – u ok. 2%) oraz brak wystarczająco skutecznej alternatywy leczenia dla tej grupy chorych. Zastosowanie ezetymibu w monoterapii często nie pozwala na osiągnięcie redukcji LDL-C do poziomu zalecanego w tej populacji. W związku z powyższym konieczne jest zabezpieczenie potrzeb pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem. Wskazuje się również na niski odsetek pacjentów realizujących zalecenia lekarskie. Eksperci zwracają uwagę na ograniczoną aktualnie dostępność leczenia w programie lekowym (niewielka liczba ośrodków realizujących leczenie).

Przedstawione oszacowania liczebności populacji docelowej w opinii poszczególnych Ekspertów różnią się. Łączna liczebność populacji docelowej szacowana jest na **38,3 – 485 tys.**, a łączna liczba pacjentów, u których ewolokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby **3,8 – 238,5 tys.**

W opinii Ekspertów proponowane zmiany kryteriów włączenia do programu lekowego w omawianym wskazaniu w sposób zasadny i zgodny z aktualnymi wytycznymi zabezpieczą potrzeby pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po nieskuteczności standardowej terapii. Podkreśla się jednak, że ich implementacja powinna zostać uzupełniona o jasne mechanizmy monitorowania skuteczności terapii, aby zminimalizować ryzyko nadużyć i zapewnić efektywność kosztową programu. Zwraca się uwagę na ryzyko niewłaściwej kwalifikacji oraz możliwe nadużycia jakie mogą wiązać się z rozszerzeniem kryteriów kwalifikacji do PL. Wśród nich wymienia się m.in. nadrozpoznavalność nietolerancji statyn (brak obiektywnych narzędzi do potwierdzania nietolerancji), nieadekwatna intensyfikacja leczenia (zgłaszanie pacjentów programu z pominięciem standardowego schematu eskalacji). Wskazuje się również, że konsekwencją proponowanych zmian będzie znaczny wzrost kosztów refundacji oraz fakt, że potencjalne zwiększenie dostępności do leczenia może paradoksalnie zmniejszyć dostępność do leczenia osób z wyższym ryzykiem z uwagi na ryzyko większej kwalifikacji do programu osób o mniejszym ryzyku.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla terapii ewolokumabem wskazał standardową opiekę (SoC), rozumianą jako kontynuację leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub ezetymibem w monoterapii w przypadku całkowitej nietolerancji statyn. Wybór ten uzasadniono zgodnością z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami ekspertów klinicznych oraz obowiązującym stanem finansowania terapii w Polsce. Podkreślono, że w populacji docelowej, która nie kwalifikuje się do obecnego programu lekowego, SoC stanowi najbardziej adekwatną opcję leczenia.

Z kolei analitycy Agencji, odnosząc się do aktualnych wytycznych klinicznych, zauważają, że u pacjentów, którzy nie osiągają celu terapeutycznego pomimo stosowania statyn i ezetymibu, zaleca się intensyfikację leczenia poprzez dodanie inhibitora PCSK9 lub inkilisiranu. W związku z tym, biorąc pod uwagę obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.101, które są obecnie spójne dla wszystkich trzech terapii (ewolokumab, alirokumab, inkilisiran), uznaje się za zasadne uwzględnienie alirokumabu i inkilisiranu jako komparatorów. Eksperci kliniczni również podkreślają brak uzasadnienia dla różnicowania kryteriów pomiędzy tymi terapiami. Co istotne, sam Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet uwzględnił alirokumab i inkilisiran, zakładając, że rozszerzenie wskazania refundacyjnego obejmie wszystkie trzy leki w sposób analogiczny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocena skuteczności klinicznej wnioskowanej interwencji została przeprowadzona w oparciu o wyniki RCT FOURIER (badanie rejestracyjne), które dostarcza dowodów w zakresie efektywności klinicznej ewolokumabu względem placebo (stosowanych z SoC) wraz z otwartą fazą przedłużoną FOURIER-OLE, gdzie wszyscy pacjenci otrzymywali EWO+SoC. Dodatkowo, w odpowiedzi na prośbę Agencji o przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej ewolokumabu względem alirokumabu i inkilisiranu Wnioskodawca przeprowadził celowany przegląd, w wyniku którego zidentyfikował 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową – Zhang 2025 oraz Burnett 2022. W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono 2 retrospektywne badania obserwacyjne – Lou 2022 oraz Desai 2021.

EWO+SoC vs PLB+SoC

Wyniki analizy skuteczności klinicznej z badania FOURIER (mediana okresu obserwacji: 2,2 roku) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść EWO+SoC względem PLB+SoC w populacji ogólnej (81% pacjentów z MI) w zakresie:

- I-rzędowego złożonego p.k. – obejmującego zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (**HR=0,85; 95% CI: 0,79; 0,92; p<0,001**);
- kluczowego II-rzędowego p.k. – obejmującego zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI lub udaru (**HR=0,80; 95% CI: 0,73; 0,88; p<0,001**);
- wystąpienia zawału serca (**HR=0,73; 95% CI: 0,65; 0,82; p<0,001**);
- wystąpienia udaru (**HR=0,79; 95% CI: 0,66; 0,95; p=0,01**);

jak również:

- redukcji stężenia LDL-C w całym okresie obserwacji fazy głównej badania FOURIER (% różnica średnich zmian EWO+SoC vs PLB+SoC: od 61% w 12 tyg. do 54% w 168 tyg.), jak również w fazie przedłużonej badania FOURIER-OLE (od 58,4% w 12 tyg. do 57% w 260 tyg. dla wszystkich pacjentów leczonych EWO+SoC).

Analiza badania FOURIER nie wykazała istotnych różnic w zakresie występowania zgonów.

W ramach badania FOURIER przedstawiono również analizę w podgrupach pacjentów dla I-rzędowego p.k., w zależności od różnych czynników wyjściowych, który wykazały:

- istotne statystycznie różnice na korzyść EWO+SoC vs PLB+SoC w podgrupach pacjentów:
 - po zawale serca: 9,6% vs 10,8%; **HR=0,88 (95% CI: 0,80; 0,96)**;
 - po zawale serca ≤1 roku: 13,5% vs 17,2%; **HR=0,81 (95% CI: 0,70; 0,93)**;
 - po zawale serca <2 lat: 13,5% vs 16,9%; **HR=0,80 (95% CI: 0,71; 0,91)**;
 - z ≥2 wcześniejszymi zawałami serca: 18,7% vs 22,4%; **HR=0,82 (95% CI: 0,72; 0,93)**;
 - stosującej dawkowanie EWO co 2 tygodnie: 9,9% vs 11,5%; **HR=0,85 (95% CI: 0,79; 0,92)**;
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami EWO+SoC i PLB+SoC w następujących podgrupach pacjentów: po zawale serca >1 roku; po zawale serca ≥2 lat; z 1 wcześniejszym zawałem serca; stosującej ezetymib.

Powyższe wyniki należy interpretować z ostrożnością, gdyż analiza wyników w przedstawionych podgrupach nie była zaplanowana w ramach analizy statystycznej (*post-hoc*); dodatkowo pacjenci nie byli stratyfikowani pod względem czasu od wystąpienia zawału serca, czy liczby wcześniejszych zawałów, z związku z czym nieznany jest rozkład czynników zakłócających lub różni się on istotnie pomiędzy podgrupami. Należy równocześnie zaznaczyć, że test interakcji przeprowadzony dla pierwszorzędowego punktu końcowego nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów: stosujących i niestosujących ezetymibu ($p_{\text{int}}=0,26$), stosujących ewolokumab co 2 tyg. oraz co miesiąc ($p_{\text{int}}=0,83$), z różnym typem wyjściowej choroby sercowo-naczyniowej ($p_{\text{int}}=0,19$), z ≥2 i 1 wcześniejszym zawałem serca ($p_{\text{int}}=0,15$) oraz z czasem ≤1 oraz >1 roku od wystąpienia zawału ($p_{\text{int}}=0,13$). Natomiast test interakcji wykazał istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów z czasem <2 oraz ≥2 lat od wystąpienia zawału ($p_{\text{int}}=0,04$), co może wskazywać na wpływ tej zmiennej na skuteczność leczenia ewolokumabem w porównaniu do placebo.

Badania dla skuteczności praktycznej (o charakterze retrospektywnym, typu RWE – Lou 2022 oraz Desai 2021) potwierdzają wyniki RCT, wskazując na korzyści z terapii ewolokumabem w zakresie redukcji stężenia LDL-C.

Wyniki badania Lou 2022 wskazują, że wdrożenie leczenia ewolokumabem (w połączeniu ze statynami lub statynami i ezetymibem) u hospitalizowanych pacjentów z ostrym zawałem serca było związane z istotnym statystycznie obniżeniem stężenia LDL zarówno po miesiącu jak i po 3 miesiącach obserwacji w porównaniu do pacjentów leczonych statynami lub statynami z ezetymibem. W obu podgrupach pacjentów stosujących ewolokumab uzyskano redukcję stężenia LDL o ponad 60%. Ponadto ponad 50% pacjentów w powyższych dwóch grupach osiągnęła cel terapeutyczny (LDL <1,4 mmol/L (<55 mg/dl)) po miesiącu leczenia. W badaniu Desai 2021 (bez grupy kontrolnej) w 12-miesięcznym okresie obserwacji, w podgrupie pacjentów po przebyłym zawale serca odnotowano 65% redukcję stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych. W przypadku blisko 70% chorych uzyskano redukcję stężenia LDL-C do poziomu <70 mg/dL.

EWO vs alirokumab oraz EWO vs inklisiran

W związku z tym, że nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności ewolokumabu z alirokumabem oraz inklisiranem wnioskowanie oparto na 3 przeglądach systematycznych z metaanalizą sieciową (Zhang 2025, Jiang 2025 oraz Burnett 2022) wśród pacjentów z dyslipidemią (i/lub z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym w PS Burnett 2022). Wyniki metaanaliz wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej porównywanych leków w odniesieniu do redukcji stężenia LDL-C. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa również nie wykazały znamiennych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami leczonymi alirokumabem, ewolokumabem oraz inklisiranem (Zhang 2025).

Ograniczenia wnioskowania

Należy podkreślić, że żadne z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej jak i praktycznej nie obejmowało populacji pacjentów w pełni zgodnej z wnioskowaną. Do RCT stanowiącego podstawę wnioskowania włączano pacjentów z LDL-C ≥ 70 mg/dl lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl (mediana LDL-C: 92 mg/dl), przy czym na etapie projektowania badania przyjęta wówczas wartość LDL-C była zgodna z celem terapeutycznym określonym obowiązującymi w tamtym czasie wytycznymi praktyki klinicznej. Do kluczowych ograniczeń spójności populacji z badania FOURIER z kryteriami włączenia do programu lekowego należy: włączanie pacjentów leczonych terapią standardową w postaci statyn $\pm$ ezetymibu, przy czym tylko nieco 5% pacjentów z badania było leczonych ezetymibem. Dodatkowo, nie określono jaką część populacji badanej stanowiły osoby z nietolerancją statyn, w związku z czym brak jest danych umożliwiających wnioskowanie w tym zakresie. Populacje pacjentów w badaniach wtórnych nie odpowiadały w pełni populacji wnioskowanej – uwzględniały łącznie populacje pacjentów z dyslipidemią (i/lub z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym). Badania uwzględnione w ramach oceny skuteczności praktycznej obejmowały pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału mięśnia sercowego (Lou 2022) oraz z LDL-C ≥ 70 mg/dl, w tym w subpopulacji z zawałem serca (Desai 2021).

Wyniki badań uwzględnionych w ramach oceny skuteczności praktycznej (Lou 2022 oraz Desai 2021) należy interpretować przy uwzględnieniu zidentyfikowanych ograniczeń – retrospektywny charakter obu badań, zróżnicowana liczebność porównywanych grup (Lou 2022), różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy grupami (Lou 2022), brak grupy kontrolnej (Desai 2021), niską liczebność próby (Desai 2021).

Wyniki opracowań wtórnych (porównanie ewolokumabu względem alirokumab i inklisiran) należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze niską/krytycznie niską wiarygodność włączonych PS (ocena wg skali AMSTAR 2), jak również zidentyfikowane ograniczenia metodyczne, m.in. heterogeniczność włączonych badań pierwotnych pod względem populacji badanej, stosowanych interwencji, okresu obserwacji, różnic w definiowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, brak możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

Podsumowanie

Podsumowując, wyniki analizy efektywności klinicznej oraz praktycznej wskazują na przewagę EWO+SoC względem PLB+SoC oraz na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo (brak istotnych statystycznie różnic) ewolokumabu względem alirokumabu i inklisiranu. Jednak z uwagi na ww. ograniczenia badań wnioskowanie obarczone jest niepewnością.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa ewolokumabu w badaniu FOURIER została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,2 lata. Wyniki wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa pomiędzy grupą leczoną ewolokumabem a grupą placebo, zarówno pod względem częstości zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE). Jedynym zdarzeniem, które występowało częściej w grupie leczonej ewolokumabem, były reakcje w miejscu iniekcji, jednak ich częstość była niska i nie miała istotnego wpływu na ogólną tolerancję leczenia (EWO+SoC vs PLB+SoC: 2,1% vs 1,6%; **OR=1,36; 95% CI: 1,14; 1,62; p<0,001; NNH=180**). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych, w tym dotyczących układu mięśniowego, funkcji poznawczych, parametrów laboratoryjnych czy nowych rozpoznań cukrzycy. Nie odnotowano przypadków powstania przeciwciał neutralizujących, a odsetek pacjentów przerywających leczenie był zbliżony w obu grupach. Długoterminowa obserwacja w badaniu FOURIER-OLE (mediana okresu obserwacji: 5 lat) potwierdziła stabilność profilu bezpieczeństwa ewolokumabu w czasie, bez zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych podczas dłuższej ekspozycji na lek.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (oraz wspólnej, której wyniki zaprezentowano wyłącznie w arkuszu kalkulacyjnym), w dożywotnym horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę RSS. Ewolokumab w skojarzeniu ze statynami i ezetymibem porównano z kontynuacją terapii standardowej.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie ewolokumabu w skojarzeniu z opieką standardową w miejsce samej opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania EWO+SoC vs SoC wyniósł 293 433 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] zł /QALY w wariancie z RSS.

Największy wpływ na wynik CUA ma przyjęcie krótszego horyzontu czasowego analizy. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował wariant, zakładający 15-letni horyzont czasowy, co – w przypadku zastosowania RSS – prowadzi do [REDACTED] aktualnego progu opłacalności terapii (wzrost ICUR o ok. 30%). Najistotniejszy wpływ na obniżenie wartości wskaźnika ICUR zaobserwowano w scenariuszu przyjęcia górnego kwartyłu wyjściowego stężenia LDL-C (obniżenie ICUR o około 23%). Wynik ten wskazuje na istotną zależność pomiędzy wyższym poziomem LDL-C a poprawą relacji koszt-efektywność interwencji.

W związku z przedstawieniem w AKL Wnioskodawcy wyników badania klinicznego, w którym wykazano wyższość EWO+SoC względem SoC, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED] zł (z RSS / bez RSS).

Jako istotne ograniczenia CUA wskazuje się przyjęcie w analizie założeń tj. m.in.: utrzymywanie się efektu terapeutycznego przez cały horyzont czasowy analizy (konieczność ekstrapolacji danych poza okres obserwacji w badaniach), pełnej adherencji pacjentów do leczenia przez cały okres objęty modelem, liniowej zależności pomiędzy obniżeniem poziomu LDL-C a redukcją ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto, z związku z tym, że w badaniu klinicznym FOURIER ezetymib był stosowany jedynie przez niewielki odsetek pacjentów, model nie odzwierciedla w pełni kryteriów programu lekowego, zgodnie z którymi przed zastosowaniem EWO pacjenci powinni otrzymywać ezetymib. Powyższe może prowadzić do zawyżenia opłacalności analizowanego leku względem rzeczywistej praktyki klinicznej. Zwraca się przy tym uwagę również na inne ograniczenia analizy ekonomicznej wynikające z ograniczeń analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań klinicznych.

Jako komparator dla ocenianej terapii przyjęto wyłącznie opiekę standardową, co jest zgodne z założeniami analizy klinicznej. Mając jednak na uwadze obowiązujące wytyczne kliniczne oraz równolegle prowadzone procesy refundacyjne dla alirokumabu i inkilisiranu, których celem jest rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia w ramach tego samego programu lekowego, co terapia wnioskowana, Agencja uznaje za zasadne przeprowadzenie porównania również względem tych dwóch technologii. Szczegółowy komentarz został przedstawiony w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przyjął założenie zakładające rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie lekowym B.101 również dla alirokumabu i inkilisiranu. Analitycy Agencji w pełni zgadzają się z powyższym podejściem, natomiast zwracają przy tym uwagę na niespójności względem podejścia przyjętego w AKL i AE, gdzie alirokumab i inkilisiran nie zostały uwzględnione.

Wyniki BIA wskazują, że rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, zgodnie z przedłożonym wnioskiem, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego wyniosą w wariancie z RSS [REDACTED] zł w I roku analizy, [REDACTED] zł w II roku analizy oraz [REDACTED] zł w III roku obowiązywania decyzji refundacyjnej (wariant podstawowy), natomiast w wariancie bez RSS koszty inkrementalne wyniosą odpowiednio [REDACTED] zł, [REDACTED] zł i [REDACTED] zł.

Maksymalne wyniki oszacowań uzyskano przy założeniu maksymalnego odsetka kwalifikowalności do programu lekowego, a minimalne wyniki w wariancie analizy wrażliwości przyjmującym minimalny odsetek pacjentów

¹⁰ 217 641 zł

z zawałem, u których stosowane są wysokie dawki statyn w połączeniu z ezetymibem (dane nieopublikowane z raportu IQVIA).

Największym źródłem niepewności w BIA pozostają szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej. Zgodnie z opiniami ekspertów, pozyskanymi na etapie tworzenia AWA, łączna liczebność populacji docelowej (pacjenci nieosiągający celu terapeutycznego pomimo terapii skojarzonej ezetymibem i statynami + pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn) wyniosłaby **38,3 – 485 tys.**, a łączna liczba pacjentów, u których ewolokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby **3,8 – 238,5 tys.** Uwzględniając ww. opinie ekspertów należy zauważyć, że oszacowanie przedstawione przez Wnioskodawcę (osób w scenariuszu podstawowym) jest najprawdopodobniej zaniżone, co może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistego obciążenia budżetu płatnika publicznego w przypadku rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego zgodnie z wnioskiem.

Mając na uwadze, że ewolokumab, alirokumab oraz inkilisiran znajdują się w odrębnych grupach limitowych, a także biorąc pod uwagę oszacowania przedstawione w rozdziale 5.3.4 niniejszej AWA, należy wskazać, że przyjęcie w scenariuszu nowym BIA założenia o jednakowych kosztach tych leków budzi istotne wątpliwości analityczne. Takie uproszczenie może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistych wydatków inkrementalnych, co w konsekwencji może wpłynąć na wiarygodność uzyskanych wyników.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskodawca na rzecz niniejszego wniosku zaproponował szereg zmian w zakresie zapisów programu lekowego B.101, które dotyczą kluczowych kryteriów kwalifikacji do programu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego tj.:

1. Obniżenie progu dla stężenia LDL-C z >70 mg/dl na >55 mg/dl

Eksperci wskazują, że proponowana zmiana jest zgodna z zaleceniami towarzystw naukowych, zabezpieczając tym samym potrzeby pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po nieskuteczności dotychczasowej terapii hipolipemizującej.

Analitycy Agencji wskazują, iż proponowany próg LDL-C > 55 mg/dl jest zgodny z celem terapeutycznym dla pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, po nieskuteczności dotychczasowej terapii hipolipemizującej. Należy jednak podkreślić, iż brak jest dowodów klinicznych na skuteczność ewolokumabu u pacjentów w wyjściowym LDL-C w przedziale od 55 do 70 mg/dl.

2. Zmiana w zakresie dotychczasowej terapii hipolipemizującej oraz skrócenie czasu jej stosowania

W opinii Ekspertów proponowane skrócenie czasu jest właściwe i zgodne zaleceniami, które wskazują na zasadność oceny skuteczności terapii hipolipemizującej po okresie 6-8 tyg., natomiast podkreślają iż zmiana powinna być jednolita dla wszystkich leków dostępnych w tej grupie pacjentów w ramach programu lekowego (ewolokumab, alirokumab, inkilisiran).

Analitycy Agencji potwierdzają, iż proponowane zmiany są zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej. Wytyczne polskie oraz europejskie wskazują, że z częstotliwością 4–6 tygodni po rozpoczęciu terapii hipolipemizującej należy monitorować profil lipidów u pacjentów, w celu oceny skuteczności dotychczasowej terapii i ewentualnej konieczności intensyfikacji terapii, natomiast wytyczne amerykańskie wskazują, że u pacjentów po OZW zaleca się wykonanie panelu lipidowego w okresie 4–8 tygodni po rozpoczęciu terapii.

3. Skrócenie okresu leczenia statynami z ≥ 3 miesięcy do ≥ 2 miesięcy w celu stwierdzenia całkowitej nietolerancji (brak tolerancji co najmniej 2 statyn)

Eksperci kliniczni potwierdzają zasadność zmian analogicznie jak powyżej, wskazując na spójność z rekomendacjami klinicznymi, jednak podkreślają konieczność uspołnżenia zapisów dla wszystkich leków dostępnych w ramach programu lekowego (ewolokumab, alirokumab, inkilisiran) dla rozpatrywanej grupy pacjentów.

Analitycy Agencji potwierdzają, iż proponowane skrócenie czasu jest zgodne ze zmniejszeniem częstotliwości oceny skuteczności terapii hipolipemizującej wskazanym przez wytyczne praktyki klinicznej (co 4–6 tygodni – wytyczne polskie i europejskie; co 4-8 tygodni – wytyczne amerykańskie).

4. Odstąpienie od kryterium czasowego dla przebytego zawału serca oraz konieczności występowania dodatkowego zdarzenia sercowo-naczyniowego.

W swojej opinii Konsultant Wojewódzki wskazał, iż odstęp czasowy od przebytego incydentu wieńcowego stanowczo nie zmniejsza ryzyka, stąd przebyte zawały jest wystarczającym czynnikiem dla kwalifikacji. Drugi z

Ekspertów podkreślił, że dotychczasowe zapisy dotyczące poprzednich zawałów w okresie 12- i 24-miesięcy były krzywdzące dla wielu pacjentów, a przynajmniej nie rozwiązywały problemu pacjentom wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy często byli po zawale serca, ale nie w tak krótkim okresie przed zawałem indeksowym.

Należy zaznaczyć, iż proponowane kryteria włączenia do programu lekowego nie są spójne z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego FOURIER.

Populacja badania FOURIER obejmowała w 81% pacjentów po przebytych zawale serca, z medianą czasu od wystąpienia ostatniego zawału na poziomie 3,4 roku w grupie ewolokumabu oraz 3,3 roku w grupie placebo. W ramach analizy skuteczności dostępne były wyniki z badania FOURIER dla podgrup po przebytych zawale serca.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano sześć pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Repatha (CADTH 2024, HAS 2024, PBAC 2022 rozszerzająca rekomendację PBAC 2019, SMC 2017, NICE 2016), jednak żadna z nich nie odnosi się bezpośrednio do populacji wnioskowanej w niniejszym raporcie. Wszystkie rekomendacje obejmują populacje szersze niż wnioskowana, m.in. pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, z przebytym OZW w ciągu ostatnich 52 tygodni, z udokumentowanym zawałem serca, udarem niedokrwinnym, chorobą tętnic obwodowych, cukrzycą, chorobą wielonaczyniową lub innymi czynnikami wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. W większości przypadków kryteria refundacyjne obejmują stężenie LDL-C ≥ 70 mg/dl, a w starszych rekomendacjach (np. NICE 2016, SMC 2017) nawet wyższe wartości (> 135 mg/dl).

Wnioskowana populacja w Polsce obejmuje pacjentów po zawale serca, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do obecnego programu lekowego (np. z powodu przekroczenia 24 miesięcy od MI lub braku dodatkowego zdarzenia sercowo-naczyniowego), a jednocześnie nie osiągają celu terapeutycznego pomimo intensywnego leczenia statynami i ezetymibem. W związku z tym, populacja ta jest węższa i bardziej precyzyjnie zdefiniowana niż populacje uwzględnione w rekomendacjach międzynarodowych.

Warto podkreślić, że pomimo pozytywnego rozstrzygnięcia zidentyfikowanych rekomendacji, wiele z nich zawierało warunki dotyczące konieczności obniżenia ceny leku (np. CADTH 2024) oraz wskazywało na niepewności związane z modelem ekonomicznym i oszacowaniami wpływu na budżet.

Uwagi dodatkowe

Kryteria programu lekowego B.101 zmieniały się na przestrzeni czasu, co było uwarunkowane głównie zmianami w standardach postępowania z pacjentami z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowych, jak również zbyt niską rzeczywistą kwalifikowalnością do programu lekowego. Choć kluczowe badanie kliniczne (FOURIER) stanowiące podstawę wnioskowania o efektywności EWO+SoC vs PLB+SoC zostało zaprojektowane zgodnie z aktualnymi na tamten czas wytycznymi, to jego metodyka przekłada się na ograniczoność danych klinicznych dla populacji aktualnie wnioskowanej.

Obserwowany wciąż zbyt niski odsetek rzeczywistej kwalifikowalności do programu lekowego B.101 może wynikać nie tylko ze zbyt restrykcyjnych kryteriów kwalifikacji do programu, ale również potencjalnie innych kwestii organizacyjnych oraz systemowych m.in. ograniczonej liczby ośrodków realizujących leczenie, zbyt niskiego poziomu edukacji i szkoleń dla lekarzy kwalifikujących do terapii, zbyt niskiego nacisku na adekwatną optymalizację terapii hipolipemizującej (pomimo istnienia udogodnień dla pacjentów w postaci preparatów złożonych tzw. *polypill*, co wpływać powinno na poprawę przestrzegania zaleconej terapii przez pacjentów).

Eksperti kliniczni podkreślają, iż konsekwencją proponowanych zmian będzie znaczny wzrost kosztów refundacji oraz fakt, że potencjalne zwiększenie dostępności do leczenia może paradoksalnie zmniejszyć dostępność do leczenia osób z wyższym ryzykiem z uwagi na ryzyko większej kwalifikacji do programu osób o mniejszym ryzyku.

Analitycy Agencji widzą potrzebę rozszerzenia kryteriów włączenia do programu lekowego, jednak wskazują na konieczność kompleksowych prac nad ujednoliceniem kryteriów dla wszystkich leków (ewolokumab, alirokumab, inkisiran) dostępnych w programie lekowym dla grupy pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Kryteria kwalifikacji muszą w optymalny sposób zabezpieczać potrzeby zdrowotne pacjentów przy jednoczesnym uwzględnieniu możliwości finansowych płatnika – tj. na tyle szerokie, aby możliwe było objęcie leczeniem jak największej liczby pacjentów, ale jednocześnie na tyle restrykcyjne, aby do programu włączano pacjentów o najbardziej niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych oraz tych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ara 2010** Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x
- Bodapati 2023** Bodapati, A. P., Hanif, A., Okafor, D. K., Katyal, G., Kaur, G., Ashraf, H. and Khan, S. PCSK-9 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Cureus*. 2023. 15(10):e46605.
- Bonaca 2018** Bonaca M.P. et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):338-350.
- Burnett 2022** 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.
- CTTC** Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Desai 2021** 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.
- Gaba 2023** Gaba, P., O'Donoghue, M. L., Park, J. G., Wiviott, S. D., Atar, D., Kuder, J. F., Im, K., Murphy, S. A., De Ferrari, G. M., Gaciong, Z. A., Toth, K., Gouni-Berthold, I., Lopez-Miranda, J., Schiele, F., Mach, F., Flores-Arredondo, J. H., Lopez, J. A. G., Elliott-Davey, M., Wang, B., Monsalvo, M. L., Abbasi, S., Giugliano, R. P. and Sabatine, M. S. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. *Circulation*. 2023. 147(16):1192-1203.
- Gencer 2020** Gencer, B., Mac, H. F., Murphy, S. A., De Ferrari, G. M., Huber, K., Lewis, B. S., Ferreira, J., Kurtz, C. E., Wang, H., Honarpour, N., Keech, A. C., Sever, P. S., Pedersen, T. R., Sabatine, M. S. and Giugliano, R. P. Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients with Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis from the FOURIER Trial. *JAMA Cardiology*. 2020. 5(8):952-957.
- Hainsworth 2024** Hainsworth R, Thompson AJ, Guthrie B, Payne K, Rogers G. International Systematic Review of Utility Values Associated with Cardiovascular Disease and Reflections on Selecting Evidence for a UK Decision-Analytic Model. *Med Decis Making*. 2024;44(2):217-234. doi:10.1177/0272989X231214782
- Imran 2023** Imran, T. F., Khan, A. A., Has, P., Jacobson, A., Bogin, S., Khalid, M., Khan, A., Kim, S., Erqou, S., Choudhary, G., Aspry, K. and Wu, W. C. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and small interfering RNA therapy for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2023. 18(12):e0295359.
- Jiang 2025** Jiang Y, Wang Y, Ma S, Qian L, Jing Y, Chen X, Yang J. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors, potent statins, and their combinations for reducing low-density lipoprotein cholesterol in hyperlipidemia patients: a systematic network meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2025 Feb 5;11:1415668. doi: 10.3389/fcvm.2024.1415668
- Lou 2022** 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.
- Matza 2015** Matza LS, Stewart KD, Gandra SR, Delio PR, Fenster BE, Davies EW, Jordan JB, Lothgren M, Feeny DH. Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities. *BMC Health Serv Res*. 2015 Apr 22;15:173. doi: 10.1186/s12913-015-0772-9.
- O'Donoghue 2022** O'Donoghue, M. L., Giugliano, R. P., Wiviott, S. D., Atar, D., Keech, A., Kuder, J. F., Im, K., Murphy, S. A., Flores-Arredondo, J. H., Lopez, J. A. G., Elliott-Davey, M., Wang, B., Monsalvo, M. L., Abbasi, S. and Sabatine, M. S. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2022. 146(15):1109-1119.
- Sabatine 2017** 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.

Sabatine 2018	Sabatine M.S. et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. <i>Circulation</i> . 2018 Aug 21;138(8):756-766.
Shi 2024	Shi, W., Xu, Y., Zhou, L., Wang, W., Huang, W. and Zhou, B. In-hospital initiation of a PCSK9 inhibitor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Medicine (United States)</i> . 2024. 103(10)(E37416).
Wiviott 2020	Wiviott, S. D., Giugliano, R. P., Morrow, D. A., De Ferrari, G. M., Lewis, B. S., Huber, K., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Forni, D. M., Kurtz, C. E., Honarpour, N., Keech, A. C., Sever, P. S., Pedersen, T. R. and Sabatine, M. S. Effect of Evolocumab on Type and Size of Subsequent Myocardial Infarction: A Prespecified Analysis of the FOURIER Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiology</i> . 2020. 5(7):787-793.
Zhang 2025	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. <i>Rev Cardiovasc Med</i> . 2025 Feb 22;26(2):25248. doi: 10.31083/RCM25248.

Rekomendacje finansowe

CADTH 2024	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)
HAS 2024	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/repatha_270324_summary_ct20274.pdf
PBAC 2022	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/files/evolocumab-psd-july-2022.pdf
PBAC 2019	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/evolocumab-psd-november-2019.pdf
SMC 2018	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/evolocumab-repatha-non-submission-smc2133/
SMC 2017	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/evolocumab-repatha-resubmission-114816/
NICE 2016	https://www.nice.org.uk/guidance/ta394

Rekomendacje kliniczne

ACC/AHA/ACEP/N AEMSP/SCAI 2025	Rao SV, O'Donoghue ML, et al. 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. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2025 Feb 27:S0735-1097(24)10424-X. doi: 10.1016/j.jacc.2024.11.009
ESC 2023	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
PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021	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.termia.pl/WYTYCZNE-PTL-KLRWP-PTK-r-nPTDL-PTD-PTNT-DIAGNOSTYKI-r-nL-LECZENIA-ZABURZEN-r-nLIPIDOWYCH-W-POLSCE-2021,166,45338,0,1.html
Stanowisko Ekspertów PTK 2023	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]. <i>Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)</i> . 2023. 81(7-8):818-823, https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/view/KP.a2023.0162
NICE 2023	NICE, Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE guideline Published: 14 December 2023, https://www.nice.org.uk/guidance/ng238 , data dostępu

Pozostałe publikacje

ChPL Repatha	Charakterystyka Produktu Leczniczego Repatha (ewolokumab), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/repatha-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 02.06.2025 r.]
Nowowiejska-Wiewióra 2023 (KOS-Zawał)	Nowowiejska-Wiewióra A. Dyslipidemia treatment and attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients participating in the Managed Care for Acute Myocardial Infarction Survivors program. <i>Kardiologia Polska</i> . 2023;81(4):359-365. doi: 10.33963/KP.a2023.0045. Epub 2023 Mar 5.

Szczeklik 2024
(mały podręcznik)

Dostęp online: <https://www.mp.pl/interna/> [data dostępu: 2.06.2025 r.]

Thygesen 2018

Czwarta uniwersalna definicja zawału serca, Kardiologia Polska 2018, 76(10): 1383-1415, https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/download/KP.2018.0203/62413 [data dostępu: 2.06.2025 r.]

13. Załączniki

- Załącznik 1. Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawale serca – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2024 r.
- Załącznik 2. Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawale serca – analiza kliniczna, Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2024 r.
- Załącznik 3. Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawale serca – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2024 r.
- Załącznik 4. Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawale serca – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2024 r.
- Załącznik 5. 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 (w sprawie wymagań minimalnych).