



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Tryngolza (olezarsen)
we wskazaniu:
do stosowania jako uzupełnienie diety u pacjentów
dorosłych w leczeniu genetycznie potwierdzonego
zespołu rodzinnej chylomikronemii (ang. *familial
chylomicronemia syndrome, FCS*)**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.13
Data ukończenia: 20.02.2026

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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), 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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 podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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.)

Wykaz wybranych skrótów

ADR	zdarzenie niepożądane związane z przyjmowanym lekiem (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APOA5	apolipoproteiny CV (ang. <i>apolipoprotein A-V</i>)
apoB-48	apolipoproteina B-48 (ang. <i>apolipoprotein B-48</i>)
APOC2	apolipoproteina C2 (ang. <i>apolipoprotein C2</i>)
apoC-III	apolipoproteina C3 (ang. <i>apolipoprotein C3</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
BL	wartość wyjściowa (ang. <i>base line</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EAS	Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (ang. <i>European Atherosclerosis Society</i>)
eGFR	szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>The European Society of Cardiology</i>)
FAERS	ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FCS	zespół rodzinnej chylomikronemii (ang. <i>familial chylomicronemia syndrome</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GPIHBP1	białko wiążące lipoproteiny o wysokiej gęstości zakotwiczone glikozylofosfatydylinozytalem 1 (ang. <i>glycosylphosphatidylinositol anchored high-density lipoprotein-binding protein 1</i>)
LPL	lipaza lipoproteinowa (ang. <i>lipoprotein lipase</i>)
LIMF1	czynnik dojrzewania lipazy 1 (ang. <i>lipase maturation factor 1</i>)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares mean</i>)
LSMD	różnica średnich obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>Least Squares Mean Difference</i>)
mRNA	kwasy rybonukleinowe (ang. <i>messenger ribonucleic acid</i>)
non-HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein innych niż o wysokiej gęstości (ang. <i>non-high-density lipoprotein cholesterol</i>)
OLE	otwarta, przedłużona faza badania (ang. <i>open-label extension</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OZT	ostre zapalenia trzustki
PROs	wyniki raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)

TG	Triglicerydy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	5
Podsumowanie	7
1. Przedmiot analizy	8
1.1. Informacje podstawowe	8
1.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	9
1.2.1. Przeciwwskazania	9
1.2.2. Diagnostyka	9
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	9
1.2.2.2. Monitorowanie.....	9
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	10
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	11
2.1. Problem zdrowotny	11
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	12
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	12
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	13
3. Wielkość populacji docelowej.....	14
3.1. Szacowanie wielkości populacji	14
3.1.1. Opis metodyki	14
3.1.2. Wyniki oszacowań	14
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	14
4. Dowody naukowe	15
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	15
4.2. Opis badań	16
4.2.1. Opis komparatora	17
4.2.2. Opis punktów końcowych	17
4.3. Kryteria populacji docelowej.....	17
4.4. Ocena jakości badań.....	17
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	18
5. Ocena siły interwencji.....	19
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	19
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	20
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	22
5.4. Podsumowanie siły interwencji	22
6. Ocena wpływu na budżet.....	24
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	24

6.1.1.	Założenia	24
6.1.2.	Wyniki	24
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	24
6.2.1.	Założenia	24
6.2.2.	Wyniki	25
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	25
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	25
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet	26
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	27
8.	Źródła.....	29
9.	Załączniki.....	30
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	30
9.2.	Strategia wyszukiwania	30
9.3.	Diagram selekcji publikacji	32
9.4.	Kryteria populacji docelowej.....	33
9.5.	Ocena jakości badań.....	34
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA.....	34
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA.....	35

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Według wytycznych klinicznych, postępowanie w FCS obejmuje przede wszystkim rygorystyczną dietę niskotłuszczową oraz całkowitą rezygnację z alkoholu. Dodatkowo jako opcja terapeutyczna wskazany został lek Waylivra, przy czym nie jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce.
- W leczeniu pacjentów z zespołem rodzinnej chylomikronemii dostępne są refundowane leki stosowane w terapii hipertriglicerydemii (statyny oraz fibraty), jednak nie posiadają one literalnego wskazania do stosowania w FCS. Co istotne, ich skuteczność w tej jednostce chorobowej jest ograniczona.
- Biorąc pod uwagę powyższe, obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna terapia dedykowana leczeniu chorych z FCS, która mogłaby stanowić realną alternatywę dla ocenianej technologii.

2. Siła interwencji

- Skuteczność
 - jakość życia: wykazano, że większość pacjentów z FCS po terapii olezarsenem odczuła istotną poprawę w zakresie objawów związanych z chorobą i jakości życia (w tym zmniejszenie bólu brzucha, zmęczenia oraz ograniczeń społecznych i dietetycznych);
 - do 6. miesiąca odnotowano większy spadek stężenia triglicerydów w grupie otrzymującej olezarsen w porównaniu z placebo, a różnica była istotna statystycznie (różnica: **-43,5** punktu procentowego; 95% CI: -69,1; -17,9; $p < 0,001$);
 - różnica w średniej procentowej zmianie stężenia apoC-III, apoB-48 oraz non-HDL-C od wartości wyjściowej do 6. miesiąca wyniosła odpowiednio **-73,7** (95% CI: -94,6; -52,8), **-84,0** (95% CI: -137,0; -31,0) oraz **-24,2** (95% CI: 40,5; -7,9) punktu procentowego dla grupy interwencji względem placebo; dla wszystkich wyników osiągnięto istotność statystyczną;
 - rezultaty utrzymywały się w czasie i spadki obserwowano również w 12. miesiącu leczenia;
 - po 6 miesiącach leczenia, odsetek uczestników z redukcją stężenia triglicerydów na czczo o $\geq 40\%$ wyniósł 40,9% (9 osób) w grupie olezarsenu, w porównaniu do 4,3% (1 osoba) w grupie placebo ($p = 0,0183$);
 - do 53. tygodnia badania w grupie placebo wystąpiło 11 epizodów ostrego zapalenia trzustki, natomiast w każdej z grup olezarsenu – po jednym epizodzie (współczynnik ryzyka dla grup olezarsenu względem placebo: 0,12; 95% CI: 0,02; 0,66).
- Bezpieczeństwo
 - jakiegokolwiek AE odnotowano u ok. 88% pacjentów (najczęściej: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, COVID-19, ból brzucha, nudności, wymioty);
 - SAE wystąpiły u 16,7% pacjentów; nie odnotowano zgonów;
 - przerwanie leczenia z powodu AE dotyczyło 10,6% przypadków.

3. Jakość dowodów naukowych

- Ryzyko błędu systematycznego oceniono (wg narzędzia RoB dla badań RCT) na niskie.
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - nieliczna populacja;
 - brak zastosowania aktywnego komparatora;
 - do oceny jakości życia nie zastosowanego zwalidowanego narzędzia;
 - krótki okres obserwacji – brak danych dotyczących długotrwałej skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.

4. Wielkość populacji docelowej

- Wielkość populacji docelowej została oszacowana na 37 – 38 osób. Ze względu na ultraradki charakter choroby, oczekuje się utrzymania podobnej liczby przypadków w kolejnych latach.
- Należy zaznaczyć, że przedstawione oszacowanie obejmuje również osoby poniżej 18. roku życia, podczas gdy lek jest wskazany wyłącznie dla dorosłych pacjentów. W konsekwencji rzeczywista populacja docelowa będzie mniejsza, a powyższe wyliczenia należy uznać za przeszacowane i stanowiące wariant maksymalny.

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Tryngolza, 80 mg roztwór do wstrzykiwań w napelnionym wstrzykiwaczu półautomatycznym, opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz. GTIN: brak
Substancja czynna	olezarsen
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Tryngolza jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie diety u pacjentów dorosłych w leczeniu genetycznie potwierdzonego zespołu rodzinnej chylomikronemii (ang. <i>familial chylomicronemia syndrome</i> , FCS). ICD-10: E78.3 Hiperchylomikronemia ICD-11: 5C80.1 Hipertriglicerydemia ORPHA: 444490
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Zalecana dawka olezarsenu wynosi 80 mg podawane w postaci wstrzyknięcia podskórnego raz w miesiącu.
Droga podania	Jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.
Mechanizm działania	Olezarsen jest koniugatem antysensownego oligonukleotydu i triantenowej N-acetylogalaktozaminy (GalNAc3), który powoduje degradację informacyjnego kwasu rybonukleinowego (ang. <i>messenger ribonucleic acid</i> , mRNA) apolipoproteiny C3 (ang. <i>apolipoprotein C3</i> , apoC-III) poprzez selektywne wiązanie się z jej mRNA, co prowadzi do rozszczepienia mRNA apolipoproteiny C3 za pośrednictwem rybonukleazy H1 (RNase H1). Olezarsen jest idealnie komplementarny do miejsca na chromosomie 11 w pozycjach 116,833,046 do 116,833,065, odpowiadających genowi apoC-III zgodnie z wersją Ensembl 109 (kompilacja GRCh38) genomu homo sapiens. Prowadzi to do specyficznych redukcji białka apoC-III w surowicy, co skutkuje zmniejszeniem stężenia triglicerydów w osoczu. Badania wskazują, że apoC-III reguluje zarówno metabolizm triglicerydów, jak i klirens wątrobowy chylomikronów i innych lipoprotein bogatych w triglicerydy.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące lipidy, inne leki modyfikujące lipidy. Kod ATC: jeszcze nie przydzielony.
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady – EU/3/24/2973 z dnia 21 sierpnia 2024 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update report</i> , PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	17.09.2025 r. EU/1/25/1969/001
Podmiot odpowiedzialny	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm Szwecja

Źródło: ChPL Tryngolza, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tryngolza> [dostęp: 30.12.2025].

Substancja czynna leku Tryngolza, olezarsen, jest oligonukleotydem antysensownym, bardzo krótkim fragmentem syntetycznego RNA. Został on opracowany w taki sposób, aby blokował produkcję białka apolipoproteiny C-III (apoC-III), które spowalnia rozpad tłuszczów. Blokując produkcję tego białka, lek obniża poziom triglicerydów we krwi, a w rezultacie gromadzenie się tłuszczu w organizmie.

Aktualnie na rynku dla wskazanej grupy pacjentów jest dostępny lek o zbliżonym mechanizmie działania – Waylivra.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (diwodorofosforan sodu, wodorofosforan disodu, chlorek sodu, woda do wstrzykiwań, wodorotlenek sodu, kwas solny).
- Przed rozpoczęciem stosowania leku Tryngolza należy upewnić się, że stan zdrowia pacjenta – w szczególności w zakresie czynności wątroby, nerek oraz liczby płytek krwi – został odpowiednio oceniony przez specjalistę.
- Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat – brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej.
- Zaleca się unikanie stosowania leku w okresie ciąży, a kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.
- W przypadku karmienia piersią – decyzję o stosowaniu leku lub karmieniu piersią podejmuje lekarz, biorąc pod uwagę korzyści dla matki i dziecka.

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

- Badania genetyczne potwierdzające obecność mutacji powodujących zespół rodzinnej chylomikronemii (FCS).
- Wywiad kliniczny dotyczący wcześniejszego leczenia innymi lekami obniżającymi stężenie triglicerydów oraz stosowania diety niskotłuszczowej.
- Ocena stężenia triglicerydów we krwi (nieprawidłowo wysokie wartości).
- Wywiad w kierunku ostrego zapalenia trzustki.
- Morfologia krwi z oceną liczby płytek.
- Ocena funkcji wątroby (ALT, AST, bilirubina).
- Ocena funkcji nerek (eGFR, białkomocz).
- Wykluczenie innych istotnych chorób współistniejących (m.in. niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, skazy krwotocznej lub koagulopatii, aktywnego zakażenia HIV, wirusa zapalenia wątroby typu C lub typu B).

Komentarz analityków

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357)³ badania genetyczne w kompleksowej diagnostyce innych chorób uwarunkowanych genetycznie są finansowane ze środków publicznych.

1.2.2.2. Monitorowanie

- Morfologia krwi: co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy, potem co 3 miesiące lub według decyzji lekarza (szczególnie u pacjentów z wyjściowo niską liczbą płytek lub innymi czynnikami ryzyka).
- Próby wątrobowe i funkcja nerek: co 3 miesiące lub częściej, jeśli wystąpią nieprawidłowości.
- Triglicerydy: co 3–6 miesięcy lub według potrzeby (ocena skuteczności).
- Obserwacja kliniczna: każda wizyta, a także samokontrola przez pacjenta (objawy niepożądane, reakcje alergiczne).
- W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych: natychmiastowa kontrola i odpowiednie badania.

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU2016000357> [dostęp: 30.12.2025].

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Tryngolza (olezarsen) jest lekiem wskazanym do stosowania jako uzupełnienie diety w leczeniu osób dorosłych z genetycznie potwierdzonym zespołem rodzinnej chylomikronemii (ang. *familial chylomicronemia syndrome*, FCS), chorobą genetyczną, która powoduje wysokie stężenie tłuszczów zwanych triglicerydami we krwi.

Mechanizm działania Tryngolza polega na blokowaniu produkcji apolipoproteiny C-III (apoC-III), białka, które spowalnia usuwanie triglicerydów z organizmu. Poprzez redukcję stężenia tego białka lek przyczynia się do obniżenia poziomu triglicerydów we krwi.

Zbliżonym mechanizmem działania jak oceniana technologia charakteryzuje się produkt leczniczy Waylivra wskazany do leczenia FCS.

Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny ^{4 5 6}

ICD-10: E78.3 Hiperchylomikronemia

ICD-11: 5C80.1 Hipertriglicerydemia

ORPHA: 444490

Zespół rodzinnej chylomikronemii (ang. *familial chylomicronemia syndrome*, FCS) to rzadka choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie, ujawniająca się już w dzieciństwie i charakteryzująca się ciężką hipertriglicerydemią – stężenie triglicerydów (TG) przekracza 10 mmol/l (>885 mg/dl). Szacuje się, że na świecie FCS występuje z częstością od 1 do 13 przypadków na milion osób. Częstość występowania różni się w zależności od regionu geograficznego oraz od tego, czy rozpoznanie opiera się na badaniach genetycznych, czy tylko na kryteriach klinicznych.

Proces diagnostyczny rozpoczyna się od oceny klinicznej, w której zwraca się uwagę na charakterystyczne objawy, takie jak nawracające ostre zapalenia trzustki, napadowe bóle brzucha, żółtaki guzkowe lub grudkowe na powierzchni skóry oraz lipemia siatkówki.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się bardzo wysokie stężenie triglicerydów (TG) oraz cholesterolu całkowitego (ang. *total cholesterol*, TC), przy czym jest to cholesterol zawarty głównie w chylomikronach. Charakterystyczne jest to, że stężenie LDL-C (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*) oraz apolipoproteiny B nie jest zwiększone. Surowica pobrana na czczo ma mleczny wygląd, co jest typowe dla obecności chylomikronów. Dodatni wynik testu zimnej flotacji, polegający na pojawieniu się warstwy chylomikronów na powierzchni surowicy po schłodzeniu, dodatkowo potwierdza podejrzenie FCS.

Kluczowym elementem diagnostyki jest potwierdzenie genetyczne, czyli wykazanie obecności mutacji w jednym z pięciu genów odpowiedzialnych za metabolizm chylomikronów. Najczęściej są to mutacje w genie lipazy lipoproteinowej (ang. *lipoprotein lipase*, LPL), ale mogą również dotyczyć genów apolipoproteiny CII (ang. *apolipoprotein C2*, APOC2), apolipoproteiny CV (ang. *apolipoprotein A-V*, APOA5), LIMF1 (ang. *lipase maturation factor 1*) lub GPIHBP1 (ang. *glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1*).

Wykrycie mutacji w jednym z tych genów pozwala na ostateczne potwierdzenie rozpoznania FCS.

Możliwości skutecznego leczenia FCS są ograniczone. Podstawę postępowania stanowi stosowanie skrajnie restrykcyjnej diety niskotłuszczowej oraz całkowita abstynencja od alkoholu. Pacjenci często przyjmują różne leki łagodzące ból i inne objawy choroby. Osoby stosujące dietę niskotłuszczową wymagają suplementacji niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (linolowego i alfa-linolenowego) oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K). Dodatkowo, w leczeniu mogą być stosowane preparaty obniżające cholesterol, takie jak fibryny, kwas nikotynowy czy statyny, jednak ich skuteczność w FCS jest ograniczona. W Europie dostępny jest również lek Waylivra (volanesorsen), zatwierdzony przez EMA jako terapia wspomagająca dietę u dorosłych pacjentów z genetycznie potwierdzonym FCS i wysokim ryzykiem ostrego zapalenia trzustki.

⁴ EPAR Tryngolza.

⁵ M. Banach et al., *Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021*, Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce, Rok 2021, tom 7, nr 3, Strony: 113–222, Published by Via Medica, e-ISSN 2450–1719; <https://www.nadcisnienietetnicze.pl/sites/scm/files/2022-01/Wytyczne%20PTL%20KLRWP%20PTK%20PTDL%20PTD%20PTNT%20diagnostyki%20i%20leczenia%20zaburzen%20C5%84%20lipidowych%20w%20Polsce%202021.pdf> [dostęp: 30.12.2025].

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/hst13/resources/volanesorsen-for-treating-familial-chylomicronaemia-syndrome-pdf-50216257168837> [dostęp: 30.12.2025].

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, PTL (<https://ptlipid.pl/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
- Orphanet (<https://www.orpha.net/>);
- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>);
- National Organization for Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org/>);
- European Atherosclerosis Society, EAS (<https://eas-society.org/>)

Dodatkowo, przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych „familial chylomicronemia syndrome”, „familial chylomicronemia syndrome guidelines”, „FCS guidelines”, „dyslipidemia guidelines”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.12.2025 r. Odnaleziono 2 dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Odnaleziono jedne rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce (PTL 2021) oraz jedne Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (2025). Oba dokumenty zostały opublikowane przed datą rejestracji ocenianej technologii.

Według odnalezionych wytycznych leczenie zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS) opiera się przede wszystkim na bardzo restrykcyjnej diecie ubogotłuszczowej (tłuszcze <10–15% energii), całkowitej abstynencji od alkoholu oraz ograniczeniu spożycia cukrów prostych i redukcji masy ciała w przypadku nadwagi. Kluczowe znaczenie ma edukacja pacjenta i wsparcie dietetyczne, a także regularna aktywność fizyczna. Klasyczne leki hipolipemizujące, takie jak statyny, fibraty czy kwasy omega-3, mają ograniczoną skuteczność w FCS. W ostatnich latach pojawiły się nowe możliwości terapeutyczne – wolanesorsen (Waylivra), będący antysensownym oligonukleotydem hamującym syntezę apolipoproteiny C-III, został dopuszczony przez EMA do leczenia FCS u dorosłych. Lek ten istotnie obniża stężenie triglicerydów, jednak wymaga ścisłego monitorowania liczby płytek krwi ze względu na ryzyko trombocytopenii.

Wnioski:

Żadne z odnalezionych wytycznych nie uwzględniają ocenianej technologii w swoich zaleceniach. Aktualne postępowanie w FCS obejmuje przede wszystkim rygorystyczną dietę niskotłuszczową oraz całkowitą rezygnację z alkoholu. Dodatkowo, dla ocenianego wskazania dostępny jest lek Waylivra, który stanowi opcję terapeutyczną dla wybranych pacjentów (nierefundowany w Polsce).

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Tryngolza i substancja czynna olezarsen nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: dieta niskotłuszczowa, abstynencja od alkoholu, wolanesorsen;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: dieta niskotłuszczowa, abstynencja od alkoholu, wolanesorsen, fibraty, statyny, kwasy omega-3;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r.⁷ we wskazaniu: zespół rodzinnej chylomikronemii refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: fibraty i statyny;

⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 09.01.2026 r.].

- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: nie dotyczy.

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zespół rodzinnej chylomikronemii to rzadka choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie, ujawniająca się już w dzieciństwie i charakteryzująca się ciężką hipertriglicerydemią – stężenie triglicerydów (TG) przekracza 10 mmol/l (>885 mg/dl). Szacuje się, że na świecie FCS występuje z częstością od 1 do 13 przypadków na milion osób.

Choroba manifestuje się m.in. nawracającymi ostrymi zapaleniami trzustki, napadowymi bólami brzucha, żółtakami guzkowymi lub grudkowymi na powierzchni skóry oraz lipemią siatkówki.

Według wytycznych klinicznych, postępowanie w FCS obejmuje przede wszystkim rygorystyczną dietę niskotłuszczową oraz całkowitą rezygnację z alkoholu. Dodatkowo jako opcja terapeutyczna wskazany został lek Waylivra, przy czym nie jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce. Oceniana technologia nie została wymieniona w żadnym z odnalezionych dokumentów.

Substancja czynna olezarsen nie była wcześniej oceniana przez Agencję.

W leczeniu pacjentów z zespołem rodzinnej chylomikronemii dostępne są refundowane leki stosowane w terapii hipertriglicerydemii, jednak nie posiadają one literalnego wskazania do stosowania w FCS. Co istotne, ich skuteczność w tej jednostce chorobowej jest ograniczona.

Biorąc pod uwagę powyższe, obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna technologia dedykowana leczeniu chorych z FCS, która mogłaby stanowić realną alternatywę dla ocenianej technologii.

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Ze względu na brak dedykowanego kodu ICD-10 dla ocenianej jednostki chorobowej wielkość docelowej populacji została oszacowana na podstawie częstości występowania zespołu rodzinnej chylomikronemii, która zgodnie z polskimi wytycznymi wynosi około 1 przypadek na 1 000 000 osób. Przy uwzględnieniu danych Głównego Urzędu Statystycznego⁸ dotyczących liczby ludności w Polsce w latach 2000–2024 (37 – 38 mln mieszkańców, z obserwowaną tendencją spadkową), szacuje się, że populacja docelowa będzie obejmować około 37 – 38 osób.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Wielkość populacji docelowej: **37 – 38 osób**.

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Wielkość populacji docelowej została oszacowana na 37 – 38 osób. Ze względu na ultraradki charakter choroby, oczekuje się utrzymania podobnej liczby przypadków w kolejnych latach.

Tryngolza przeznaczona jest do leczenia długoterminowego a decyzję o kontynuacji podejmuje lekarz na podstawie skuteczności i tolerancji leczenia.

Należy zaznaczyć, że przedstawione oszacowanie obejmuje również osoby poniżej 18. roku życia, podczas gdy lek jest wskazany wyłącznie dla dorosłych pacjentów. W konsekwencji rzeczywista populacja docelowa będzie mniejsza, a powyższe wyliczenia należy uznać za przeszacowane i stanowiące wariant maksymalny.

⁸ <https://ssgk.stat.gov.pl/Ludnosc.html> [dostęp: 31.12.2025 r.].

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących olezarsenu we wskazaniu: zespół rodzinnej chylomikronemii (ang. *familial chylomicronemia syndrome*, FCS), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2 stycznia 2026 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z zespołem rodzinnej chylomikronemii (ang. <i>familial chylomicronemia syndrome</i> , FCS)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	olezarsen	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

Do analizy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją porównujące olezarsen z placebo (ISIS 678354-CS3, BALANCE).

Charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
ISIS 678354-CS3 NCT04568434 (BALANCE) Stroes 2024 Alexander 2025 Yang 2025 Typ badania: interwencyjne Źródło finansowania: Ionis Pharmaceuticals, Inc.	Badanie: - wieloośrodkowe, międzynarodowe, - randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - kontrolowane placebo, - III fazy, - zakończone. Hipoteza: <i>superiority</i> . Okres obserwacji: - długość udziału w badaniu wynosiła około 74 tygodni, co obejmowało 8 tygodni okresu przesiewowego, 53-tygodniowy okres leczenia i 13-tygodniowy okres oceny po leczeniu, - po okresie leczenia kwalifikujący się pacjenci mogli mieć możliwość zapisania się do otwartego badania przedłużającego.	Głównymi kryteriami włączenia do badania były: rozpoznanie FCS potwierdzone badaniem genetycznym oraz w wywiadzie zapalenie lub bez zapalenia trzustki. - Do badania włączono ogółem 66 pacjentów. - Średni wiek wynosił 45 lat. 38 (58%) pacjentów było płci żeńskiej, 56 (85%) było rasy białej, a 59 (89%) było pochodzenia innego niż latynoskie. - Na początku badania pacjenci we wszystkich grupach byli leczeni statynami (24%), kwasami tłuszczowymi omega-3 (38%), fibratami (46%) lub innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów (9%). - Wszyscy pacjenci musieli przestrzegać przepisanej diety przez cały okres trwania badania. 71% wszystkich pacjentów miało w wywiadzie udokumentowane ostre zapalenie trzustki w ciągu ostatnich 10 lat. - Średnie (odchylenie standardowe [ang. <i>standard deviation</i>, SD]) stężenie TG na czczo w punkcie wyjściowym wynosiło 2629,5 (1315,45) mg/dl.	Po ≥ 4 -tygodniowym okresie wprowadzającym, podczas którego pacjenci nadal stosowali dietę zawierającą ≤ 20 g tłuszczu dziennie, pacjentów losowo przydzielono w stosunku 1:1 do kohorty A (50 mg) lub kohorty B (80 mg), a następnie każdą kohortę zrandomizowano w stosunku 2:1 do otrzymywania odpowiednio olezarsenu lub placebo drogą wstrzyknięcia podskórnego. W sumie 66 pacjentów zostało poddanych randomizacji: 22 przydzielono do grupy otrzymującej 80 mg olezarsenu, 21 do grupy otrzymującej 50 mg olezarsenu, 23 do grupy otrzymującej placebo.	Pierwszorzędowy: - procentowa zmiana stężenia triglicerydów na czczo od początku badania do 6. miesiąca. Pozostałe (wybrane): - procentowa zmiana stężenia triglicerydów na czczo od początku badania do 12. miesiąca; - procentowa zmiana stężenia apoC-III na czczo od początku badania do 6. i 12. miesiąca; - procentowa zmiana stężenia apoB-48 na czczo od początku badania do 6. i 12. miesiąca; - odsetek uczestników z $\geq 40\%$ spadkiem stężenia triglicerydów na czczo w 6. miesiącu; - procentowa zmiana stężenia non-HDL-C na czczo od początku badania do 6. i 12. miesiąca; - częstość występowania ostrych przypadków zapalenia trzustki u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie w ciągu 10 lat przed badaniem przesiewowym.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Tryngolza, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04568434?term=NCT04568434&rank=1> [dostęp: 2.01.2026].

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano placebo.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie BALANCE:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności.
- Jakości życia:
 - Brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia.
- Wyleczenia:
 - Brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Procentowa zmiana stężenia triglicerydów na czczo od początku badania do 6. miesiąca – **pierwszorzędowy punkt końcowy**.
 - Procentowa zmiana stężenia triglicerydów na czczo od początku badania do 12. miesiąca.
 - Procentowa zmiana stężenia apolipoproteiny C3 (apoC-III) oraz apolipoproteiny B-48 (apoB-48) na czczo od początku badania do 6. i 12. miesiąca.
 - Odsetek uczestników z $\geq 40\%$ spadkiem stężenia triglicerydów na czczo w 6. miesiącu.
 - Procentowa zmiana stężenia non-HDL-C na czczo od początku badania do 6. i 12. miesiąca
- Bezpieczeństwa:
 - Częstość występowania ostrych przypadków zapalenia trzustki u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie w ciągu 10 lat przed badaniem przesiewowym.
 - Nasilenie i liczba zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.

Komentarz analityków:

Jako kryteria włączenia do badania wskazano gotowość do wypełniania ankiety dla wyników PRO (ang. patient reported outcome), jednak w protokole badania nie wymieniono żadnych punktów końcowych odnoszących się do jakości życia. Aspekt ten został opisany w publikacji Sikora-Kessler 2025, która odnosi się do otwartej, przedłużonej (ang. open-label extension, OLE) fazy badania BALANCE.

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Tryngolza przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.4.

Podsumowanie

Zarówno kryteria badania klinicznego, jak i zapisy w ChPL dla leku Tryngolza koncentrują się na leczeniu dorosłych pacjentów z genetycznie potwierdzonym zespołem rodzinnej chylomikronemii, wymagając stosowania diety niskotłuszczowej oraz możliwości łączenia terapii z innymi lekami obniżającymi lipidy. Kryteria badania klinicznego są jednak bardziej szczegółowe – obejmują m.in. konkretne wartości laboratoryjne oraz czynniki wykluczające. Istotną różnicą jest także podejście do historii zapalenia trzustki: w badaniu klinicznym szczegółowo określono, że większość pacjentów powinna mieć udokumentowane ostre zapalenie trzustki w ciągu ostatnich 10 lat, podczas gdy w ChPL nie przedstawiono takiego wymogu.

4.4. Ocena jakości badań

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego BALANCE przedstawiono w załączniku 9.5.

Wnioski

Badanie rejestracyjne BALANCE, będące podstawą rejestracji leku Tryngolza (olezarsen) w leczeniu zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS), zostało przeprowadzone jako randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo. Ocena jakości metodologicznej według narzędzia RoB 2.0 wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich kluczowych domenach: proces randomizacji, zaślepienie, kompletność danych, obiektywność pomiaru oraz selekcja raportowanych wyników. Główny punkt końcowy był jasno zdefiniowany i analizowany zgodnie z protokołem, a wyniki laboratoryjne oceniano w sposób obiektywny.

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badania stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- BALANCE (badanie rejestracyjne) – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania olezarsenu (w dawce 50 mg i 80 mg) vs. placebo u dorosłych pacjentów z zespołem rodzinnej chylomikronemii (ang. *familial chylomicronemia syndrome*, FCS);

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego nie zidentyfikowano badań z randomizacją, natomiast odnaleziono dodatkowe źródła informacji:

- publikacje Alexander 2025, Stroes 2024 oraz Yang 2025, opisujące wyniki badania rejestracyjnego BALANCE;
- publikację Sikora-Kessler 2025, opisującą wyniki dla jakości życia z otwartej, przedłużonej fazy badania rejestracyjnego BALANCE;
- wyniki z badania rejestracyjnego, opublikowane na stronie clinicaltrials.gov.

Ryzyko błędu systematycznego dla badania rejestracyjnego BALANCE oceniono (wg narzędzia RoB dla badań z randomizacją) jako niskie.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono dane dla najważniejszych punktów końcowych głównego badania rejestracyjnego BALANCE. Zaprezentowano wyniki wyłącznie dla dawki 80 mg, która jest zgodna z ChPL Tryngolza.

Tabela 4. Średnia wartość wyjściowa (BL) i obliczona metodą najmniejszych kwadratów średnia wartość procentowa (%) zmiany parametrów lipidów/lipoprotein w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów z FCS w 6. i 12. miesiącu

Parametr, średnia (mg/dl)	Olezarsen 80 mg N = 22			Placebo N = 23			Olezarsen 80 mg w porównaniu do placebo	
	wartość wyjściowa (BL)	% zmiany w 6. miesiącu	% zmiany w 12. miesiącu	wartość wyjściowa (BL)	% zmiany w 6. miesiącu	% zmiany w 12. miesiącu	Różnica między grupami leczenia (95% CI) [^]	
							w 6. miesiącu	w 12. miesiącu
Triglicerydy	2613,1	-32	-39	2595,7	+12	+21	-43,5* (-69,1; -17,9)	-59,4† (-90,7; -28,1)
ApoC-III	27,5	-66	-64	27,7	+8	+17	-73,7† (-94,6; -52,8)	-81,3† (-104,7; -57,9)
ApoB-48	11,6	-59	-79	14,2	+25	-4	-84,0† (-137,0; -31,0)	-75,6 (-153,20; +1,9)
Non-HDL-C	262,9	-19	-28	271,3	+5	+12	-24,2† (-40,5; -7,9)	-39,7† (-63,1; -16,3)

apoB-48 = apolipoproteina B-48 (ang. *apolipoprotein B-48*); apoC-III = apolipoproteina CIII (ang. *apolipoprotein C3*); non-HDL-C = cholesterol frakcji lipoprotein innych niż o wysokiej gęstości (ang. *non-high-density lipoprotein cholesterol*); N = liczba pacjentów; CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); BL = wartość wyjściowa (ang. *base line*)

[^] Obliczona metodą różnicy średniej najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares mean*, LSM).

* Osiągnięto istotność statystyczną (wartość $p < 0,05$).

† Osiągnięto istotność nominalną (wartość $p < 0,05$).

Źródło: ChPL Tryngolza, EPAR Tryngolza, s.86-90.

Po 6 miesiącach leczenia, odsetek uczestników z redukcją stężenia triglicerydów na czczo o $\geq 40\%$ wyniósł 40,9% (9 osób) w grupie olezarsenu, w porównaniu do 4,3% (1 osoba) w grupie placebo ($p = 0,0183$).

W ciągu 12-miesięcznego okresu leczenia częstość występowania zapalenia trzustki u pacjentów leczonych olezarsenem w dawce 80 mg była mniejsza w porównaniu z placebo (u 1 pacjenta wystąpiło 1 zdarzenie stwierdzonego ostrego zapalenia trzustki w grupie olezarsenu w dawce 80 mg w porównaniu z 11 zdarzeniami u 7 pacjentów w grupie placebo). Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia zapalenia trzustki był dłuższy u pacjentów leczonych olezarsenem w dawce 80 mg (357 dni) w porównaniu z grupą placebo (9 dni). Średnia częstość występowania zdarzeń zapalenia trzustki na 100 pacjentolat wynosiła 4,37 dla całej grupy leczonej olezarsenem (grupa dawki 80 mg i 50 mg) w porównaniu z 36,31 w grupie placebo. Średni współczynnik częstości występowania zdarzeń zapalenia trzustki dla całej grupy leczonej olezarsenem wobec placebo wynosił 0,12 (95% CI: 0,022; 0,656).

Wyniki dla jakości życia

W ramach badania BALANCE i powiązanego z nim otwartego badania przedłużonego (ang. *open-label extension*, OLE) (NCT05130450) przeprowadzono badanie uzupełniające⁹ z wykorzystaniem wywiadów jakościowych w celu dokładniejszego zbadania doświadczeń pacjentów z FCS przed rozpoczęciem leczenia olezarsenem i w trakcie jego trwania. Najważniejsze wyniki:

- Wśród 18 uczestników OLE, którzy ukończyli wywiady, 17 miało w przeszłości zapalenie trzustki, w tym 14 przypadków w ciągu 10 lat przed rozpoczęciem badania BALANCE (13/14 wymagało hospitalizacji). Wszyscy uczestnicy zgłaszali objawy związane z FCS przed udziałem w badaniu – najczęściej ból brzucha (94,4%), zmęczenie (66,7%), biegunka (55,6%), wymioty (50,0%), nudności (33,3%) i trudności z koncentracją (27,8%). Najczęściej odczuwalne konsekwencje choroby to: ograniczenia dietetyczne (100%), wpływ na nastrój (94,4%), hospitalizacje (77,8%) oraz ograniczenia w życiu towarzyskim (77,8%).

⁹ A. Sikora-Kessler et. al, *Patient experience with familial chylomicronemia syndrome before and after olezarsen treatment: Qualitative interviews with clinical trial participants*, Journal of Clinical Lipidology (2025) 19, 1243–1255, <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.06.014>.

- Po leczeniu olezarsenem 15 z 18 osób (83,3%) zgłosiło poprawę w zakresie zmniejszenia objawów związanych z FCS (ból brzucha: 82,4%, zmęczenie: 58,3%, biegunka: 60,0%, wymioty: 87,5%, nudności: 60,0%, trudności z koncentracją: 60,0%) oraz wpływu choroby na życie (relacje: 85,7%, hospitalizacje: 78,6%, finanse: 75,0%, nastrój: 70,6%). Większość uczestników (83,3%) uznała poprawę za istotną i była zadowolona z terapii olezarsenem.

Komentarz analityków

Ze względu na brak zastosowania aktywnego komparatora w badaniu rejestracyjnym dla ocenianej technologii, analitycy zdecydowali się przedstawić zestawienie wyników dla olezarsenu i wolanesorsenu z publikacji Mikhail 2024¹⁰. Wolanesorsen wskazany jest do stosowania w FCS i charakteryzuje się zbliżonym mechanizmem działania jak olezarsen.

Tabela 5. Porównanie wolanesorsenu i olezarsenu

Parametr	Wolanesorsen	Olezarsen
Typ cząsteczki	Antysensowny oligonukleotyd hamujący APOC3	Antysensowny oligonukleotyd hamujący APOC3
Pacjenci biorący udział w badaniu	FCS, wieloczynnikowa chylomikronemia, częściowa lipodystrofia	FCS, umiarkowana hipertriglicerydemia przy wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym
Częstość podawania	Raz w tygodniu	Raz na miesiąc
Wpływ na trójglicerydy	-77% w porównaniu z wartością wyjściową	-53%
Wpływ na apo-CIII	-84% w porównaniu z wartością wyjściową	-74% vs. placebo
Wpływ na apo-B	20%	18% do -18%
Wpływ na non-HDL-C	-46%	-18% do -23%
Wystąpienie ostrego zapalenia trzustki	2% w przypadku wolanesorsenu vs. 10% dla placebo, OR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,82)	jeden epizod z olezarsenem vs. 11 epizodów z placebo (RR = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,66)
Odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi < 100 000/ μ l	48% w przypadku wolanesorsenu vs. 0% w przypadku placebo	5% w przypadku olezarsenu vs. 3% w przypadku placebo
Zalety	Wysoce skuteczny w obniżaniu poziomu trójglicerydów i zapobieganiu ostremu zapaleniu trzustki.	Skuteczny w obniżaniu poziomu trójglicerydów, podawany raz na 4 tygodnie, skuteczny w zapobieganiu zapaleniu trzustki.
Ograniczenia	Może powodować ciężką trombocytopenię i częste reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zwiększać poziom LDL-C. Iniekcja raz w tygodniu przez pierwsze 3 miesiące, a następnie raz na 2 tygodnie.	Zwiększa poziom transaminaz wątrobowych, może powodować łagodną trombocytopenię.

OR = iloraz szans (ang. odds ratio), RR= ryzyko względne (ang. relative risk)
Źródło: Mikhail 2024.

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione w poniższej tabeli obejmują populację 66 pacjentów z FCS, którzy w ramach badań klinicznych otrzymali co najmniej jedną dawkę olezarsenu w dawce 80 mg; wyniki zestawiono w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Tabela 6. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa olezarsenu (dane łączone z 3 badań klinicznych – CS3, CS7, CS13)

Parametr	Olezarsen 80 mg N=66	Placebo N=23
Pacjenci z co najmniej jednym TEAE	58 (87,9%)	22 (95,7%)
ADR	31 (47,0%)	5 (21,7%)
Poważne AE (ang. serious adverse event, SAE)	11 (16,7%)	9 (39,1%)
AE prowadzące do wcześniejszego zakończenia leczenia	7 (10,6%)	0

¹⁰ N. Mikhail, S. Wali, *New Approaches for Treatment of Hypertriglyceridemia*, Journal of Endocrinology and Diabetes Research, 2024 Volume 2, Issue 2, DOI: 10.59657/2996-3095.brs.24.016.

Parametr	Olezarsen 80 mg N=66	Placebo N=23
Zgony	0	0
Najczęstsze AE (>10%):		
• Ból brzucha	15 (22,7%)	8 (34,8%)
• COVID-19	13 (19,7%)	8 (34,8%)
• Rumień w miejscu wstrzyknięcia	11 (16,7%)	1 (4,3%)
• Przebarwienia w miejscu wstrzyknięcia	7 (10,6%)	1 (4,3%)
• Ból głowy	8 (12,1%)	3 (13,0%)
• Ból gardła	8 (12,1%)	0
• Nudności	7 (10,6%)	1 (4,3%)
• Wymioty	7 (10,6%)	0

TEAE= zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*), ADR= zdarzenie niepożądane związane z przyjmowanym lekiem (ang. *adverse drug reaction*)

Źródło: EPAR Tryngolza s. 149-250.

Zgodnie ze zbiorczą analizą bezpieczeństwa, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. *adverse drug reaction*, ADR) w grupie otrzymującej olezarsen w dawce 80 mg były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak: rumień, przebarwienie, ból oraz obrzęk w miejscu podania. Często zgłaszano także wymioty, bóle mięśni (mialgia), bóle głowy oraz reakcje nadwrażliwości. Wymienione działania niepożądane występowały częściej w grupie olezarsenu 80 mg niż w grupie placebo.

Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły przede wszystkim zapalenia trzustki, nadwrażliwości oraz reakcji anafilaktycznej, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹¹, na dzień 2.01.2026 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Tryngolza.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹² na dzień 2.01.2026 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania substancji leczniczej olezarsen. Zidentyfikowano 2 przypadki zdarzeń niepożądanych, z czego oba były ciężkie. Powikłania dotyczyły:

- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (2),
- zakażeń i infestacji (2),
- zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (2).

W bazie EudraVigilance¹³ do dnia 28.12.2025 r. odnotowano 3 przypadki działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Tryngolza i dotyczyły one:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (w tym ostre zapalenie trzustki),
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania,
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych,
- badań diagnostycznych,
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania.

W bazie VigiAccess¹⁴ prowadzonej przez WHO, do dnia 28.12.2025 r. odnotowano 37 przypadków działań niepożądanych leku Tryngolza. Najczęściej dotyczyły one:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (w tym m.in. ostre zapalenie trzustki, zapalenie trzustki, ból brzucha, nudności),
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (w tym m.in. osłabienie, obrzęk, ból),
- badań diagnostycznych (w tym m.in. podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie triglicerydów we krwi, podwyższony poziom enzymów wątrobowych),
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (w tym m.in. bóle stawów i kończyn)

¹¹ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 2.01.2026].

¹² <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 2.01.2026].

¹³ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 2.01.2026].

¹⁴ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 2.01.2026].

- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (wysypka).

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Badanie kontrolowane placebo – brak aktywnego komparatora uniemożliwia bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z jedynym dotychczas zatwierdzonym lekiem w tym wskazaniu – wolanesorsemem.
- Nieliczna populacja (<100).
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu – krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Do oceny jakości życia nie zastosowanego zwalidowanego narzędzia – z pacjentami przeprowadzono ok. 1-godzinny wywiad telefoniczny.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- Niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia:
 - nierównowaga w charakterystyce początkowej grup: w grupie placebo odnotowano cięższą historię medyczną dotyczącą zapalenia trzustki – średnia liczba wcześniejszych epizodów była niemal dwukrotnie wyższa niż w grupach otrzymujących olezarsen (6,3 vs. 3,4 epizodu),
 - dodatkowo w grupie placebo częściej stosowano kwas acetylosalicylowy (26,1% vs. 9,1% w grupie 80 mg), co mogło wpływać na ocenę ryzyka krwawień.
- Zarówno pierwszorzędowy, jak i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.
- Zastosowanie różnicy średnich obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Mean Difference*, LSMD) do prezentacji wyników może stwarzać problemy przy ewentualnym zbieraniu danych, monitorowaniu leczenia oraz ocenie efektywności leczenia w warunkach praktyki rzeczywistej.

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym fazy 3, pacjentów z genetycznie potwierdzonym rodzinnym zespołem chylomikronemii przydzielono losowo do otrzymywania olezarsenu w dawce 80 mg lub 50 mg, albo placebo, podskórnie co 4 tygodnie przez 49 tygodni.

Łącznie do badania włączono 66 pacjentów: 22 osoby przydzielono do grupy olezarsenu 80 mg, 21 do grupy 50 mg, a 23 do grupy placebo. Na początku badania średnie ($\pm$ SD) stężenie triglicerydów wynosiło 2630 ± 1315 mg/dl, a 71% pacjentów miało w wywiadzie ostre zapalenie trzustki w ciągu ostatnich 10 lat.

Po 6 miesiącach odnotowano większy spadek stężenia triglicerydów w grupie otrzymującej 80 mg olezarsenu w porównaniu z placebo, a różnica była istotna statystycznie (różnica: -43,5 punktu procentowego; 95% CI: -69,1; -17,9; $p < 0,001$). Różnica w średniej procentowej zmianie stężenia apoC-III, apoB-48 oraz non-HDL-C od wartości wyjściowej do 6. miesiąca wyniosła odpowiednio -73,7 (95% CI: -94,6; -52,8), -84,0 (95% CI: -137,0; -31,0) oraz -24,2 (95% CI: 40,5; -7,9) punktu procentowego dla grupy 80 mg względem placebo. Dla wszystkich wyników osiągnięto istotność statystyczną. Rezultaty utrzymywały się w czasie i spadki obserwowano również w 12. miesiącu leczenia.

Po 6 miesiącach leczenia, odsetek uczestników z redukcją stężenia triglicerydów na czczo o $\geq 40\%$ wyniósł 40,9% (9 osób) w grupie olezarsenu, w porównaniu do 4,3% (1 osoba) w grupie placebo ($p = 0,0183$).

Do 53. tygodnia badania w grupie placebo wystąpiło 11 epizodów ostrego zapalenia trzustki, natomiast w każdej z grup olezarsenu – po jednym epizodzie (współczynnik ryzyka dla grup olezarsenu względem placebo: 0,12; 95% CI: 0,02; 0,66).

Podsumowanie bezpieczeństwa

Dane bezpieczeństwa dla 66 pacjentów z FCS otrzymujących olezarsen 80 mg pokazują, że jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane odnotowano u 87,9% pacjentów, a działania niepożądane związane z leczeniem u 47,0%. Poważne działania niepożądane (SAE) wystąpiły u 16,7% pacjentów, a przerwanie leczenia z powodu AE dotyczyło 10,6% przypadków; nie odnotowano zgonów.

Najczęstsze działania niepożądane to reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień, przebarwienia), ból brzucha, COVID-19, ból głowy, nudności i wymioty.

Należy mieć na uwadze niepewność związaną z ograniczoną liczbą badanych pacjentów, a także stosunkowo krótki czas podawania leku i obserwacji.

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Tryngolza: „Zalecana dawka olezarsenu wynosi 80 mg podawane w postaci wstrzyknięcia podskórnego raz w miesiącu.”
- Opakowanie leku Tryngolza zawiera jedną ampułko-strzykawkę we wstrzykiwaczu zawierającą 80 mg substancji czynnej.
- Cenę leku pobrano z portalu drugs.com (48 441,55 USD za opakowanie)¹⁵.
- Koszty terapii zostały obliczone wyłącznie na podstawie ceny leku, bez uwzględnienia kosztów dodatkowych.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolar na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z dnia 2.01.2026 r.

Tabela 7. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	3,5963	Tabela nr 001/A/NBP/2026 z dnia 2026-01-02
Cena Tryngolza opakowanie [PLN]	174 210,35	Drugs.com

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.1.2. Wyniki

Tabela 8. Oszacowanie rocznych kosztów interwencji

Substancja czynna	Liczba opakowań w miesiącu	Liczba opakowań w roku	Cena za 1 opakowanie [PLN]	Koszt roczny [PLN]
1	2	3	4	5=3×4
olezarsen	1	12	174 210,35	2 090 524,16

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- Analiza została przeprowadzona w oparciu o wielkość populacji docelowej oszacowaną w rozdziale 3.
- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1.
- W związku z pobraniem ceny z rynku amerykańskiego, w analizie przyjęto margines zmienności $\pm 20\%$ ceny leku.

Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

¹⁵ <https://www.drugs.com/price-guide/tryngolza> [dostęp: 2.01.2026 r.].

Tabela 9. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr	Wartość		
Liczebność populacji docelowej	37-38		
Koszt leku	2 090 524,16	-20%	1 672 419,33
		+20%	2 507 628,99

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Wariant	Rocznie
minimalny	61 879 515,14
podstawowy	78 394 656,00
maksymalny	95 327 901,70

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoeconomicznej leku Tryngolza we wskazaniu do stosowania jako uzupełnienie diety u pacjentów dorosłych w leczeniu genetycznie potwierdzonego zespołu rodzinnej chylomikronemii, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2 stycznia 2026 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: *Tryngolza* i *olezarsen*, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Tryngolza.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Założono, iż wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię.
- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii.
- Do obliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Brak uwzględnienia efektów zdrowotnych – nie uwzględniono korzyści klinicznych, które mogą wpływać na inne koszty systemowe.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Oszacowany roczny koszt terapii na jednego pacjenta z wykorzystaniem ocenianej technologii wyniósł ok. 2,1 mln zł. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego wskazują, że prognozowane roczne obciążenie dla płatnika wyniesie ok. 78,4 mln.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Tryngolza.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tryngolza (olezarsen) we wskazaniu: do stosowania jako uzupełnienie diety u pacjentów dorosłych w leczeniu genetycznie potwierdzonego zespołu rodzinnej chylomikronemii 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 – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2 stycznia 2026 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *Tryngolza* i *olezarsen*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną zakończoną rekomendacją refundacyjną (pozytywną) oraz trzy nad którymi prace jeszcze trwają. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
NICE 2026	Olezarsen w leczeniu rodzinnego zespołu chylomikronemii.	w trakcie	Przewidywana data publikacji: 19 sierpnia 2026 r.
CDA 2026	Jako dodatek do diety w leczeniu dorosłych pacjentów z rodzinnym zespołem chylomikronemii (FCS) w celu obniżenia poziomu triglicerydów.	w trakcie	Przewidywana data publikacji: brak informacji.
G-BA 2026	Zespół chylomikronemii.	w trakcie	Przewidywana data decyzji: do końca maja 2026 r.
Zorginstituut Nederland 2026	U dorosłych pacjentów jako uzupełnienie diety w leczeniu genetycznie potwierdzonego rodzinnego zespołu chylomikronemii (FCS), szczególnie u osób z wysokim ryzykiem zapalenia trzustki, u których odpowiedź na dietę i leczenie obniżające poziom triglicerydów była niewystarczająca.	pozytywna	Holenderski Instytut Opieki Zdrowotnej zarekomendował Ministrowi Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu finansowanie olezarsenu (Tryngolza) z podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego. Wskazane przez Instytut argumenty: • Przeprowadzona ocena wykazała, że olezarsen ma równoważną wartość terapeutyczną w porównaniu do dotychczas stosowanego wolanosorsenu (oba leki są stosowane w tej samej populacji pacjentów i mają podobną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa). • W badaniach klinicznych (BALANCE dla olezarsenu i APPROACH dla wolanosorsenu) nie wykazano istotnych klinicznie różnic w zakresie redukcji epizodów ostrego zapalenia trzustki oraz obniżenia poziomu triglicerydów. • Olezarsen może mieć potencjalną przewagę w zakresie profilu

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			bezpieczeństwa (mniejsze ryzyko trombocytopenii, brak konieczności częstego monitorowania płytek krwi) oraz wygody stosowania (podawanie raz w miesiącu vs. wolanesorsen – początkowo co tydzień, potem co dwa tygodnie). - Pomimo braku bezpośrednich badań porównawczych, dostępne dane pozwalają uznać, że oba leki są zamienne i spełniają aktualny stan wiedzy i praktyki klinicznej. - Ekspertki oczekują, że w praktyce klinicznej wszyscy pacjenci będą leczeni olezarsenem ze względu na przewidywane korzyści w zakresie bezpieczeństwa i wygody stosowania.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W rekomendacji niderlandzkiej zwraca się głównie uwagę na dostępne dane kliniczne, które sugerują równowagę pod względem skuteczności i bezpieczeństwa dla olezarsenu i wolanesoresnu, a także wskazano na potencjalne korzyści ocenianej technologii związane z wygodą stosowania i mniejszym ryzykiem działań niepożądanych.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Alexander 2025** V. J. Alexander et al., *Effect of olezarsen on routinely measured lipase and amylase levels in familial chylomicronemia syndrome*, Journal of Clinical Lipidology (2025) 19, 1109–1118, DOI: 10.1016/j.jacl.2025.05.007.
- Sikora-Kessler 2025** A. Sikora-Kessler et al., *Patient experience with familial chylomicronemia syndrome before and after olezarsen treatment: Qualitative interviews with clinical trial participants*, Journal of Clinical Lipidology (2025) 19, 1243–1255, <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.06.014>.
- Stroes 2024** E. S. G. Stroes et al., *Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome*, Published April 7, 2024, N Engl J Med 2024;390:1781-1792, DOI: 10.1056/NEJMoa2400201, VOL. 390 NO. 19.
- Yang 2025** X. Yang et al., *Effect of olezarsen on lipoprotein-associated ApoC-III levels in patients with familial chylomicronemia syndrome*, Atherosclerosis, Volume 408, 120462, DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.120462.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CDA 2026** <https://www.cda-amc.ca/olezarsen> [dostęp: 02.01.2026 r.].
- ESC/EAS 2025** F. Mach et al., *2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias*, Atherosclerosis, Volume 409, 120479, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120479>
- G-BA 2026** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1286/> [dostęp: 12.02.2026 r.]
- NICE 2026** <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11678> [dostęp: 02.01.2026 r.].
- PTL 2021** M. Banach et al., *Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021*, Nacisnienie Tętnicze w Praktyce, Rok 2021, tom 7, nr 3, Strony: 113–222, Published by Via Medica, e-ISSN 2450–1719; <https://www.nacisnienietetnicze.pl/sites/scm/files/2022-01/Wytyczne%20PTL%20KLRWP%20PTK%20PTDL%20PTNT%20diagnostyki%20i%20leczenia%20zaburze%C5%84%20lipidowych%20w%20Polsce%202021.pdf> [dostęp: 30.12.2025].
- Zorginstituut Nederland 2026** <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/12/19/gvs-advies-olezarsen-tryngolza-voor-de-behandeling-van-familiair-chylomicronemiesyndroom-fcs> [dostęp: 02.01.2026 r.].

Pozostałe publikacje

- ChPL Tryngolza** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tryngolza.
- Drugs.com** <https://www.drugs.com/price-guide/tryngolza> [dostęp: 2.01.2026 r.].
- EPAR Tryngolza** European Public Assessment Report Tryngolza.
- Eudra** <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 2.01.2026].
- FAERS** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 2.01.2026].
- GUS** <https://ssgk.stat.gov.pl/Ludnosc.html> [dostęp: 31.12.2025 r.].
- Mikhail 2024** N. Mikhail, S. Wali, *New Approaches for Treatment of Hypertriglyceridemia*, Journal of Endocrinology and Diabetes Research, 2024 Volume 2, Issue 2, DOI: 10.59657/2996-3095.brs.24.016.
- NCT04568434** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04568434?term=NCT04568434&rank=1> [dostęp: 2.01.2026].
- NICE Volanesorsen** <https://www.nice.org.uk/guidance/hst13/resources/volanesorsen-for-treating-familial-chylomicronaemia-syndrome-pdf-50216257168837> [dostęp: 30.12.2025].
- Obwieszczenie MZ w spr. świadczeń gwarantowanych** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357> [dostęp: 30.12.2025].
- Obwieszczenie MZ w spr. wykazu refundowanych leków** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> [dostęp: 07.01.2026].
- URPL** <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa3> [dostęp: 2.01.2026].
- VigiAccess** <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 2.01.2026].

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: zespół rodzinnej chylomikronemii

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje																		
PTL Polska 2021	Tabela 1. Podsumowanie wpływu modyfikacji nefarmakologicznej na poszczególne parametry profilu lipidowego <table><tr><th>Wpływ modyfikacji nefarmakologicznych</th><th colspan="2">TG</th></tr><tr><td>Zmniejszenie spożycia alkoholu</td><td>+++</td><td>A</td></tr><tr><td>Regularna aktywność fizyczna</td><td>++</td><td>A</td></tr><tr><td>Zmniejszenie spożycia jedno- i dwucukrów</td><td>++</td><td>B</td></tr><tr><td>Redukcja nadmiernej masy ciała</td><td>+++</td><td>A</td></tr><tr><td>Zastosowanie suplementów zawierających kwasy omega-3</td><td>+++</td><td>A</td></tr></table> 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 - Leczenie nefarmakologiczne obejmuje: abstynencję alkoholową, restrykcyjną dietę ubogołuszczową (10-15% ogółu energii), redukcję masy ciała, jeśli występuje otyłość oraz redukcję spożycia węglowodanów, w szczególności fruktozy i sacharozy a także zwiększenie aktywności fizycznej. - Jeśli stężenie TG jest $\geq 5,6$ mmol/l (500 mg/dl) leczenie rozpoczyna się od fibratu, aby szybko obniżyć stężenie tego lipidu i zmniejszyć ryzyko ostrego zapalenia trzustki (OZT) (klasa IIB, poziom C – dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/procedury, uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych i rejestrów). W monogenowej chylomikronemii skuteczność leczenia fibratem z PUFA omega-3 jest słaba i, jak wspomniano wyżej, dopiero obecnie zaistniała możliwość skutecznej farmakoterapii. Warto także zwrócić uwagę, że niedawno (maj 2019) EMA wydała warunkowo zgodę na stosowanie w monogenowej chylomikronemii nowego leku silnie zmniejszającego stężenie TG (brak siły rekomendacji).	Wpływ modyfikacji nefarmakologicznych	TG		Zmniejszenie spożycia alkoholu	+++	A	Regularna aktywność fizyczna	++	A	Zmniejszenie spożycia jedno- i dwucukrów	++	B	Redukcja nadmiernej masy ciała	+++	A	Zastosowanie suplementów zawierających kwasy omega-3	+++	A
Wpływ modyfikacji nefarmakologicznych	TG																		
Zmniejszenie spożycia alkoholu	+++	A																	
Regularna aktywność fizyczna	++	A																	
Zmniejszenie spożycia jedno- i dwucukrów	++	B																	
Redukcja nadmiernej masy ciała	+++	A																	
Zastosowanie suplementów zawierających kwasy omega-3	+++	A																	
ESC/EAS Europa 2025	<i>Volanesorsen (300 mg/week) should be considered in patients with severe hipertriglyceridaemia (>750 mg/dL or >8,5 mmol/L) due to familial chylomicroneaemia syndrome, to lower triglyceride levels and reduce risk of pancreatitis. (IIa, B – usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion; data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies).</i>																		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 13. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tryngolza w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 02.01.2026
#1	((("olezarsen"[Title/Abstract] OR "Tryngolza"[Title/Abstract]) AND ("Familial Chylomicronemia Syndrome"[Title/Abstract] OR FCS[Title/Abstract])) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR systematic review[Publication Type]))	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 14. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tryngolza w bazie Cochrane Library

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 02.01.2026
#1	(olezarsen OR Tryngolza):ti,ab AND ("familial chylomicronemia syndrome" OR FCS):ti,ab AND (randomized controlled trial OR systematic review)	15

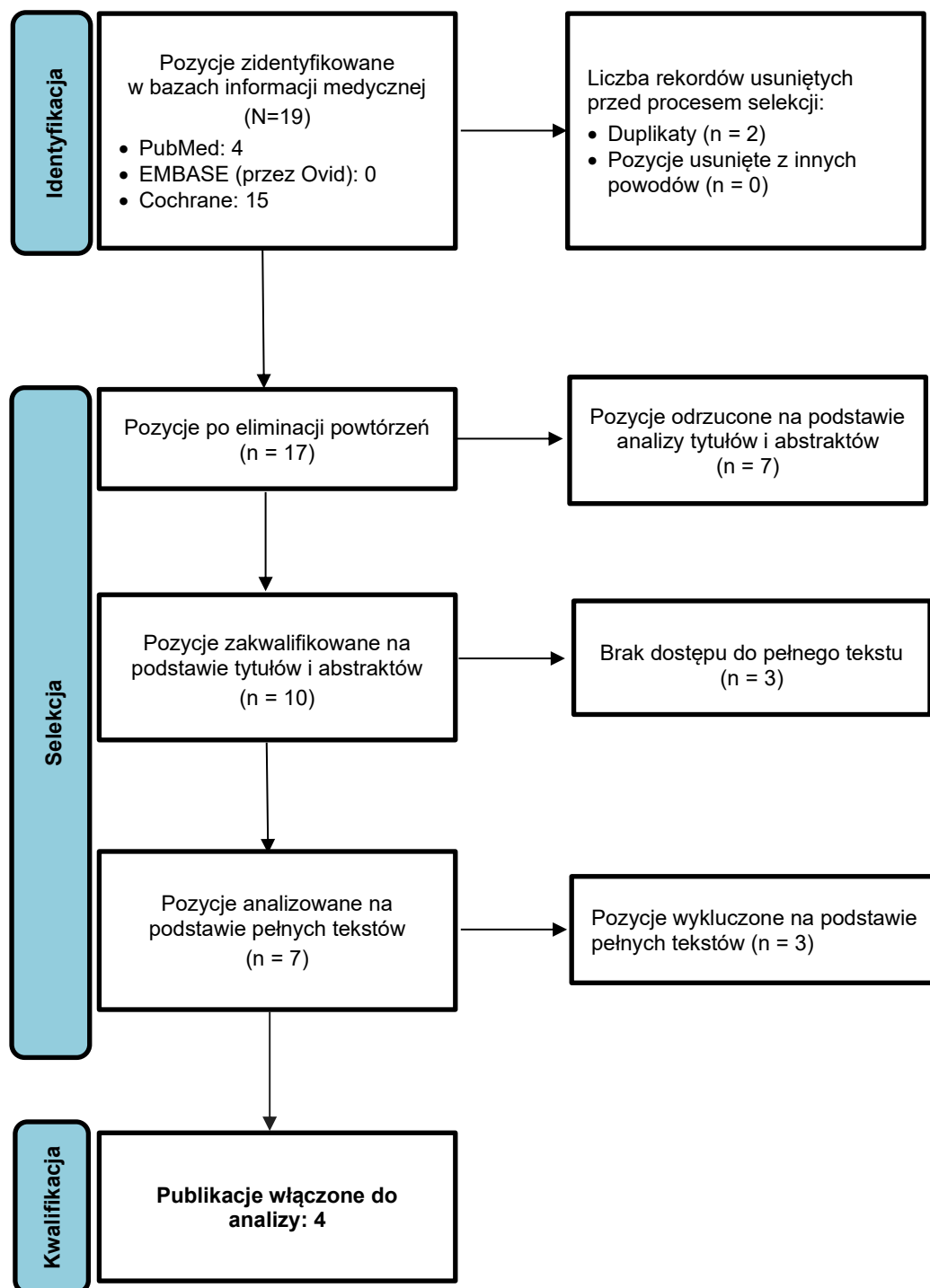
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 15. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tryngolza w bazie Embase via Ovid

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów 02.01.2026
#1	(olezarsen OR Tryngolza).ti,ab AND (familial chylomicronemia syndrome OR FCS).ti,ab AND (randomized controlled trial OR systematic review).pt	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

9.3. Diagram selekcji publikacji



9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 16. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Tryngolza

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
- Podpisanie i opatrzenie datą pisemnej świadomej zgody oraz wszelkich wymaganych zgód zgodnie z lokalnym prawem; zdolność do spełnienia wszystkich wymagań badania. - Wiek ≥ 18 lat w momencie podpisania świadomej zgody. - Rozpoznanie zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS, typ 1 hiperlipoproteinemii) potwierdzone dokumentacją homozygotycznej, złożonej heterozygotycznej lub podwójnej heterozygotycznej mutacji utraty funkcji w genach powodujących typ 1 (np. LPL, GPIIIBP1, APOA5, APOC2, GPD1, LMF1). - Stężenie triglicerydów na czczo ≥ 880 mg/dl (10 mmol/l) podczas wizyty przesiewowej. Jeśli wynik < 880 mg/dl, dopuszcza się wykonanie do 2 dodatkowych badań – wystarczy jeden wynik spełniający kryterium. - Historia zapalenia trzustki w ciągu ostatnich 10 lat przed wizytą przesiewową (zdefiniowana jako udokumentowana diagnoza ostrego zapalenia trzustki lub hospitalizacja/wizyta na SOR z powodu silnego bólu brzucha zgodnego z ostrym zapaleniem trzustki, bez alternatywnej diagnozy). Pacjenci bez takiej historii lub bez niej w ciągu ostatnich 10 lat są również kwalifikowani, ale ich udział był ograniczony do 35% (≤ 21 z 60 planowanych pacjentów). - Gotowość do przestrzegania diety zawierającej ≤ 20 g tłuszczu dziennie w trakcie badania. - Gotowość do wypełniania wszystkich kwestionariuszy dotyczących wyników zgłaszanych przez pacjenta (PRO) w trakcie badania. - Dozwolone jest stosowanie leków towarzyszących, jeśli dawka była stabilna przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą przesiewową i przewiduje się jej utrzymanie do końca udziału w badaniu (okazjonalne stosowanie leków OTC według uznania badacza): - Statyny, kwasy tłuszczowe omega-3 (na receptę i OTC), fibraty lub inne leki obniżające lipidy (pacjenci stosujący omega-3 OTC powinni starać się pozostać przy tej samej marce do końca badania). - Leki przeciwcukrzycowe. - Dodatkowo dozwolone były: leki przeciwnadciśnieniowe, doustne antykoagulanty (np. warfaryna, dabigatran, rywaroksaban, apiksaban) oraz tamoksyfen, estrogeny lub progestageny.	- Produkt leczniczy Tryngolza jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie diety u pacjentów dorosłych w leczeniu genetycznie potwierdzonego zespołu rodzinnej chylomikronemii (ang. <i>familial chylomicronemia syndrome</i>, FCS). - Lek Tryngolza można stosować, gdy pacjent przyjmował już inne leki obniżające stężenie triglicerydów we krwi i przestrzegał diety niskotłuszczowej bez większego efektu. - Produkt Tryngolza można stosować z innymi lekami obniżającymi stężenie lipidów, na przykład statynami i fibratami.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
- Istotne klinicznie nieprawidłowości w wywiadzie medycznym (np. przebyty ostry zespół wieńcowy w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową, poważna operacja w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową) lub w badaniu fizykalnym. - Aktywne zapalenie trzustki w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową. - Wyniki badań laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej wskazujące na poniższe lub inne istotne klinicznie nieprawidłowości, które uniemożliwiałyby włączenie pacjenta: - Liczba płytek krwi $< 100\ 000/\text{mm}^3$ podczas badania przesiewowego lub kwalifikacji. Jeśli wynik wynosił $< 100\ 000/\text{mm}^3$, dopuszczane było wykonanie do 2 dodatkowych badań w obu etapach. - ALT lub AST $> 3,0 \times$ górna granica normy (GGN). - Całkowita bilirubina $> \text{GGN}$, chyba że wynika z zespołu Gilberta. - Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m² (wg wzoru CKD-EPI dla klirensu kreatyniny). - Wskaźnik białko/kreatynina w moczu (UPCR) ≥ 500 mg/g lub wskaźnik albumina/kreatynina (UACR) ≥ 300 mg/g. - Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie krwi $> 160/100$ mm Hg).	- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Olezarsenu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek i można go stosować u tych pacjentów wyłącznie wtedy, gdy przewidywane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko. - Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq$ górna granica normy [GGN] z aminotransferazą asparaginową [AspAT] $> \text{GGN}$ lub bilirubina całkowita $> 1,5 \times \text{GGN}$ z dowolnym AspAT). - Olezarsenu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i można go stosować u tych pacjentów wyłącznie wtedy, gdy przewidywane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko. - U niektórych pacjentów z FCS obserwuje się zmienność liczby płytek krwi w czasie, co jest częścią naturalnego przebiegu choroby i jej progresji. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania olezarsenu u pacjentów z FCS i liczbą płytek krwi $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

Badanie rejestracyjne	ChPL
- Historia skazy krwotocznej lub koagulopatii albo istotne klinicznie nieprawidłowości parametrów krzepnięcia podczas badania przesiewowego. - Aktywne zakażenie HIV, wirusem zapalenia wątroby typu C lub B potwierdzone badaniem serologicznym i testem RNA, lub wcześniejsze leczenie HCV. - Leczenie oligonukleotydami (w tym siRNA) w ciągu 4 miesięcy przed przesiewem lub w okresie odpowiadającym 5 okresom półtrwania (w zależności od tego, który jest dłuższy). Wyłączenie nie dotyczyło szczepionek.	- W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Tryngolza w okresie ciąży, a kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. - Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tryngolza, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 02.01.2026 r.] i ChPL Tryngolza.

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako <niskie, wysokie, pewne zastrzeżenia >
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed [data ostatniej aktualizacji: 2.01.2026]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	#1 AND #2	2
#2	(((((cost*)) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter])	1 904 278
#1	((tryngolza) OR (olezarsen)) AND (english[Filter])	66

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

