

Inclisiran (Leqvio[®]) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi

Analiza problemu decyzyjnego - aktualizacja w związku z uwagami minimalnymi

Warszawa, luty 2022

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Novartis Poland Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Problem zdrowotny	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	8
2.1.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	9
2.1.2 Choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD)	10
2.2 Etiologia i patogenezę	13
2.2.1 Hipercholesterolemia rodzinna	13
2.2.2 Choroba układu sercowo-naczyniowego	14
2.3 Rozpoznawanie	18
2.3.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	18
2.3.2 Choroba układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (ASCVD)	21
2.3.3 Poziomy cholesterolu LDL-C	24
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	31
2.4.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	31
2.4.2 Choroba układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (ASCVD)	33
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	40
2.5.1 Hipercholesterolemia rodzinna	40
2.5.2 Choroba układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (ASCVD)	41
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	47
2.7 Niezaspokojone potrzeby medyczne	51
2.7.1 Ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu ASCVD	51
2.7.2 Skuteczność statyn u pacjentów wysokiego ryzyka	51
2.7.3 Niewystarczająca skuteczność statyn w połączeniu z innymi terapiami obniżającymi poziom lipidów u pacjentów wysokiego ryzyka	53
2.7.4 Wpływ niskiego poziomu stosowania się do zaleceń lekarskich na osiągnięcie docelowych wartości LDL-C podczas stosowania statyn	54
2.7.5 Ograniczenia inhibitorów PCSK9	55
2.7.6 Ograniczona refundacja inhibitorów PCSK9	55
2.7.7 Wady aferezy lipoprotein w ciężkiej HeFH	56
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	57
2.9 Wybór populacji docelowej	65
3 Interwencja	67
3.1 Charakterystyka interwencji	67
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	68

3.1.2	Zarejestrowane wskazania	68
3.1.3	Dawkowanie i sposób podania	68
3.1.4	Mechanizm działania	69
3.1.5	Przeciwwskazania	69
3.1.6	Przedawkowanie	70
3.1.7	Działania niepożądane	70
3.1.8	Kompetencje personelu	71
3.2	Status refundacyjny w Polsce	71
3.3	Wnioskowane warunki refundacji dla inkisiranu.....	71
3.4	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla inkisiranu	73
3.5	Rekomendacje refundacyjne	73
3.5.1	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	73
3.5.2	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	78
4	Technologie opcjonalne.....	89
4.1	Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	89
4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	90
4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów	118
4.3.1	Alirokumab.....	120
4.3.2	Ewolokumab	126
4.3.3	Standardowa terapia	130
5	Różnicowanie i korzyści inkisiranu w porównaniu do inhibitorów PCSK9	154
6	Efekty zdrowotne	158
7	Rodzaj i jakość dowodów	160
8	Podsumowanie	161
Aneks 1. Program lekowy		163
Spis rysunków		169
Spis tabel.....		170
Bibliografia.....		172

Wykaz skrótów i akronimów

ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i>)
ACVD	choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
ALI	alirokumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b. d.	brak danych
BP	ciśnienie tętnicze (ang. <i>blood pressure</i>)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass grafting</i>)
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
DM	cukrzyca (ang. <i>diabetes mellitus</i>)
eGFR	oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego
EVO	ewolokumab
FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
HeFH	heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
hiperC	hipercholesterolemia
INC	inklisiran
LDL	lipoproteina niskiej gęstości, lipoproteina o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
MI	zawał serca (ang. <i>myocardial infarction</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
PCSK9	konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin type 9</i>)
PTCA	angioplastyka tętnic wieńcowych (ang. <i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SCORE	systematyczna ocena ryzyka wieńcowego
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
T1DM	cukrzyca typu 1
T2DM	cukrzyca typu 2
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TIA	przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic attack</i>)
USG	ultrasonografia

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie zakresu raportu oceny technologii medycznej związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych inkalisiranu (Leqvio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) oraz pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD) i zawałem mięśnia sercowego w ciągu 2 lat przed włączeniem leczenia inkalisiranem.

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia (ICD-19: E78.0 - czysta hipercholesterolemia; E78.01 - hipercholesterolemia rodzinna) to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna to często występująca jednogenowa, dziedziczna w sposób dominujący dyslipidemia, która przyczynia się do przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej (CVD) z powodu utrzymującego się przez całe życie zwiększonego stężenia LDL-C w osoczu. Szacuje się, że u osób z potwierdzoną lub prawdopodobną HeFH ryzyko CVDCVD jest zwiększone co najmniej 10-krotnie. Częstość występowania HeFH w populacji szacuje się na 1:200-250 co oznacza, że całkowita liczba chorych na całym świecie może wynosić 14-34 mln, z czego niewielka część została zdiagnozowana i otrzymuje odpowiednie leczenie. Szacuje się, że w Polsce rozpowszechnienie HeFH wynosi około 127 tys. (od około 77 tys. do 169 tys.).

Miażdżyca jest chorobą, w której w tętnicach gromadzi się blaszka, składająca się z lipidów, włókniaka, elementów morfotycznych krwi, wapnia i innych substancji znajdujących się we krwi. Z czasem blaszka twardnieje i zwęża światło tętnic. Ogranicza to przepływ krwi do tkanek i narządów. Miażdżyca może prowadzić do poważnych następstw, w tym zawału serca, udaru mózgu, a nawet zgonu. Miażdżyca może dotyczyć tętnic w różnych lokalizacjach, w tym tętnic serca, mózgu, kończyn, nerek i narządów zlokalizowanych w miednicy. W rezultacie mamy do czynienia z różnymi jednostkami chorobowymi, w zależności od tego, które tętnice są dotknięte miażdżycą. Choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ASCVD) obejmuje między innymi następujące rozpoznania: choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa), choroba tętnic szyjnych, choroba tętnic obwodowych i przewlekła choroba nerek. Według danych Map Potrzeb Zdrowotnych 2020 (dane za 2019 rok) w Polsce chorobę niedokrwienną serca rozpoznaje się każdego roku u 85 753 osób (223,1 na 100 tys. osób), natomiast chorobowość wynosi 1 491 616 (3880,9 na 100 tys. osób). Liczba zgonów spowodowanych chorobą niedokrwienną serca w 2019 roku wyniosła 97 188 (252,9 na 100 tys. osób). Udary rozpoznaje się u 74 455 osób (193,7 na 100 tys. osób), natomiast chorobowość wynosi 623 986 (117,4 na 100 tys. osób). Liczba zgonów spowodowanych udarami wyniosła w 2019 45 104 (117,4 na 100 tys. osób). Zapadalność na chorobę tętnic obwodowych wyniosła w 2019 w Polsce 85 157 osób (221,6 na 100 tys. osób), natomiast chorobowość wynosi 938 059 (2440,7 na 100 tys. osób). Liczba zgonów spowodowanych chorobą tętnic obwodowych wyniosła 1141 (3,0 na 100 tys. osób).

Metody leczenia

Najważniejszym celem leczenia hipolipemizującego (obniżenia LDL-C) u chorych z HeFH i ASCVD jest zmniejszenie śmiertelności ogólnej związanej z chorobą wieńcową i udarem mózgu, a także obniżenie częstości zawałów serca i konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (PTCA, CABG). Poziom docelowy LDL-C u pacjentów z HeFH lub ASCVD zależy od oceny ryzyka sercowo-naczyniowego.

U pacjentów z HeFH najczęściej nie udaje się osiągnąć pożądanego poziomu LDL-C przy pomocy interwencji niefarmakologicznych i konieczne jest włączenie leków. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku pacjentów z ASCVD, dla których docelowe poziomy LDL-C są bardzo niskie. U części tych pacjentów nie udaje się osiągnąć pożądanego poziomu LDL-C przy pomocy interwencji niefarmakologicznych i konieczne jest włączenie leków. Terapią pierwszego wyboru w leczeniu FH są inhibitory HMG-CoA - statyny. W przypadku niepowodzenia leczenia statynami, stosuje się także połączenie statyny z ezetymibem lub ezetymib w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia statynami. W przypadku braku skuteczności statyn lub statyn skojarzonych z ezetymibem,

lekami kolejnego wyboru są inhibitory PCSK9: alirokumab oraz ewolokumab, które w Polsce są obecnie refundowane w ramach programu lekowego leczenia pacjentów z HeFH oraz pacjentów z ASCVD i poziomem LDL-C >100 mg/dl mimo optymalnego leczenia statynami w skojarzeniu ezetymibem.

Ewolokumab i alirokumab podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Zazwyczaj podaje się je co 2 tygodnie lub raz w miesiącu. Pacjent lub opiekun mogą samodzielnie aplikować terapię, jednak wymaga to odpowiedniego przeszkolenia przez wykwalifikowany personel medyczny, aby mieć pewność, że mogą bezpiecznie podawać lek. W przypadku, gdy pacjent z jakiegoś powodu nie chce sam sobie aplikować leku, musi regularnie odbywać wizyty ambulatoryjne, co jest uciążliwe i generuje dodatkowe zużycie zasobów medycznych.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią:
 - pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i LDL-C >100 mg/dl;
 - pacjenci z ASCVD i LDL-C >100 mg/dl, którzy przeszli zawał serca w ciągu ostatnich 2 lat;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi inkisiran (Leqvio®);
- (C) komparatory, do których należy:
 - alirokumab;
 - ewolokumab;
 - terapia standardowa (statyny w wysokich dawkach, lub w przypadku nietolerancji statyn - placebo);
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL,
 - skorygowana w czasie procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie cholesterolu LDL,
 - średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej,
 - skorygowana w czasie bezwzględna redukcja LDL-C od wartości początkowej,
 - zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL,
 - działania niepożądane w tym szczególnie:
 - zdarzenia niepożądane ogółem,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.
- (S) typ badań, tj.:
 - randomizowane badania kliniczne w ramach analizy opracowań pierwotnych;
 - opracowania z zakresu efektywności praktycznej;
 - przeglądy systematyczne w ramach analizy opracowań wtórnych.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie zakresu raportu oceny technologii medycznej związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych inkisiranu (Leqvio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) oraz pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym i zawałem mięśnia sercowego w ciągu 2 lat przed włączeniem leczenia inkisiranem.

Analizy problemu decyzyjnego opisuje zagadnienia kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do inkisiranu zastosowania w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Hipercholesterolemia (ICD-19: E78.0 - czysta hipercholesterolemia; E78.01 - hipercholesterolemia rodzinna) to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. Wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, u ludzi zdrowych, za nieprawidłowe uznaje się stężenie LDL-C ≥ 115 mg/dl (≥ 3 mmol/l) i stężenie cholesterolu całkowitego ≥ 190 mg/dl (≥ 5 mmol/l).¹ [ESC/EAS 2019]

Tab. 1. Kryteria rozpoznania hipercholesterolemii.

LDL-C	≥ 115 mg/dl
	≥ 3 mmol/l
TC	≥ 190 mg/dl
	≥ 5 mmol/l

LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low density lipoprotein cholesterol*);
TC - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*).

Można wyróżnić następujące rodzaje hiperlipidemii:

- **hiperlipidemia pierwotna** - będąca wynikiem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych:
 - **rodzinna (monogenowa)** [ang. *familial hypercholesterolemia*, FH] - dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca, wywołana mutacjami w genie kodującym receptor LDL:
 - postać **homozygotyczna** (nieaktywny receptor LDL);
 - postać **heterozygotyczna** (połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna);
 - **wielogenowa** - postać występująca najczęściej. Jest uwarunkowana licznymi polimorfizmami genowymi i jednocześnie nieprawidłową dietą (bogata w nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol);
- **hiperlipidemia wtórna** - do głównych przyczyn podwyższonego poziomu st. LDL-C w osoczu należą: inne choroby (m. in. niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, choroby wątroby z cholestazą), stosowanie określonych leków (np. progestagenów, kortykosteroidów, niektórych β -blokerów), zespół Cushinga oraz jadłowstręt psychiczny.² [AWA Praluent]

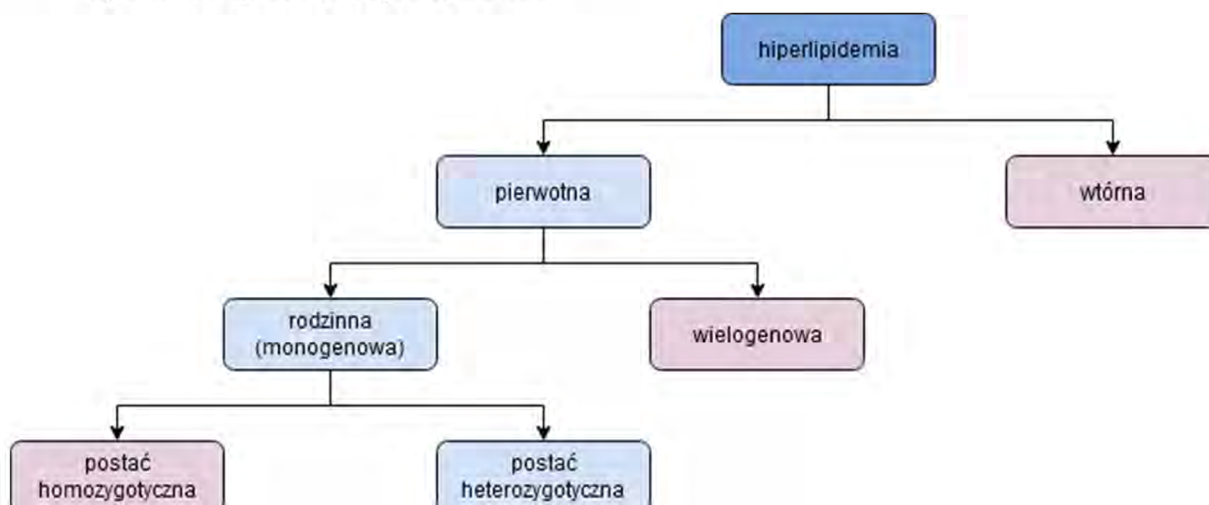
¹ Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2019;00:1-78.

² Dostęp online:

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AWA/148_AWA_OT.4331.7.2017_PRA LUENT_alirokumab_E78.01.pdf, dostęp: 2021.08.08.

Schemat klasyfikacji hiperlipidemii przedstawiono na poniższym wykresie.

Rys. 1. Klasyfikacja hiperlipidemii.



2.1.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HeFH) to często występująca jednogenowa, dziedziczona w sposób dominujący dyslipidemia, która przyczynia się do przedwczesnej CVD z powodu utrzymującego się przez całe życie zwiększonego stężenia LDL-C w osoczu. Jeżeli stan ten pozostawi się bez leczenia, u mężczyzn z heterozygotyczną FH CAD rozwija się typowo przed ukończeniem 55. r.ż., a u kobiet przed ukończeniem 60. r.ż. Szacuje się, że u osób z potwierdzoną lub prawdopodobną HeFH ryzyko CHD jest zwiększone co najmniej 10-krotnie. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie mogą jednak istotnie zmniejszyć ryzyko CAD. Częstość występowania HeFH w populacji szacuje się na 1:200-250 co oznacza, że całkowita liczba chorych na całym świecie może wynosić 14-34 mln, z czego niewielka część została zdiagnozowana i otrzymuje odpowiednie leczenie. FH jest chorobą jednogenową spowodowaną mutacjami utraty funkcji w genach LDLR lub apoB lub mutacją wzmocnienia funkcji w genie PCSK9; około 95% przypadków FH jest spowodowanych mutacjami genu LDLR. Zidentyfikowano ponad 1000 różnych mutacji genu LDLR powodujących FH. Różne mutacje powodują osłabienie lub całkowitą utratę funkcji, przy czym ta ostatnia wiąże się z cięższą hipercholesterolemią i CVD. Rozpoznanie można potwierdzić, wykazując obecność mutacji w genach będących przyczyną choroby. W większości badań częstość dających się wykryć mutacji u pacjentów z klinicznie potwierdzoną lub prawdopodobną HeFH wynosi 60-80%. Sugeruje to, że u znacznej części pacjentów z FH choroba ma podłoże wielogenowe albo odpowiadają za nią inne, jeszcze niezidentyfikowane geny.³ [ESC/EAS 2019]

³ Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2019;00:1-78.

2.1.2 Choroba układu sercowo–naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD)

Choroba układu sercowo–naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD). Miażdżycą jest choroba, w której w tętnicach gromadzi się blaszka, składająca się z lipidów, włókniaka, elementów morfotycznych krwi, wapnia i innych substancji znajdujących się we krwi. Z czasem blaszka twardnieje i zwęża światło tętnic. Ogranicza to przepływ krwi do tkanek i narządów. Miażdżycą może prowadzić do poważnych następstw, w tym zawału serca, udaru mózgu, a nawet zgonu. Miażdżycą może dotyczyć tętnic w różnych lokalizacjach, w tym tętnic serca, mózgu, kończyn, nerek i narządów zlokalizowanych w miednicy. W rezultacie mamy do czynienia z różnymi jednostkami chorobowymi, w zależności od tego, które tętnice są dotknięte miażdżycą.⁴ [NHLBI, NIH]

Choroby związane z ASCVD obejmują następujące schorzenia:

- **choroba niedokrwienna serca** - występuje, gdy tętnice serca nie są w stanie dostarczyć wystarczającej ilości bogatej w tlen krwi do tkanek i mięśnia sercowego, gdy jest to potrzebne w stanie stresu lub podczas wysiłku fizycznego; obejmuje następujące schorzenia:
 - **choroba wieńcowa** - jest rodzajem choroby niedokrwiennej serca spowodowanej nagromadzeniem się blaszki w tętnicach wieńcowych; to nagromadzenie może częściowo lub całkowicie zablokować przepływ krwi w dużych tętnicach serca. Jeśli przepływ krwi do mięśnia sercowego zostanie zmniejszony lub zablokowany, może wystąpić dusznica bolesna (ból w klatce piersiowej lub dyskomfort) lub zawał serca;
 - **choroba wieńcowa mikronaczyniowa** - jest kolejnym rodzajem choroby niedokrwiennej serca; występuje, gdy małe tętnice serca nie funkcjonują prawidłowo.
- **choroba tętnic szyjnych** - występuje, jeśli blaszka nagromadza się w tętnicach po obu stronach szyi (tętnice szyjne). Jeśli przepływ krwi do mózgu jest zmniejszony lub zablokowany, może doprowadzić do udaru mózgu;
- **choroba tętnic obwodowych** - występuje, jeśli blaszka gromadzi się w głównych tętnicach, które dostarczają bogatą w tlen krew do nóg, ramion i miednicy;
- **przewlekła choroba nerek** - może wystąpić, jeśli blaszka nagromadzi się w tętnicach nerkowych; z biegiem czasu przewlekła choroba nerek powoduje powolną utratę czynności nerek.⁴ [NHLBI, NIH]

Przedmiotem analizy są pacjenci z hipercholesterolemią w przebiegu choroby sercowo-naczyniowej (po zawale mięśnia sercowego) z wysokim, bardzo wysokim oraz ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Definicje tych stanów zostały opisane powyżej. Pacjenci kwalifikowani do leczenia inkluzywnym w ciągu ostatnich dwóch lat przeszli zdiagnozowany inwazyjnie zawał mięśnia sercowego i dodatkowo mieli wielonaczyniową chorobę wieńcową

⁴ Dostęp online: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/atherosclerosis>, dostęp: 2021.07.05.

lub chorobę tętnic innych niż wieńcowe, tj. tętnic obwodowych lub mózgowych (udar niedokrwienny mózgu lub przemijający atak niedokrwienny). Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej stanowiącej przedmiot niniejszej analizy znajduje się w rozdziale 2.9.

W poniższych podrozdziałach zaprezentowano definicje poszczególnych stanów współwystępujących, stanowiących warunek rozpoczęcia terapii inkisiranem.

2.1.2.1 Zawal serca

Zawał mięśnia sercowego (MI, ang. *myocardial infarction*) oznacza obecność ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego wykrytego na podstawie nieprawidłowego stężenia biomarkerów w sytuacji klinicznej, w której stwierdza się cechy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.⁵ [Thygesen 2018]

Uszkodzenie mięśnia sercowego definiuje się jako wykrycie zwiększonego stężenia troponiny sercowej (cTn) we krwi powyżej górnej granicy normy na poziomie 99. centyla. Uszkodzenie uważa się za ostre, jeżeli stwierdzono wzrost i/lub spadek stężenia cTn.⁵ [Thygesen 2018]

Zawał mięśnia sercowego mieści się w szerokim pojęciu choroby niedokrwiennej serca (inaczej nazywanej chorobą wieńcową). Jest to stan niedokrwienia mięśnia sercowego o charakterze ostrym (ostry stan wieńcowy, OZW), związany ze zmianami w tętnicach wieńcowych.⁶ [Szczeklik 2017]

Ostre zespoły wieńcowe można podzielić na następujące kategorie:

- na podstawie wyjściowego elektrokardiogramu:
 - bez uniesienia odcinka ST;
 - z uniesieniem odcinka ST;
- na podstawie obrazu klinicznego, wskaźników biochemicznych uszkodzenia mięśnia sercowego i elektrokardiogramu:
 - niestabilną dławicę piersiową;
 - **zawał serca bez uniesienia odcinka ST;**
 - **zawał serca z uniesieniem odcinka ST;**
 - **zawał serca nieokreślony;**
 - nagły zgon sercowy.⁶ [Szczeklik 2017]

2.1.2.2 Wielonaczyniowa choroba wieńcowa

Choroba wieńcowa, zwana też **chorobą niedokrwienną serca**, to zespół chorobowy charakteryzujący się niedostatecznym ukrwieniem (i co za tym idzie niedostatecznym

⁵ Thygesen K, Alpert J, Jaffe AS. et al. Czwarta uniwersalna definicja zawału serca (2018). *Kardiologia Polska* 2018; 76, 10: 1383-1415; DOI: 10.5603/KP.2018.0203.

⁶ Gajewski P, Szczeklik A. *Interna Szczeklika* 2017. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2017, wyd. 8.

zaopatrzeniem w tlen) serca, spowodowanym znaczącym zwężeniem, a niekiedy zamknięciem, światła tętnic wieńcowych, odżywiających mięsień serca.⁷ [IKARD]

Choroba **wielonaczyniowa** jest definiowana jako jednoczesne występowanie klinicznie istotnych zmian miażdżycowych w ≥ 2 głównych obszarach układu naczyniowego.⁸ [ESC/PTK 2017]

Współistnienie istotnych zwężeń miażdżycowych w wielu obszarach tętniczych stanowi szczególnie problem diagnostyczny i kliniczny. Dane z piśmiennictwa zazwyczaj dotyczą analizy jedynie dwóch wybranych obszarów naczyniowych, np. współistnienia zwężeń tętnic wieńcowych ze zwężeniami tętnic szyjnych wewnętrznych lub tętnic kończyn dolnych i tętnic nerkowych.⁹ [Kabłak-Ziembicka 2009]

2.1.2.3 Choroba tętnic obwodowych

Choroba tętnic obwodowych (PAD, ang. *peripheral artery disease*) stanowi grupę jednostek chorobowych o różnych objawach i przebiegu, ale wspólnym podłożu związanym z rozwojem miażdżycy.¹⁰ [Szymański 2014]

Na podstawie lokalizacji wyróżnia się chorobę:

- tętnic kręgowych,
- tętnic kończyn górnych,
- tętnic szyjnych,
- tętnic nerkowych,
- tętnic kończyn dolnych,
- tętnic kręzkowych.¹⁰ [Szymański 2014]

Wszystkie manifestacje choroby tętnic obwodowych łączą się ze wzrostem całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.¹⁰ [Szymański 2014]

2.1.2.4 Choroba tętnic mózgowych

Choroba tętnic mózgowych (CAD, ang. *cerebral artery disease*) obejmuje szereg schorzeń, które wpływają na naczynia krwionośne mózgu i krążenie mózgowe.

⁷ Dostęp online: <https://www.ikard.pl/choroba-wienkowa.html>.

⁸ Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS. *Kardiologia Polska* 2017; 75, 11: 1065-1160.

⁹ Kabłak-Ziembicka A.: Wielopoziomowa miażdżycza tętnic. Czynniki prognostyczne zaawansowania i występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz możliwości terapeutyczne. Rozprawy habilitacyjne Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum, Wydział Lekarski; Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; Wydanie I; Kraków 2009.

¹⁰ Szymański FM. Diagnostyka i farmakoterapia pacjentów z chorobą tętnic obwodowych – o czym powinniśmy pamiętać w codziennej praktyce? *Diagnosis and pharmacotherapy of patients with peripheral artery disease: what should we remember in everyday practice?* *Choroby Serca i Naczyń* 2014, tom 11, nr 3, 152-158.

Podział stanów niedokrwienia mózgu ze względu na czas trwania i odwracalność wygląda następująco:

- **przemijający napad niedokrwienia mózgu,**
- **odwracalny udar niedokrwienny,**
- **udar dokonany.**

Podział udarów mózgu ze względu na patomechanizm:

- **udar niedokrwienny (około 80%),**
- udar spowodowany krwawieniem wewnątrzczaszkowym (około 20%),
- udar żylny (<1%).¹¹ [Szczeklik 2017]

Udar mózgu (ang. *stroke*), zgodnie z definicją WHO, to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24 godziny (o ile wcześniej nie doprowadzą do zgonu) i spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi. Definicje te zmodyfikowano w 2013 r., przyjmując, że udar mózgu należy rozpoznać również w sytuacji, gdy typowe kliniczne objawy udaru trwają krócej niż 24 godz., ale ognisko niedokrwienne udokumentowano jednoznacznie za pomocą badań neuroobrazowych.¹¹ [Szczeklik 2017]

Udar niedokrwienny mózgu (IS, ang. *ischaemic stroke*) pojawia się wskutek istotnego zwężenia lub zamknięcia światła naczynia doprowadzającego krew do pewnego obszaru mózgu i przejawia się niedokrwieniem tego obszaru.

Przemijający napad niedokrwienny (TIA, *transient ischemic attack*) – przemijające, ogniskowe zaburzenie funkcji neurologicznych spowodowane przemijającym, ostrym niedokrwieniem mózgu, którego obraz kliniczny jest podobny do udaru mózgu. Objawy kliniczne ustępują w czasie krótszym niż 24 godziny.¹² [Mazur 2005]

2.2 Etiologia i patogeneza

2.2.1 Hipercholesterolemia rodzinna

Hipercholesterolemia rodzinna jest najczęściej występującą chorobą monogenetyczną [Wierzbicki 2008]. Ze względu na autosomalny dominujący sposób dziedziczenia wyróżnia się dwie postaci choroby: heterozygotyczną (HeFH) i homozygotyczną (HoFH). Homozygotyczna postać FH występuje w populacji kaukaskiej z częstością 1 na milion żywych urodzeń, natomiast postać heterozygotyczna w krajach europejskich dotyczy średnio 1 osoby na 500 [WHO 1998]. Szacuje się, że w Polsce jest ponad 80 tys. osób z HeFH. Wydaje się jednak, że wartość ta może być niedoszacowana. Fenotyp FH wiąże się z mutacją jednego z trzech genów: genu receptora LDL (opisano w niej ok. 1600 różnych mutacji), genu

¹¹ Gajewski P, Szczeklik A. Interna Szczeklika 2017. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2017, wyd. 8.

¹² Mazur R, Świerkocka-Miastkowska M. Udar mózgu - pierwsze objawy. Choroby Serca i Naczyń 2005, tom 2, nr 2, 84-87.

apolipoproteiny B (Apo B) lub genu konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexyny typ 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin kexin 9*)^{13,14,15} [Innerarity 1987; Abifadel 2003; Abifadel 2009]. Mutacja genu receptora LDL dotyczy ok. 85-90% pacjentów z FH. Nieprawidłowa struktura receptorów LDL albo Apo B, która jest dla nich ligandem, zaburza wiązanie się lipoprotein zawierających Apo B z receptorami. Skutkuje to upośledzeniem katabolizmu lipoprotein o niskiej gęstości w wątrobie^{16,17} [Varret 2008; Chmara 2010]. W HeFH defekt dotyczy połowy receptorów LDL lub połowy cząsteczek Apo B. Trzecią niedawno wykrytą przyczyną FH jest obecność mutacji genu PCSK9, która łączy się ze zwiększoną aktywnością degradacyjną tego białka (*gain-of-function mutation*) w stosunku do receptorów LDL. Występuje ona stosunkowo rzadko, gdyż dotyczy mniej niż 5% badanych^{15,18,19} [Abifadel 2009; Huang 2009; Myśliwiec 2013].

2.2.2 Choroba układu sercowo-naczyniowego

Przyczyna miażdżycy nie jest znana. Jednak niektóre cechy, stany lub nawyki mogą zwiększać ryzyko choroby. Warunki te są znane jako czynniki ryzyka. Główne czynniki ryzyka obejmują:

- nieprawidłowe poziomy cholesterolu we krwi, tj. wysoki poziom cholesterolu LDL i niski poziom cholesterolu HDL;
- wysokie ciśnienie krwi, tj. utrzymujące się na poziomie 140/90 mmHg lub powyżej; w przypadku występowania cukrzycy lub przewlekłej choroby nerek, wysokie ciśnienie krwi określa się na 130/80 mmHg lub więcej;
- palenie tytoniu, które może uszkodzić i zacieśnić naczynia krwionośne, podnieść poziom cholesterolu i podnieść ciśnienie krwi; palenie również nie pozwala na dostanie się wystarczającej ilości tlenu do tkanek organizmu;
- insulinooporność lub cukrzyca;
- nadwaga lub otyłość;

¹³ Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS et al. Familial defective apolipoprotein B100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. Proc Natl Acad Sci USA, 1987; 84: 6919-6923.

¹⁴ Abifadel M, Varret M, Rab JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet, 2003; 34: 154-156.

¹⁵ Abifadel M, Rabes JP, Devillers M et al. Mutations and Polymorphisms in the Proprotein Convertase Subtilin Kexin 9 (PCSK9) Gene in Cholesterol Metabolism and Disease. Hum Mutat, 2009; 30: 520-529.

¹⁶ Varret M, Abifadel M, Rabes JP et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. Clin Genet, 2008; 78: 1-13.

¹⁷ Chmara M, Wasąg B, Żuk J et al. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations. Appl Genet, 2010; 51: 95-106.

¹⁸ Huang CC, Fornage M, Lloyd-Jones DM et al. Longitudinal Association of PCSK9 Sequence Variations with low-density lipoprotein cholesterol levels the coronary artery risk development in young adults study. Circ Cardiovasc Genet, 2009; 2: 354-361.

¹⁹ Myśliwiec M, Walczak M, Małecka-Tendera E, Dobrzańska A, Cybulska B, Filipiak KJ, Mazur A et al. Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. Kardiologia Polska 2013; 71, 10: 1099-1105.

- brak aktywności fizycznej, który może negatywnie oddziaływać na inne czynniki ryzyka miażdżycy, takie jak nieprawidłowy poziom cholesterolu we krwi, wysokie ciśnienie krwi, cukrzyca oraz nadwaga i otyłość;
- niezdrowa dieta, która może zwiększyć ryzyko miażdżycy - pokarmy bogate w tłuszcze nasycone i tłuszcze trans, cholesterol, sól i cukier mogą pogorszyć inne czynniki ryzyka miażdżycy;
- starszy wiek - w miarę starzenia się zwiększa się ryzyko miażdżycy, czynniki genetyczne lub styl życia powodują, że wraz z wiekiem w tętnicach gromadzi się płytka; w wieku średnim lub starszym najczęściej gromadzi się wystarczająca ilość płytki, aby wywołać objawy przedmiotowe lub podmiotowe; u mężczyzn ryzyko wzrasta po 45. roku życia, natomiast u kobiet - po 55. roku życia;
- wywiad rodzinny w kierunku wczesnych chorób serca - ryzyko miażdżycy wzrasta, jeśli u ojca lub brata zdiagnozowano chorobę serca przed 55. rokiem życia lub u matki lub siostry zdiagnozowano chorobę serca przed 65. rokiem życia.²⁰ [NHLBI, NIH]

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD), których główną składową jest ASCVD, są odpowiedzialne za ponad 4 miliony zgonów w Europie każdego roku. Z ich powodu umiera więcej kobiet (2,2 mln) niż mężczyzn (1,8 mln), chociaż zgony z przyczyn CV przed 65. rokiem życia są częstsze u mężczyzn (490 000 vs 193 000). Prewencję definiuje się jako skoordynowany zestaw działań, które się podejmuje zarówno na poziomie populacji, jak i poszczególnych jednostek w celu wyeliminowania lub zminimalizowania wpływu CVD i związanej z nimi niepełnosprawności. Pierwsze zdarzenie CV przeżywa coraz więcej osób i są one narażone na duże ryzyko wystąpienia kolejnych. Ponadto zwiększa się częstość występowania niektórych czynników ryzyka, w szczególności cukrzycy (DM) i otyłości. Znaczenie prewencji ASCVD pozostaje niekwestionowane i powinno się je realizować na poziomie populacji ogólnej poprzez promowanie zdrowego stylu życia oraz na poziomie indywidualnym poprzez przeciwdziałanie niezdrowemu stylowi życia oraz redukcję obciążenia czynnikami ryzyka CV, takimi jak zwiększone stężenie cholesterolu LDL lub podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (BP).²¹ [ESC/EAS 2019]

2.2.2.1 Zawał serca

Zawał serca definiuje się patologicznie jako śmierć komórek mięśnia sercowego z powodu długotrwałego niedokrwienia. Pierwszymi zmianami ultrastrukturalnymi, które obserwuje się już po 10-15 minutach od początku niedokrwienia, są: zmniejszenie się zasobów glikogenu w komórkach, rozkurcz miofibryl i uszkodzenie sarkolemmy²² [Thygesen 2018]. Nieprawidłowości w mitochondriach obserwuje się w mikroskopii elektronowej już po 10 minutach od zamknięcia tętnicy wieńcowej i mają one postępujący charakter²² [Thygesen

²⁰ Dostęp online: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/atherosclerosis>, dostęp: 2021.07.05.

²¹ Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2019;00:1-78.

²² Thygesen K, Alpert J, Jaffe AS. et al. Czwartha uniwersalna definicja zawału serca (2018). Kardiologia Polska 2018; 76, 10: 1383-1415; DOI: 10.5603/KP.2018.0203.

2018]. Mogą upłynąć godziny, zanim zaistnieje możliwość wykrycia martwicy miocytów w badaniu pośmiertnym u ludzi, co kontrastuje z modelami zwierzęcymi, w których biochemiczne cechy śmierci komórek mięśnia sercowego w mechanizmie apoptozy można wykryć w ciągu 10 minut indukowanego niedokrwienia mięśnia sercowego związanego ze śmiercią komórek²² [Thygesen 2018]. W warunkach eksperymentalnych martwica postępuje w ciągu kilku - kilkunastu godzin od warstwy podwsierdziowej do warstwy podnasierdziowej. Ten przebieg czasowy może być wydłużony poprzez zwiększenie dopływu krwi przez naczynia krążenia obocznego, zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen oraz cykle przemijającej okluzji/reperfuzji, które mogą hartować serce²² [Thygesen 2018]. Niezwłoczne zastosowanie leczenia reperfuzyjnego, jeżeli jest ono właściwe, zmniejsza niedokrwienne uszkodzenie mięśnia sercowego²² [Thygesen 2018].

2.2.2.2 Wielonaczyniowa choroba wieńcowa

W większości przypadków choroba wieńcowa ma podłoże miażdżycowe. U ludzi z miażdżycą w ścianie naczyń wieńcowych, podobnie jak w ścianach innych tętnic, tworzą się blaszki miażdżycowe, których obecność powoli prowadzi do zwężenia światła naczyń i upośledzenia dopływu krwi do serca.²³ [IKARD] Istotą choroby jest stała lub okresowa nierównowaga pomiędzy zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen i energię a możliwościami ich dostawy. Nierównowaga ta szczególnie wyraźnie zaznacza się w czasie wysiłku fizycznego wykonywanego przez osobę dotkniętą chorobą. Szybciej i silniej kurczące się wówczas serce potrzebuje więcej tlenu. Zwężone tętnice wieńcowe nie są w stanie sprostać takiemu zapotrzebowaniu. W tej sytuacji dochodzi do niedotlenienia mięśnia sercowego. Podobne zjawisko zachodzi w innych sytuacjach, w których także zwiększa się zapotrzebowanie serca na tlen, np. w stanach gorączkowych czy w nadczynności tarczycy.²³ [IKARD] Z drugiej strony - zmniejszenie dostaw tlenu przy niezmiennym nań zapotrzebowaniu może także doprowadzić do wystąpienia objawów choroby wieńcowej. I tak, osoby z chorobą niedokrwinną serca doznają czasem bólów wieńcowych wysoko w górach albo w czasie długotrwałego lotu samolotem, kiedy ciśnienie rozpuszczonego tlenu we krwi znacząco się obniża.²³ [IKARD]

2.2.2.3 Choroba tętnic obwodowych

Choroba tętnic obwodowych jest często spowodowana miażdżycą. W miażdżycy tętnic blaszka odkłada się na ścianach tętnic i zmniejszają przepływ krwi. Chociaż dyskusje na temat miażdżycy zwykle koncentrują się na sercu, choroba może i zwykle wpływa na tętnice w całym organizmie. Kiedy pojawia się w tętnicach doprowadzających krew do kończyn, powoduje chorobę tętnic obwodowych. Rzadziej przyczyną choroby tętnic obwodowych może być zapalenie naczyń krwionośnych, uraz kończyn, nietypowa anatomia więzadeł lub mięśni lub ekspozycja na promieniowanie.²⁴ [Mayo Clinic]

W *Konsensusie dotyczącym postępowania w chorobie tętnic obwodowych (TASC II)* opisano czynniki ryzyka rozwoju choroby tętnic obwodowych. Należą do nich:

²³ Dostęp online: <https://www.ikard.pl/choroba-wiencowa.html>.

²⁴ Dostęp online: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/peripheral-artery-disease/symptoms-causes/syc-20350557>, dostęp: 2021.07.05.

- rasa - stwierdzono częstsze występowanie u osób rasy czarnej pochodzenia niełatynoskiego niż u osób rasy białej;
- płeć męska (szczególnie w młodszych grupach wiekowych);
- wiek - znaczny wzrost zarówno chorobowości, jak i zachorowalności na PAD wraz z wiekiem;
- palenie tytoniu;
- cukrzyca;
- nadciśnienie tętnicze;
- dyslipidemia;
- obecność markerów stanu zapalnego - w badaniach wykazano, że stężenie białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C-reactive protein*) było podwyższone u pacjentów pierwotnie bezobjawowych, u których w ciągu kolejnych 5 lat rozwinęła się PAD, w porównaniu z dopasowaną pod względem wieku grupą kontrolną, która pozostała bezobjawowa;
- zwiększona lepkość krwi i stany nadmiernej krzepliwości;
- hiperhomocysteinemia;
- przewlekła niewydolność nerek.²⁵ [Norgren 2007]

2.2.2.4 Choroba tętnic mózgowych

Udar niedokrwienny (ok. 85% przypadków) – jest wywołany zamknięciem lub zwężeniem światła naczyń wewnątrzmożgowych albo doprowadzających krew do mózgu, albo występuje wskutek zaburzeń hemodynamicznych powodujących spowolnienie przepływu mózgowego. Niewydolność krążenia mózgowego może prowadzić do pojedynczego lub mnogich zawałów mózgu.²⁶ [Mazur 2005]

Najsilniejszym czynnikiem ryzyka udaru jest wiek. Ryzyko wystąpienia udaru każdego typu wzrasta wykładniczo z wiekiem zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Ocenia się, że wraz z wiekiem częstość występowania udarów w populacji dorosłych podwaja się z każdą dekadą i dotyczy aż 5% osób powyżej 65. r.ż. Kolejnymi niemodyfikowalnymi czynnikami są płeć i uwarunkowania etniczne. Dane statystyczne wykazały, że w populacji ogólnej udar mózgu dotyczy w nieco większym odsetku mężczyzn, niż kobiet. Stwierdzono częstsze występowanie tej choroby wśród rasy czarnej i Latynosów. Jako czynnik potencjalnie modyfikowalny można rozważać predyspozycje genetyczne. Badania nad rodzinnym występowaniem udaru mózgu dostarczyły dowodów sugerujących pewne uwarunkowania genetyczne tej choroby. Wykazano większy stopień zgodności występowania udaru wśród par

²⁵ Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA oraz Fowkes FGR w imieniu Grupy Roboczej TASC II. Konsensus dotyczący postępowania w chorobach tętnic obwodowych (TASC II). *Acta Angiol.* Vol. 13, Supl. D.

²⁶ Mazur R, Świerkocka-Miastkowska M. Udar mózgu - pierwsze objawy. *Choroby Serca i Naczyń* 2005, tom 2, nr 2, 84-87.

bliźniąt monozygotycznych (17%), niż wśród bliźniąt dizygotycznych (3,6%). Wiadomo także, że pozytywny wywiad udaru mózgu u rodziców jest silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka u potomstwa. U osób, które przebyły udar mózgu ryzyko wystąpienia kolejnego incydentu jest znacznie wyższe, niż w populacji ogólnej.²⁷ [Strepikowska 2009]

Czynniki ryzyka udaru podlegające modyfikacji obejmują:

- nadciśnienie tętnicze - jest jednym z najczęstszych i najgroźniejszych czynników ryzyka chorób naczyniowych, w tym jest najważniejszym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, zarówno niedokrwiennego, jak i krwotocznego; związek między nadciśnieniem tętniczym a udarem jest niezależny i liniowy - im wyższe ciśnienie krwi, tym większe ryzyko udaru;
- inne choroby układu krążenia - zapadalność na udar mózgu jest większa wśród pacjentów ze stwierdzoną miażdżycą naczyń pozamózgowych (choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał serca, miażdżycy tętnic obwodowych);
- cukrzyca - jest uznawana za niezależny czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego i zwiększa to ryzyko dwukrotnie; ważny jest również fakt, że u pacjentów z cukrzycą stwierdza się zwiększone ryzyko czynników usposabiających do wystąpienia miażdżycy, takich jak nadciśnienie tętnicze, otyłość i dyslipidemia;
- dyslipidemie - badania potwierdziły zwiększone ryzyko udaru mózgu u pacjentów obu płci o 6-25% dla każdego 1 mmol/l podwyższonego cholesterolu całkowitego; wykazano także tendencje do zwiększenia częstości udaru niedokrwiennego wraz z obniżeniem poziomu cholesterolu HDL oraz podwyższeniem stężenia triglicerydów;
- zaburzenia hematologiczne - należą do rzadszych przyczyn udarów mózgu, mogą natomiast nasilać inne częste czynniki ryzyka;
- zwężenie tętnic szyjnych - pacjenci ze zwężeniami tętnic domózgowych są bardziej zagrożeni udarem mózgu, przy czym ryzyko to zależy od stopnia zwężenia i demonstracji klinicznej stenozy; przy zwężeniach tętnicy szyjnej poniżej 50% oraz braku objawów klinicznych ryzyko udaru jest stosunkowo niskie (1-4%), natomiast relatywnie wysoka zapadalność na udar obserwowana jest przy dużych zwężeniach, zwłaszcza objawowych.²⁷ [Strepikowska 2009]

2.3 Rozpoznawanie

2.3.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Obecnie nie ma złotego standardu w diagnostyce klinicznej HeFH, ale opracowano szereg algorytmów, które zależą od czynników, takich jak poziom LDL-C, mutacje DNA (jeśli są znane), obecność kępek żółtych, przedwczesnej obwódki rogówki i kępek żółtych u probanda, wywiad rodzinny w kierunku przedwcześnie występujących chorób sercowo-

²⁷ Strepikowska A, Bucirski A. Udar mózgu - czynniki ryzyka i profilaktyka. Postępy Farmakoterapii. Tom 65; nr 1; 2009.

naczyniowych i wywiad rodzinny w kierunku podwyższonego poziomu cholesterolu LDL-C. Najczęściej stosowanymi kryteriami diagnostycznymi są:

- kryteria diagnostyczne Dutch Lipid Clinic Network²⁸ [Defesche 2004],
- kryteria diagnostyczne Simon Broome²⁹ [Humphries 2006],
- kryteria diagnostyczne Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths (MEDPED)³⁰ [Reiner 2011].

HoFH rozpoznaje się na podstawie bardzo wysokiego stężenia LDL-C (nieleczonego LDL-C >13 mmol/l lub leczonego LDL-C >8 mmol/l przy maksymalnym LLT) oraz obecności kępek żółtych skóry i ścięgien w pierwszej dekadzie życia lub oboje rodzice muszą mieć podwyższony poziom LDL-C zgodny z HeFH³¹ [Cuchel 2014]. Alternatywnie, do zdiagnozowania choroby można wykorzystać wykazanie mutacji w obu allelach odpowiednich genów.

2.3.1.1 Kryteria diagnostyczne rozpoznania klinicznego HeFH Dutch Lipid Clinic Network

Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej w oparciu o kryteria diagnostyczne Dutch Lipid Clinic Network przeprowadza się w oparciu o kwestionariusz, którego poszczególnym odpowiedziom przydzielono poszczególne wartości punktowe. Uzyskany wynik, w zależności od zakresu uzyskanej sumarycznej punktacji, może wskazywać na pewne, prawdopodobne lub możliwe rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej - szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli²⁸ [Defesche 2004].

Tab. 2. Kryteria diagnostyczne rozpoznania klinicznego HeFH Dutch Lipid Clinic Network.

Wywiad rodzinny:	
a. krewny I stopnia z rozpoznaną przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową	2 pkt
b. krewny I stopnia z LDL-C >95 percentyla	
i/lub	
c. krewny I stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkami rogówkowym	1 pkt
d. dziecko <18. r.ż. z LDL-C >95 percentyla	
Wywiad:	

²⁸ Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhuisen MA, et al. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4(1):59-65.

²⁹ Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006;43(12):943-9.

³⁰ Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(12):1168.e1-68.e60.

³¹ Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Boren J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ & European Atherosclerosis Society Consensus Panel On Familial, H. 2014. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 35, 2146-57.

a. pacjent z przedwczesną (mężczyźni <55. r.ż., kobiety <60. r.ż.) CAD	2 pkt
b. pacjent z przedwczesną (mężczyźni <55. r.ż., kobiety <60. r.ż.) chorobą naczyń mózgowych/obwodowych	1 pkt
Badanie przedmiotowe:	
a. żółtaki ścięgien	6 pkt
b. obwódka rogówki <45. r.ż.	4 pkt
Badania laboratoryjne:	
a. >8,5 mmol/l	8 pkt
b. 6,5-8,4 mmol/l	5 pkt
c. 5,0-6,4 mmol/l	3 pkt
d. 4,0-4,9 mmol/l	1 pkt
Analiza DNA:	
1. obecna funkcjonalna mutacja genu LDL receptora	8 pkt
FH	
pewna	>8 pkt
prawdopodobna	6-8 pkt
możliwa	3-5 pkt

2.3.1.2 Kryteria diagnostyczne rozpoznania klinicznego HeFH MEDPED-WHO

Kryteria kliniczne hipercholesterolemii rodzinnej według MedPed i WHO rekomendowane przez ESC/EAS są bardzo zbliżone do skali Dutch Lipid Clinic Network. Brak w nich jednak punktu o potwierdzeniu obecności mutacji genu LDLR, a zakresy stężeń LDL-C uzupełniono o wyliczenia w mg/dl. Dodano także w tabeli podpunkt „brak rozpoznania” przy wyliczeniu mniej niż 3 punktów z tej skali³⁰ [Reiner 2011].

Tab. 3. Kryteria diagnostyczne rozpoznania klinicznego HeFH MEDPED-WHO.

Wywiad rodzinny:	
1. krewny I stopnia z rozpoznaną przedwczesną CAD i/lub krewny I stopnia z LDL-C >95 centyla	1 pkt
2. krewny I stopnia z Tx i/lub dzieci <18 lat z LDL-C >95 centyla	2 pkt
Wywiad:	
1. Rozpoznano u chorego przedwczesną CAD	2 pkt
2. U chorego występuje przedwczesna choroba naczyń mózgowych/obwodowych	1 pkt
Badanie przedmiotowe:	
1. Tx	6 pkt
2. Obwódka rogówki <45. r.ż.	4 pkt
LDL-cholesterol:	
1. >8,5 mmol/l (> ok. 330 mg/dl)	8 pkt
2. 6,5-8,4 mmol/l (ok. 250-329 mg/dl)	5 pkt
3. 5,0-6,4 mmol/l (ok. 190-249 mg/dl)	3 pkt
4. 4,0-4,9 mmol/l (ok. 155-189 mg/dl)	1 pkt
FH	
pewna	>8 pkt
prawdopodobna	6-8 pkt
możliwa	3-5 pkt
brak rozpoznania	<3 pkt

Przedwczesna CAD: u mężczyzn przed 55 r.ż., u kobiet – przed 60 r.ż.; CAD – choroba wieńcowa; FH – hipercholesterolemia rodzinna; HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; Tx – żółtaki ścięgien.

2.3.1.3 Kryteria diagnostyczne hipercholesterolemii rodzinnej Simon Broome register

Kryteria diagnostyczne hipercholesterolemii rodzinnej wg Simon Broome register obejmują kilka kryteriów. Pewna lub prawdopodobna diagnoza hipercholesterolemii rodzinnej jest stawiana na podstawie obecności konkretnych kryteriów. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej³² [Humphries 2006].

Tab. 4. Kryteria diagnostyczne hipercholesterolemii rodzinnej Simon Broome register.

a	cholesterol całkowity:	dla osób poniżej 16. r.ż. >6,7 mmol/l (260 mg/dl) dla osób powyżej 16. r.ż. >7,5 mmol/l (290 mg/dl)
	lub	
	LDL-cholesterol:	dla osób poniżej 16. r.ż. >4,0 mmol/l (155 mg/dl) dla osób powyżej 16. r.ż. >4,9 mmol/l (190 mg/dl)
b	kępki żółte u probanta lub krewnego I i II stopnia	
c	obecność mutacji genu LDLR, APOB lub PCSK9	
d	Wywiad rodzinny: zawał serca u krewnych I stopnia przed 60. r.ż. lub krewnych II stopnia przed 50. r.ż.	
e	Wywiad rodzinny: stężenie cholesterolu całkowitego >7,5 mmol/l (290 mg/dl) u dorosłego krewnego I lub II stopnia lub stężenie cholesterolu całkowitego powyżej 6,7 mmol/l (260 mg/dl) u rodzeństwa < 16. r.ż.	
Rozpoznanie FH:		
pewne	kryteria a i b lub c	
prawdopodobne	kryteria a i d lub a i e	

2.3.2 Choroba układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (ASCVD)

Rozwój miażdżycy jest procesem postępującym i na ogół przewlekłym. Obraz choroby w znacznej mierze uzależniony jest od stadium jej rozwoju, od umiejscowienia zmian miażdżycowych i związanych z tym następstw. Rozpoznanie miażdżycy umożliwiają:

- bóle z niedotlenienia, niewydolność ważnych narządów (mózg, nerki, serce), bólowe ograniczenie dystansu chodzenia i inne objawy,
- badania lekarskie, którymi można wykryć osłabienie tętna, np. na grzbiecie stopy, usłyszeć szmery przy przepływie krwi w większych tętnicach, wyczuć stwardnienie tętnic obwodowych,
- niektóre badania uzupełniające, np., EKG, pomiar szybkości fali tętna, RTG uwidaczniający obecność uwapnionej blaszki miażdżycowej w aorcie,
- badania biochemiczne krwi,

³² Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. J Med Genet 2006;43(12):943-9.

- pewne metody uwidaczniające zmiany w tętnicach lub tętniczkach, np. okulistyczne badanie dna oka, radiologiczne badanie tętnic z donaczyniowym podaniem środka kontrastowego (angiografia), precyzyjne badanie ultrasonograficzne ściany tętnic i przepływu krwi, badanie pozwalające na oglądanie wnętrza niektórych tętnic (angioskopia).³³ [Mrozowski 2002]

2.3.2.1 Zawał serca

Uszkodzenie mięśnia sercowego diagnozuje się poprzez wykrycie zwiększonego stężenia troponiny sercowej (cTn) we krwi powyżej górnej granicy normy na poziomie 99. centyla. Uszkodzenie uważa się za ostre, jeżeli stwierdzono wzrost i/lub spadek stężenia cTn. Mimo że zwiększone stężenie cTn odzwierciedla uszkodzenie komórek mięśnia sercowego, nie wskazuje ono na mechanizm patofizjologiczny leżący u podłoża tego wzrostu. Niezależnie od mechanizmu, ostre uszkodzenie mięśnia sercowego, które wiąże się ze wzrostem i/lub spadkiem stężenia cTn z co najmniej jedną wartością powyżej górnej granicy normy na poziomie 99. centyla i jest wywołane przez niedokrwienie mięśnia sercowego, określa się jako ostry (świeży) zawał mięśnia sercowego. Złożone okoliczności kliniczne mogą czasami powodować, że trudno jest odróżnić poszczególne mechanizmy uszkodzenia mięśnia sercowego. W takiej sytuacji wieloczynnikowa etiologia uszkodzenia mięśnia sercowego powinna zostać opisana w dokumentacji medycznej pacjenta.³⁴ [Thygesen 2018]

Zawał serca można diagnozować również w sposób inwazyjny, za pomocą koronarografii, czyli angiografii tętnic wieńcowych - zabieg polega na podaniu kontrastu podczas cewnikowania jam serca, dzięki czemu za pomocą promieni rentgenowskich uwidocznione zostają tętnice wieńcowe.

2.3.2.2 Wielonaczyniowa choroba wieńcowa

Rozpoznanie choroby wieńcowej oparte jest w dużej mierze na wywiadach. Oprócz dobrze zebranych wywiadów (80-90% powodzenia w diagnostyce) do oceny zaawansowania choroby oraz przyjęcia właściwej strategii leczenia potrzebne są dodatkowe badania, które obejmują:³⁵ [IKARD]

- badania nieinwazyjne:
 - spoczynkowe badanie EKG, najbardziej dostępne dla przeciętnego chorego, w przypadku stabilnej choroby niedokrwiennej serca charakteryzuje się jednak małą czułością i małą specyficznością;
 - 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera - za pomocą tej metody u aż 70% chorych wykrywa się charakterystyczne dla niedokrwienia zmiany w EKG, które występują bez żadnych objawów klinicznych;
 - próba wysiłkowa, która polega na wykonywaniu badania elektrokardiograficznego w czasie wysiłku fizycznego dozowanego w sposób

³³ Mrozowski T. Miażdżyca. Medycyna Rodzinna 3-4/2002, s. 128-146.

³⁴ Thygesen K, Alpert J, Jaffe AS. et al. Czwarta uniwersalna definicja zawału serca (2018). Kardiologia Polska 2018; 76, 10: 1383-1415; DOI: 10.5603/KP.2018.0203.

³⁵ Dostęp online: <https://www.ikard.pl/choroba-wienkowa.html>.

- kontrolowany; próbę tę wykonuje się na cykloergometrze lub ruchomej bieżni;
- badanie echokardiograficzne przeprowadzane w czasie dożylnego podawania leku, który przyspiesza czynność serca i zwiększa jego kurczliwość;
- badania izotopowe serca, np. izotopowa wentrykulografia, szczególnie zaś tomografia komputerowa oparta na analizie emisji pojedynczego fotonu (SPECT) z użyciem izotopu talu (^{201}Tal), za pomocą której można uwidocznić obszary niedokrwienia serca, szczególnie w czasie próby wysiłkowej lub w czasie stymulacji farmakologicznej oraz po ich zakończeniu;
- tomografia z zastosowaniem emisji pozytronowej (PET);
- badania inwazyjne:
 - angiografia wieńcowa, czyli koronarografia, która polega na rentgenowskim uwidocznieniu naczyń wieńcowych po podaniu do nich kontrastu. Za pomocą koronarografii można uwidocznić charakterystyczne dla choroby wieńcowej zwężenia tętnic; to badanie jest konieczne do ustalenia strategii postępowania terapeutycznego.³⁶ [IKARD]

Choroba **wielonaczyniowa** jest rozpoznawana, kiedy potwierdzi się jednoczesne występowanie klinicznie istotnych zmian miażdżycowych w ≥ 2 głównych obszarach układu naczyniowego.³⁷ [ESC/PTK 2017]

2.3.2.3 Choroba tętnic obwodowych

Objawy choroby tętnic obwodowych mogą być bardzo różne, ponieważ zależą od lokalizacji choroby. Wybór badania służącego potwierdzeniu PAD zależy od lokalizacji objawów. W większości przypadków różnego rodzaju techniki obrazowania radiologicznego, takie jak tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny czy ultrasonografia (USG), okazują się bardzo pomocne w wizualizacji zmian miażdżycowych, a niekiedy również określeniu ich struktury, a tym samym prognozowaniu ryzyka.³⁸ [Szczeklik 2017]

2.3.2.4 Choroba tętnic mózgowych

- Objawy ogniskowe udaru mózgu to zaburzenia funkcji neurologicznych związanych lokalizacyjnie z określonymi obszarami mózgu. W przypadku uogólnionych zaburzeń czynności mózgu występują zaburzenia przytomności.

Istotą udaru mózgu jest ostra niewydolność krążenia mózgowego o różnej etiologii, powodująca zmniejszoną perfuzję mózgowia w przebiegu niedokrwienia lub krwotoku.

Kliniczne objawy udaru mózgu:

³⁶ Dostęp online: <https://www.ikard.pl/choroba-wienkowa.html>.

³⁷ Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS. *Kardiol Pol* 2017; 75, 11: 1065-1160.

³⁸ Gajewski P, Szczeklik A. *Interna Szczeklika 2017. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2017, wyd. 8.

- niedowład lub porażenie połowicze;
- połowicze zaburzenia czucia;
- zaburzenia mowy o typie afazji – niemożność wypowiadania słów oraz rozumienia prostych poleceń;
- zaburzenia widzenia – zaniewidzenie jednooczne (łac. *amaurosis fugax*);
- zaburzenia w polu widzenia;
- zawroty i bóle głowy z uczuciem wirowania otoczenia, z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami;
- zaburzenia równowagi;
- podwójne widzenie.³⁹ [Mazur 2005]

W diagnostyce udaru niedokrwienego zastosowanie znajduje charakterystyka występujących objawów oraz wyniki badań obrazowych. Wśród technik obrazowania stosowanych w udarze niedokrwienym mózgu największe znaczenie mają:

- obrazowanie naczyń metodami ultrasonografii oraz angiografii;
- metody tomografii komputerowej (TK) oraz tomografii rezonansu magnetycznego (TRM) – umożliwiające obrazowanie zarówno mózgowia, jak i naczyń.⁴⁰ [Kaźmierski 2008]

2.3.3 Poziomy cholesterolu LDL-C

Wytyczne kliniczne i zalecenia różnych organizacji skupionych wokół zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego regularnie podają zalecane docelowe poziomy LDL-C dla poszczególnych grup ryzyka sercowo-naczyniowego.

W dziedzinie zwalczania hiperlipidemii i chorób układu sercowo-naczyniowego zachodzą dynamiczne zmiany, które znajdują odzwierciedlenie w zaleceniach i wytycznych klinicznych. Wytyczne dotyczące postępowania w hipercholesterolemii są często aktualizowane (średnio co 2-3 lata), a zalecane docelowe poziomy LDL-C sukcesywnie obniżane. Przykładem mogą być wytyczne europejskie - zestawienie aktualnych wytycznych z 2021 roku oraz wcześniejszej wersji z 2016 roku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 5. Zestawienie obecnych i wcześniejszych wytycznych ESC/EAS.

Kategoria ryzyka	ESC/EAS 2016	ESC/EAS 2021
Ekstremalnie wysokie*		Dla osób z drugim incydem sercowo-naczyniowym w ciągu 2 lat od pierwszego < 40 mg/dl (< 1 mmol/l)*
Bardzo wysokie	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)
Wysokie	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)

³⁹ Mazur R, Świerkocka-Miastkowska M. Udar mózgu - pierwsze objawy. Choroby Serca i Naczyń 2005, tom 2, nr 2, 84-87.

⁴⁰ Kaźmierski R, Nowiński WL. Metody neuroobrazowania w diagnostyce udaru niedokrwienego mózgu. 2008.

Umiarkowane	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Niskie	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)

* Wartość pojawia się w wytycznych ECS/EAS z 2019 i 2021, które co prawda nie definiują docelowych poziomów LDL-C dla pacjentów z ekstremalnie wysokim ryzykiem CVD, ale wyróżniają subpopulację, w której zasadne jest dalsze obniżanie LDL-C do poziomu <40 mg/dl.

Jak widać na powyższym przykładzie, w nowszych wytycznych obniżono docelowe wartości LDL-cholesterolu dla grup bardzo wysokiego ryzyka, wysokiego ryzyka i umiarkowanego ryzyka, odpowiednio do <55 mg/dl, <70 mg/dl i <100 mg/dl. Wartości te zastąpiły stare progi docelowe, które w 2016 r. Europejczycy definiowali odpowiednio: <70 mg/dl, <100 mg/dl i <115 mg/dl. W wytycznych z 2019 roku zdefiniowano grupę ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i choć ostatecznie nie zdecydowano się na wprowadzenie takiej klasyfikacji, to w wytycznych wyodrębniono taką grupę, pisząc, że dla osób z drugim incydem sercowo-naczyniowym w ciągu 2 lat od pierwszego należy rozważyć docelową wartość LDL-cholesterolu <40 mg/dl. Za pierwszy lub drugi incydent można uznać zawał serca lub udar mózgu, lub potrzebę rewaskularyzacji naczyniowej.⁴¹ [Filipiak 2019]

Poniżej zebrano i przedstawiono wartości docelowe LDL-C określone przez poszczególne organizacje.

Wytyczne ESC/EAS z 2021 roku⁴² wyróżniają pięć docelowych poziomów stężenia LDL-C w zależności od stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego. Poszczególne poziomy zobrazowano w poniższej tabeli.

Tab. 6. Docelowe poziomy LDL-C zgodnie z wytycznymi ESC/EAS z 2021 r.

Ryzyko	Docelowe stężenie lipidów
Bardzo duże ryzyko	LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)
Bardzo duże ryzyko u pacjentów z ASCVD, u których w okresie 2 lat wystąpiło drugie zdarzenie naczyniowe (niekoniecznie tego samego typu co pierwsze) mimo leczenia statynami w maksymalnej tolerowanej dawce	LDL-C <1,0 mmol/l (<40 mg/dl)
Duże ryzyko	LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl)
Umiarkowane ryzyko	LDL-C <2,6 mmol/l (<100 mg/dl)
Małe ryzyko	LDL-C <3,0 mmol/l (<116 mg/dl)

W dokumencie rekomendacji dotyczącej leczenia dyslipidemii w Polsce – III Deklaracja Sopocka Interdyscyplinarne **stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2018**

⁴¹ Filipiak KJ. Nowe europejskie wytyczne dotyczące dyslipidemii 2019 - krytyczne spojrzenie eksperta. Subiektywne wskazanie dziesięciu najważniejszych zmian. Lekarz POZ 5/2019; 357-365.

⁴² Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. PMID: 34458905.

roku zdecydowano się zastosować nową postulowaną kategorię „ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego”, która częściowo opiera się na wytycznych amerykańskich towarzystw endokrynologicznych.⁴³ [PTK 2018] Zalecana przez zespół ekspertów klasyfikacja ryzyka jest pierwszym tego typu nowoczesnym narzędziem w dostępnych obecnie dokumentach. Proponując takie właśnie docelowe wartości LDL-C, które nie pojawiły się dotychczas w innych dokumentach, eksperci po raz pierwszy rozgraniczyli grupę pacjentów cechujących się niskim ryzykiem od grupy osób charakteryzujących się umiarkowanym ryzykiem w zakresie celów LDL-C. Zaproponowali cel LDL-C poniżej 70 mg/dl (<1,8 mmol/l) dla grupy pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem, wskazali cel poniżej 55 mg/dl (<1,4 mmol/l) dla chorych charakteryzujących się bardzo wysokim ryzykiem (korzyści z osiągnięcia takiego celu w porównaniu z celem tradycyjnym <70 mg/dl [<1,8 mmol/l] udowodniono prospektywnie m.in. w badaniu IMPROVE-IT), a cel <35 mg/dl (<0,9 mmol/l) dla wybranej grupy osób obciążonych ekstremalnie wysokim ryzykiem – na podstawie prospektywnych badań klinicznych z inhibitorami PCSK9, których wyniki wykazały korzyści sercowo-naczyniowe w prewencji wtórnej osiągane za pomocą tych leków (ewolokumab w badaniu FOURIER, alirokumab w badaniu ODYSSEY OUTCOMES).

Tab. 7. Docelowe stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości zależnie od profilu ryzyka sercowo-naczyniowego wg SFSN PTK 2018.

Kategoria ryzyka	Stan chorobowy, występowanie czynników ryzyka lub 10-letnie ryzyko w skali Pol-SCORE	Cel leczenia – stężenie LDL-C
Ekstremalnie wysokie	<ul style="list-style-type: none"> • Stan po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych i/lub rewaskularyzacjach • Przeszkóne stentowanie pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej lub/i wielonaczyniowa choroba wieńcowa (kompleksowa angioplastykaw wielonaczyniowej chorobie wieńcowej) • Miażdżycy uogólniona – wielu łożysk naczyniowych z dodatkowymiczyznkami ryzyka • Progresa choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C < 55 mg/dl (<1,4 mmol/l) 	<35 mg/dl (<0,9 mmol/l)
Bardzo wysokie	<ul style="list-style-type: none"> • Progresa choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) • Rozpoznany ostry zespół wieńcowy, choroba tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych • Stan po rewaskularyzacji • Ryzyko w skali Pol-SCORE >20% • Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3./4. stadium z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka • Hipercholesterolemia rodzinna • Wywiad przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (w wieku < 55 lat u mężczyzn i < 65 lat u kobiet) • Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę lub pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3./4. stadium 	<55 mg/dl (<1,4 mmol/l)
Wysokie	<ul style="list-style-type: none"> • Czynniki ryzyka i ryzyko w skali Pol-SCORE 10-20% 	<70 mg/dl (<1,8 mmol/l)

⁴³ Szymański F, Barylski M, Cybulska B., Wożankowska-Kapłon B, i in. (2018) Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce - III Deklaracja Sopocka. Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Choroby Serca i Naczyń 2018, tom 15, nr 4, 199-210.

	<ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3./4. stadium bez innych czynników ryzyka 	
Umiarkowane	<ul style="list-style-type: none"> <2 czynniki ryzyka i ryzyko w skali Pol-SCORE <10% 	<100 mg/dl (<2,6 mmol/l)
Niskie	<ul style="list-style-type: none"> Bez dodatkowych czynników ryzyka 	<115 mg/dl (<3,0 mmol/l)

Wytyczne **Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej i Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego** dotyczące diagnostyki laboratoryjnej zaburzeń gospodarki lipidowej z 2019 roku wyróżniają pożądane i alarmowe wartości stężenia LDL-C w osoczu/surowicy, które zobrazowano w poniższej tabeli.⁴⁴ [PTLD/PTL 2019]

Tab. 8. Pożądane i alarmowe wartości stężenia LDL-C w osoczu/surowicy wg PTLD/PTL 2019.

	LDL-C [mg/dl]	LDL-C [mmol/l]
Wartości pożądane na czczo i nie na czczo		
ekstremalne ryzyko sercowo-naczyniowe	<40	<1,0
bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe	obniżenie o ≥50% i <55	obniżenie o ≥50% i <1,4
duże ryzyko sercowo-naczyniowe	obniżenie o ≥50% i <70	obniżenie o ≥50% i <1,8
umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe	<100	<2,6
małe ryzyko sercowo-naczyniowe	<115	<3,0
Wartości alarmowe		
homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna ze skrajnie dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym		
u osób nieleczonych	>500	>13,0
u osób leczonych	>300	>8,0
heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym u osób nieleczonych	>190	>5,0

Należy zwrócić uwagę, że PTLD/PTL w sposób odmienny niż SFSN PTK 2018 klasyfikuje ryzyko sercowo-naczyniowe (patrz Tab. 9) PTLD/PTL odwołuje się do wytycznych ECS/ESA, stąd w dalszej części dokumentu (szacowanie populacji docelowej) odnoszono się do definicji PTLD/PTL a nie SFSN PTK 2018.

Tab. 9. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego wg PTLD/PTL z 2019 r.

Kategoria ryzyka	Stan chorobowy, występowanie czynników ryzyka lub 10-letnie ryzyko w skali Pol-SCORE
Ekstremalnie wysokie	<ul style="list-style-type: none"> stan po ostrym zespole wieńcowym i z wywiadem innego incydentu naczyniowego w ciągu 2 lat; stan po ostrym zespole wieńcowym i występowanie chorób naczyń obwodowych lub choroby wielołożyskowej (miażdżycy wielopoziomowej)*; stan po ostrym zespole wieńcowym i współistniejąca wielonaczyniowa choroba wieńcowa lub stan po ostrym zespole wieńcowym oraz rodzinna hipercholesterolemia – pomimo optymalnego, maksymalnego tolerowanego leczenia statynami**

⁴⁴ Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, Cybulska B, Józwiak J, Odrowąż-Sypniewska G, Banach M. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej i Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego dotyczące diagnostyki laboratoryjnej zaburzeń gospodarki lipidowej. Diagn Lab. 2019; 55(4): 239-256.

Kategoria ryzyka	Stan chorobowy, występowanie czynników ryzyka lub 10-letnie ryzyko w skali Pol-SCORE
Bardzo wysokie	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych choroba sercowo-naczyniowa; • cukrzyca z uszkodzeniem narządowym*** lub co najmniej 3 czynnikami ryzyka****, • cukrzyca typu 1 o wczesnym początku, trwająca > 20 lat; • przewlekła choroba nerek z eGFR < 30 ml/min/1,73 m²; • hipercholesterolemia rodzinna z chorobą sercowo-naczyniową lub z innym dużym czynnikiem ryzyka; • ryzyko ≥ 10% wg skali Pol-SCORE
Wysokie	<ul style="list-style-type: none"> • znacznie nasilony pojedynczy czynnik ryzyka, szczególnie TC > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), LDL-C > 4.9 mmol/l (> 190 mg/dl), lub ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180/110 mmHg; • hipercholesterolemia rodzinna bez innych czynników ryzyka; • cukrzyca bez uszkodzenia narządowego, trwająca ≥ 10 lat, lub z innym dodatkowym czynnikiem ryzyka****; • przewlekła choroba nerek z eGFR 30 - 59 ml/min/1,73 m²; • ryzyko ≥ 5% i < 10% wg skali Pol-SCORE
Umiarkowane	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1 u pacjentów < 35 r.ż., typu 2 u pacjentów < 50 r.ż., z czasem trwania < 10 lat, bez innych czynników ryzyka; • ryzyko < 5% wg skali Pol-SCORE
Niskie	<ul style="list-style-type: none"> • małe ryzyko < 1% wg skali Pol-SCORE

* choroba wielołożyskowa (= miażdżycza wielopoziomowa) definiowana jest jako występowanie istotnych zmian miażdżycowych w co

najmniej dwóch z trzech łożysk naczyniowych - naczynia wieńcowe, tętnice dogłowe i/lub naczynia obwodowe;

** dotyczy wszystkich 4 sytuacji klinicznych związanych z ryzykiem ekstremalnym;

*** uszkodzenie narządowe jest definiowane jako występowanie mikroalbuminurii, retinopatii lub neuropatii;

**** wiek, nadciśnienie, dyslipidemia, palenie, otyłość.

Wg najnowszych **Wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce z 2021 roku** wartości docelowe i alarmowe LDL-C pokrywają się z tymi zawartymi w Wytycznych Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej i Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego z 2019 roku.⁴⁵ [PTL 2021]

Tab. 10. Pożądane i alarmowe wartości stężenia LDL-C w osoczu/surowicy wg PTL 2021.

	LDL-C [mg/dl]	LDL-C [mmol/l]
Wartości pożądane		
ekstremalne ryzyko sercowo-naczyniowe	<40	<1,0
bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe	<55	<1,4
duże ryzyko sercowo-naczyniowe	<70	<1,8
umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe	<100	<2,6
małe ryzyko sercowo-naczyniowe	<115	<3,0
Wartości alarmowe		
homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna ze skrajnie dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym		
u osób nieleczonych	>500	>13,0
u osób leczonych	>300	>8,0
heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym u osób nieleczonych	>190	>5,0

⁴⁵ Banach M, Burchardt P, Chlebus K et al. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń Lipidowych w Polsce 2021, dostęp online: <https://ptlipid.pl/2021/09/05/wytyczne-ptl-klrwp-ptk-ptdl-ptd-ptnt-diagnostyki-i-leczenia-zaburzeniach-lipidowych-w-polsce-2021/>.

Poniżej przedstawiono zaktualizowane definicje poszczególnych kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego zgodnie z wytycznymi PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce z 2021 roku. [PTL 2021]

Tab. 11. Rekomendowane kategorie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Poziom ryzyka określa występowanie przynajmniej jednego z czynników wymienionych w poszczególnych kategoriach.

Kategoria ryzyka	Definicja
Ekstremalnie wysokie	Pacjent w prewencji pierwotnej z Pol- SCORE >20%; stan po ostrym zespole wieńcowym (OZW) i innym incydencie naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie; stan po ostrym zespole wieńcowym i występowanie choroby naczyń obwodowych lub choroby wielożylkowej (miażdżycy wielopoziomowej); stan po ostrym zespole wieńcowym i współistniejąca wielonaczyniowa choroba wieńcowa; stan po ostrym zespole wieńcowym oraz rodzinna hipercholesterolemia; stan po ostrym zespole wieńcowym u pacjenta z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lp(a) >50 mg/dl lub hsCRP >3 mg/l lub przewlekła choroba nerek [eGFR <60 ml/min/1,73m ²]).
Bardzo wysokie	Udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych choroba sercowonaczyniowa; cukrzyca typu 2 z uszkodzeniem narządowym lub innymi dużymi czynnikami ryzyka, cukrzyca typu 1 o wczesnym początku trwająca >20 lat; przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m ² ; hipercholesterolemia rodzinna z chorobą sercowo-naczyniową lub innym dużym czynnikiem ryzyka; ryzyko ≥10% i ≤20% wg skali Pol-SCORE.
Wysokie	Znacznie nasilony pojedynczy czynnik ryzyka, szczególnie TC >8 mmol/l (>310 mg/dl), LDL-C >4,9 mmol/l (>190 mg/dl), lub ciśnienie tętnicze krwi ≥180/110 mmHg; hipercholesterolemia rodzinna bez innych czynników ryzyka; cukrzyca bez uszkodzenia narządowego (bez względu na czas trwania); przewlekła choroba nerek z eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ² ; ryzyko ≥5% i <10% wg skali Pol-SCORE.
Umiarkowane	Ryzyko <5% wg skali Pol-SCORE.
Mate	Ryzyko <1% wg skali Pol-SCORE.

Wytyczne **American Association of Clinical Endocrinologists i American College of Endocrinology** dotyczące leczenia dyslipidemii i prewencji choroby sercowo-naczyniowej **wydane w 2017 roku**⁴⁶ wskazują docelowe poziomy LDL-C w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego, z uwzględnieniem nowej kategorii ekstremalnego ryzyka. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli. Analizując te wytyczne należy mieć na uwadze, że są one dość stare - w momencie ich tworzenia badanie ODYSSEY OUTCOMES, na wynikach którego oparto wytyczne europejskie z 2019 r., nie został jeszcze opublikowane. Z tego względu wymieniane w wytycznych docelowe poziomy LDL-C są relatywnie wysokie i wyróżniają się na tle zaleceń europejskich. Nowsze amerykańskie wytyczne wydane przez AHA w 2018 roku nie definiują docelowych wartości LDL-C.

Tab. 12. Kategorie ryzyka miażdżycy sercowo-naczyniowej i docelowe wartości LDL-C - wytyczne AACE/ACE.

Kategorie ryzyka	Czynniki ryzyka ^a / 10-letnie ryzyko ^b	Docelowy poziom LDL-C (mg/dl)
Ekstremalne ryzyko	- Postępująca ASCVD, w tym niestabilna dławica piersiowa u pacjentów po osiągnięciu LDL-C <70 mg /dl - Ustalona kliniczna choroba sercowo-naczyniowa u pacjentów z DM, CKD 3/4 lub HeFH - Historia przedwczesnego ASCVD (<55 mężczyzn, <65 kobiet)	<55

⁴⁶ Jellinger PS, Handelsman Y et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease. ENDOCRINE PRACTICE Vol 23 (Suppl 2) April 2017.

Bardzo duże ryzyko	- Ustalona lub niedawna hospitalizacja z powodu OZW, choroby wieńcowej, tętnicy szyjnej lub choroby naczyń obwodowych, ryzyko 10-letnie > 20% - Cukrzyca lub CKD 3/4 z 1 lub więcej czynnikami ryzyka - HeFH	<70
Duże ryzyko	- ≥2 czynniki ryzyka i 10-letnie ryzyko 10% -20% - Cukrzyca lub CKD 3/4 bez innych czynników ryzyka	<100
Umiarkowane ryzyko	≤2 czynniki ryzyka i ryzyko 10-letnie <10%	<100
Małe ryzyko	Brak czynników ryzyka	<130

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MESA, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; NR, not recommended; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study.

^a Główne niezależne czynniki ryzyka to wysoki poziom LDL-C, zespół policystycznych jajników, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze (ciśnienie krwi $\geq 140 / 90$ mm Hg lub leki na nadciśnienie), niskie HDL-C (<40 mg / dL), wywiad rodzinny w kierunku choroby wieńcowej choroba tętnic (u mężczyzn, krewni pierwszego stopnia w wieku poniżej 55 lat; u kobiet, krewni pierwszego stopnia w wieku poniżej 65 lat), przewlekła choroba nerek (CKD) stadium 3/4, oznaki zwapnienia tętnic wieńcowych i wiek (mężczyźni ≥ 45 ; kobiety w wieku ≥ 55 lat). Odejmij 1 czynnik ryzyka, jeśli dana osoba ma wysoką HDL-C.

^b Punktacja ryzyka Framingham jest stosowana do ustalenia ryzyka 10-letniego.

Podsumowanie wszystkich zidentyfikowanych w wytycznych zalecanych wartości docelowych LDL-C zestawiono w poniższej tabeli. Pomijając starsze wytyczne amerykańskie, w których zalecane wartości są wyższe, pozostałe poziomy są spójne pomiędzy poszczególnymi wytycznymi. W przypadku ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego zalecana jest wartość <35-40 mg/dl, w przypadku bardzo dużego ryzyka: <55 mg/dl, w przypadku dużego ryzyka: <70 mg/dl, w przypadku umiarkowanego ryzyka: <100 mg/dl, a w przypadku małego ryzyka: <115 mg/dl.

Warto zauważyć, że zarówno wartości w europejskich, jak i polskich wytycznych, a nawet konserwatywne wartości z wytycznych amerykańskich wciąż są niższe niż wartości uwzględnione w aktualnie obowiązującym programie lekowym.

Do programu lekowego B.101, obejmującego obecnie dwie substancje czynne: inhibitory PCSK9 alirokumab i ewolokumab, kwalifikują się pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do LDL aferezy, zdefiniowane jako LDL-C >100 mg/dl pomimo stosowania diety i standardowej terapii hipolipemizującej. Brak skuteczności leczenia, rozumiany jest w programie lekowym jako redukcja stężenia LDL-C o <30% w stosunku do wartości wyjściowej określonej. Przyjmując graniczną wartość 100 mg/dl, i skuteczność leczenia rozumianą jako min. 30% redukcja stężenia LDL-C, docelowa wartość LDL-C w warunkach programu lekowego to 70 mg/dl.

Tab. 13. Zestawienie wartości docelowych poziomów LDL-C w wytycznych.

Kategoria ryzyka	Docelowe poziomy LDL-C (mg/dl)				
	ESC/EAS z 2021*	PTL 2021	PTDL/PTL 2019	PTK 2018	AACE/ACE 2017
Ekstremalne ryzyko*	<40	<40	<40	<35	<55
Bardzo duże ryzyko	<55	<55	<55	<55	<70
Duże ryzyko	<70	<70	<70	<70	<100
Umiarkowane ryzyko	<100	<100	<100	<100	<100
Małe ryzyko	<115	<115	<115	<115	<130

* Brak bezpośredniego określenia jako ekstremalne ryzyko, jednak w wytycznych określono populację osób z drugim incydentem sercowo-naczyniowym w ciągu 2 lat od pierwszego.

Warto podkreślić, że poziom LDL-C jest surogatem klinicznie istotnego punktu końcowego, a związek redukcji poziomu LDL-C z takimi punktami końcowymi jak śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych został bardzo dobrze udowodniony w wielu badaniach. Przykładem jest opracowanie Navarese 2018, w którym uwzględniono 34 badania kliniczne oceniające statyny, ezetymib oraz inhibitory PCSK9. W metaanalizie i metaanalizach oceniano związek między wyjściowym stężeniem LDL-C a redukcją punktów końcowych dotyczących śmiertelności i drugorzędowych punktów końcowych, w tym poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE).

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.4.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Charakterystyczny dla hipercholesterolemii rodzinnej (FH) jest znacznie podwyższony poziom cholesterolu LDL (LDL-C) w surowicy, występowanie żółtaków ścięgien oraz rodzinne występowanie przedwczesnej choroby wieńcowej. Wysokiemu poziomowi LDL-C najczęściej towarzyszą prawidłowe poziomy triglicerydów oraz HDL-C. Powinno się rozważyć możliwość rozpoznania FH u dorosłych z wysokim stężeniem LDL cholesterolu (najczęściej powyżej u heterozygot 200-500 mg/dl, a u homozygot 600-1000 mg/dl), szczególnie gdy towarzyszy mu rodzinne występowanie przedwczesnej choroby wieńcowej (<55 roku życia u mężczyzn i < 65 roku życia u kobiet). Stopień zaawansowania miażdżycy zależy też od innych czynników ryzyka (palenie papierosów, współistnienie cukrzycy, nadciśnienia).⁴⁷ [Novartis 2020; dane dostarczone przez zleceniodawcę]

Objawy kliniczne HeFH są bardzo zróżnicowane w zależności od specyficznej mutacji i innych czynników ryzyka, w tym płci męskiej, cukrzycy, otyłości, nadciśnienia, palenia tytoniu, niewydolności nerek i wywiadu rodzinnego z przedwczesnym ASCVD [Alonso 2018; Pecin 2017; Paquette i Baass 2018]. Przy tak wysokim poziomie cholesterolu powstają złogi cholesterolu w tkankach - skórze i ścięgnach (żółtaki) oraz rogówce (pierścień rogówkowy). Żółtaki ścięgien są to ruchome guzki w ścięgnach, więzadłach, powięziach i okostnej okolic dłoni, palców, łokci, kolan, pięt. Najczęściej lokalizują w się w ścięgnach Achillesa, następnie w ścięgnach prostowników palców dłoni. Są one patognomiczne dla FH, jednak nie są wystarczająco czułym markerem choroby. Pierścień rogówkowy występuje u około 50% pacjentów przed 50 rokiem życia.⁴⁸ [KCHR]

Osoby z FH mają podwyższony poziom LDL-C od najmłodszych lat. Narażenie na podwyższone stężenie LDL-C przez całe życie skutkuje wysokim skumulowanym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (CHD) i związanych z nią powikłań. Dane historyczne pokazują, że 50% mężczyzn i 12% kobiet z FH rozwija CVD w wieku 50 lat, jeśli nie jest leczona [Slack 1969; Novartis 2020; dane dostarczone przez zleceniodawcę]. Zgodnie

⁴⁷ Inclisiran. Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), familial hypercholesterolemia, and ASCVD-risk equivalents. GLOBAL VALUE DOSSIER Authors: HE-OR Date: 21 September 2020 - dokument dostarczony przez Zleceniodawcę, niedostępny publicznie.

⁴⁸ Krajowe Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej, dostęp online: http://hipercholesterolemia.com.pl/FH_definicja_patofizjologia_rozpoznanie,54.

z danymi zaprezentowanymi na stronie internetowej Krajowego Centrum Hipercholesterolemii rodzinnej, ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej przed 50 rokiem życia u mężczyzn wynosi 50% i przed 60 rokiem życia u kobiet wynosi co najmniej 30%. Szacuje się, że w krajach europejskich FH jest przyczyną około 9% przypadków przedwczesnej choroby wieńcowej.⁴⁸ [KCHR] Choroba wieńcowa jest natomiast główną przyczyną zgonu w populacji chorych na hipercholesterolemię rodzinną.⁴⁸ [KCHR] Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z hipercholesterolemią rodzinną pomiędzy 20 i 39 rokiem życia jest 100-krotnie większa niż w ogólnej populacji.⁴⁹ [AWA Praluent]

Nawet przy terapii obniżającej stężenie lipidów (LLT) osoby z FH nadal mają zwiększone ryzyko CVD. Na przykład badanie oparte na danych z sześciu kohort epidemiologicznych w USA wykazało, że ryzyko CHD było przyspieszone o 10-20 lat u mężczyzn i o 20-30 lat u kobiet z FH w porównaniu z populacją ogólną⁵⁰ [Perak 2016]. Podobnie, badanie populacyjne w Danii wykazało, że osoby z HeFH miały 10-krotnie większe ryzyko CHD w porównaniu z osobami bez FH i wzrosło do 13-krotnie u osób, które nie otrzymywały LLT⁵¹ [Benn 2012]. Wydaje się, że dzięki odpowiedniemu leczeniu prowadzącemu do znacznego obniżenia LDL-C można wydłużyć przeżycie wśród tych pacjentów o 10-30 lat.⁴⁸ [KCHR] Dzięki efektywnej farmakoterapii chorych z FH można zmniejszyć zarówno częstość zawałów serca o jedną trzecią jak i ilość nagłych zgonów sercowych o prawie 40%.⁴⁸ [KCHR]

Zalecenia prewencji i leczenia chorób sercowo naczyniowych dotyczące populacji ogólnej nie dają się bezpośrednio przełożyć na populację chorych na FH. Przede wszystkim dlatego, że poziomy LDL-C obserwowane u tych chorych (często powyżej 300 mg/dl) bardzo rzadko występują w populacji ogólnej. Choroba wieńcowa występuje w tej grupie o wiele wcześniej dlatego podejście diagnostyczne i terapeutyczne powinno być zmodyfikowane. Dodatkowo ekspozycja na wysoki LDL-C jest znacznie większa, gdyż pacjenci z FH mają podwyższony poziom LDL już w dzieciństwie.⁴⁸ [KCHR]

Głównymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej u pacjentów z FH są⁴⁸ [KCHR]:

- wiek - mężczyźni ≥ 30 . roku życia, kobiety ≥ 45 . roku życia lub po menopauzie;
- palenie papierosów;
- wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnej choroby wieńcowej (u krewnego pierwszego stopnia mężczyzny < 55 . roku życia, kobiety < 65 . roku życia);
- LDL-C > 330 mg/dl;

⁴⁹

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AWA/148_AWA_OT.4331.7.2017_PRA LUENT_alirokumab_E78.01.pdf, dostęp: 2021.01.08.

⁵⁰ Perak AM, Ning H, de Ferranti SD, Gooding HC, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM. Long-Term Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in US Adults With the Familial Hypercholesterolemia Phenotype. *Circulation*. 2016 Jul 5;134(1):9-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022335. PMID: 27358432; PMCID: PMC4933328.

⁵¹ Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A & Nordestgaard BG 2012. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, 3956-64.

- HDL-C < 40 mg/dl;
- wysokie ciśnienie tętnicze (> 140/90 mmHg);
- cukrzyca;
- Lp(a) > 60 mg/dl.

2.4.2 Choroba układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (ASCVD)

Miażdżyca, a ściślej miażdżycowe stwardnienie tętnic jest stanem chorobowym zaliczanym do grupy chorób zwyrodnieniowych (degeneracyjnych) z charakterystycznymi zmianami w obrębie ściany naczyń tętniczych, które noszą nazwę blaszek lub płytek miażdżycowych. Blaszkę miażdżycową są to specyficzne, początkowo dość wyraźnie odgraniczone od otoczenia twory o charakterze nacieczeń, przenikających ścianę tętnic (warstwę środkową i wewnętrzną, bezpośrednio pod śródbłonkiem). Powstają w wyniku nagromadzenia lipidów, a głównie cholesterolu i innych elementów komórkowych, jak również tkanki łącznej z włóknami kolagenu, a w stadium zaawansowanym, także soli wapniowych. Rozległość płytek jest początkowo ograniczona. Nacieczenia lipidowe ścian naczyń tętniczych pojawiają się dopiero w okresie późniejszym. Inną cechą miażdżycy jest jej indywidualne dla danej osoby, zróżnicowane nasilenie zmian w różnych odcinkach krążenia. Oznacza to, że niektóre osoby mają większą skłonność do umiejscawiania się zmian miażdżycowych, np. w tętnicach wieńcowych serca, inne - w aorcie, a jeszcze inne osoby - w tętnicach mózgu czy też kończynach dolnych. Prawidłowo funkcjonująca tętnica powinna być: drożna, podatna na rozciąganie (elastyczna), szczelna, o idealnie gładkiej wewnętrznej powierzchni ściany. Złogi miażdżycowe zaburzają te wymienione funkcje, prowadząc do usztywnienia tętnic, zwężenia ich średnicy, osłabienia konstrukcji ściany i do zniszczenia gładzi śródbłonka. Pociąga to za sobą określone następstwa:

- Usztywnienie tętnicy zmniejsza jej podatność na rozciąganie i przyspiesza nawrót fali tętna odbitej z obwodu, przez co skurczowe ciśnienie krwi ulega znacznemu podwyższeniu przy nie zmienionym lub nawet obniżonym ciśnieniu rozkurczowym;
- Nieregularne zwężenia światła tętnic utrudniają i ograniczają ilościowo przepływ krwi, powodując z jednej strony zawirowania strumienia krwi, a ponadto zmniejszają zaopatrzenie narządów w tlen i substancje odżywcze. Początkowo ujawnia się to tylko podczas obciążeń (wysiłek, trawienie, gorączka), a z czasem może występować także w warunkach spoczynku;
- Osłabienie konstrukcji ścian tętnic może sporadycznie prowadzić do ich pęknięcia i krwotoków, np. mózgowych;
- Uszkodzenia i szorstkość śródbłonka stymulują dalszy, przyspieszony rozwój miażdżycy i stwarzają warunki do powstawania zakrzepów krwi w tętnicach, co w zależności od ich wielkości (zamknięcie przepływu krwi częściowo lub całkowicie)

oraz od wydolności krążenia obocznego prowadzić może do martwicy fragmentów narządów, czyli do zawałów, np. serca lub mózgu.⁵² [Mrozowski 2002]

Podłożem miażdżycy może być wiele czynników. Rozróżniono tzw. wielkie czynniki ryzyka:

- nadciśnienie tętnicze,
- hiperlipidemie,
- palenie tytoniu.⁵² [Mrozowski 2002]

Drugą grupę stanowią czynniki zagrożenia:

- cukrzyca,
- wiek,
- otyłość,
- mało aktywny tryb życia,
- obciążenie dziedziczne,
- płeć męska,
- stres,
- szereg innych czynników, np. nadużywanie alkoholu, przyjmowanie leków moczopędnych, środków antykoncepcyjnych, kortykosteroidów, niedoczynność tarczycy, przewlekła niewydolność nerek, zespół nerczycowy.⁵² [Mrozowski 2002]

W wyniku powiązania tych czynników dochodzi do wyzwolenia opisanych zmian miażdżycowych. Poszczególne etapy rozwoju blaszki miażdżycowej toczą się w różnych miejscach jednocześnie, przy czym wiodącą rolę w tym procesie pełnią trzy elementy:

- śródbłonek naczyń,
- makrofagi,
- lipidy osocza.⁵² [Mrozowski 2002]

Śródbłonek naczyń krwionośnych jest pierwszym ogniwem rozwoju miażdżycy. Normalnie stanowi on przeciwmiażdżycową barierę. Jednak płaskie komórki śródbłonka, ułożone jednowarstwowo obok siebie, uszczelnione tzw. glockaliksem, ulegają uszkodzeniu pod wpływem nadciśnienia, palenia tytoniu, nadmiaru lipidów i prawdopodobnie innych czynników, np. infekcyjnych, a powstające nieszczelności ułatwiają penetrację lipidów do podśródbłonkowych warstw tętnicy i tworzenie blaszek miażdżycowych. Duże znaczenie śródbłonka w rozwoju miażdżycy wynika także z jego funkcji hormonalnej, gdyż jest on największym gruczołem dokrewnym naszego organizmu. Produkuje on tlenek azotu wykazujący korzystne działanie u osób bez miażdżycy w przeciwieństwie do innego, szkodliwego związku wytwarzanego także przez śródbłonek - endoteliny, która uzyskuje przewagę u osób z nadciśnieniem, cukrzycą i przy podwyższonych stężeniach cholesterolu w surowicy.⁵² [Mrozowski 2002]

⁵² Mrozowski T. Miażdżycyca. Medycyna Rodzinna 3-4/2002, s. 128-146.

Makrofagi są to duże komórki obdarzone zdolnością pochlania i niszczenia nie tylko drobnych cząsteczek i bakterii, ale także większych elementów stałych, np. erytrocytów. Do makrofagów zalicza się ruchliwe monocyty z układu krwinek białych oraz histiocyty, czyli osiadłe komórki tkanki łącznej. Makrofagi czynnie przylegają do śródbłonna naczyń krwionośnych a później migrują do ściany tętnic, gdzie w sposób nie kontrolowany pochłaniają lipidy oraz wydzielają czynniki wzrostowe, stymulując przebudowę ściany tętnic i wytwarzanie blaszek miażdżycowych.⁵² [Mrozowski 2002]

Lipidy osocza są to tłuszcze stanowiące niejednorodną chemicznie grupę związków obejmującą: a) tłuszcze proste, b) tłuszczowce, np. fosfolipidy, c) niektóre biologicznie ważne związki rozpuszczalne w tłuszczach, np. cholesterol. Tłuszcze proste ze względu na swoją budowę chemiczną są nierozpuszczalne w wodzie i stanowią w ustroju podstawowy rozpuszczalnik dla ważnych związków nierozpuszczalnych w wodzie, np. dla niektórych witamin. Tłuszczowce są substancjami niezbędnymi organizmowi zarówno jako produkty energetyczne, jak i elementy składowe błon komórkowych. Cholesterol jest niezbędnym substratem do syntezy hormonów steroidowych (hormonów kory nadnerczy i hormonów płciowych) i kwasów żółciowych. Dihydrocholesterol - pochodna cholesterolu występująca w tranie, jest prowitaminą witaminy D. Głównym ilościowo składnikiem grupy lipidów osocza są: triglicerydy, cholesterol oraz fosfolipidy. W środowisku wodnym, jakim jest krew i płyn tkankowy, substancje te mogą istnieć w stanie rozpuszczonym i funkcjonować dzięki dość luźnym połączeniom ze specyficznymi białkami pełniącymi rolę nośników. Połączenia lipidów z białkami nazwano lipoproteinami. W skład cząsteczki lipoproteinowej wchodzi na ogół dużo lipidów i mało białka. Rodzaj białka związanego z lipidami decyduje o ich losach, np. o wiązaniu się z receptorami na powierzchni komórki i wnikanii do jej wnętrza, wiązaniu z enzymami itp.⁵² [Mrozowski 2002]

Ze względu na skład, budowę i znaczenie w rozwoju miażdżycy wyróżniono następujące rodzaje lipoprotein:

- Chylomikrony - mniej miażdżycotwórcze i stosunkowo duże drobinny, złożone głównie z obojętnych triglicerydów.
- Lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (oznaczone symbolem VLDL), obciążone cholesterolem, których stężenie koreluje z występowaniem choroby niedokrwiennej serca.
- Lipoproteiny o niskiej gęstości (oznaczone symbolem LDL), z największą zawartością cholesterolu i najbardziej miażdżycorodne, zwłaszcza gdy ulegną oksydacji przez wolne rodniki tlenowe i nabiorą właściwości toksycznych.
- Lipoproteiny o wysokiej gęstości (oznaczone symbolem HDL), mające znaczenie ochronne, przeciwdziałają zmianom miażdżycowym w naczyniach wieńcowych.⁵² [Mrozowski 2002]

Źródłem lipoprotein jest pokarm oraz czynności syntetyczne wątroby. Lipoproteiny ulegają dynamicznym przemianom wędrując dzięki krążeniu z jelita do wątroby a dalej do tkanek, gdzie są rozkładane lub osadzone. Z tkanek ponownie wracają do wątroby w celu eliminacji, np. część cholesterolu wydalana jest z wątroby do dwunastnicy w postaci kwasów żółciowych. Lipoproteiny LDL i VLDL obciążone cholesterolem po dotarciu do tkanek ulegają utlenieniu i zdeponowują lipidy w komórkach lub poza nimi przyczyniając się do

rozwoju miażdżycy. Odprowadzanie lipidów z tkanek (funkcja lipoprotein HDL) oraz ich eliminacja z krwiobiegu to procesy ochronne - przeciwmiażdżycowe. Badania diagnostyczne krwi pozwalają rozróżnić trzy postacie hiperlipidemii:

- hipercholesterolemię - podwyższony poziom cholesterolu całkowitego i lipoprotein LDL. W hipercholesterolemii wyróżnia się postać: a) łagodną - cholesterol całkowity wynosi 200-250 mg/dl (5,2-6,5 mmol/L); b) umiarkowaną - cholesterol całkowity wynosi 250-300 mg/dl (6,5-7,8 mmol/L); c) znaczną - zawartość cholesterolu całkowitego wynosi powyżej 300 mg/dl (powyżej 7,8 mmol/L),
- hipertriglicerydemię - podwyższony poziom triglicerydów i lipoprotein VLDL,
- hiperlipidemię mieszaną - podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów LDL i VLDL.⁵² [Mrozowski 2002]

Klinicznie zaawansowana miażdżycy może przejawiać się m.in. występowaniem dolegliwości stenokardialnych, zawałem serca, zaburzeniami neurologicznymi z przedniego i tylnego kręgu unaczynienia mózgu, demencją, chromaniem wysiłkowym lub spoczynkowym oraz niewydolnością nerek. Udowodniono, że oczekiwana długość życia jest krótsza średnio o 7 lat wśród chorych ze stabilną dusznicą bolesną lub chromaniem przestankowym, o 9 lat po przebytym zawale mięśnia sercowego, o 12 lat u chorych po udarze niedokrwiennym mózgu. Oczekiwana długość życia u pacjenta zarówno po udarze niedokrwiennym mózgu, jak i zawale serca jest średnio o 16 lat krótsza w porównaniu ze średnią przeżycia w populacji.⁵² [Mrozowski 2002]

Umieralność z powodu choroby niedokrwiennej serca, będącej skutkiem miażdżycy tętnic wieńcowych, w umieralności ogólnej wynosi 13% wśród mężczyzn i 8% wśród kobiet. Drugą przyczynę umieralności z powodu chorób układu krążenia stanowi udar mózgu. Corocznie na udar mózgu spowodowany miażdżycą tętnic szyjnych i kręgowych zapada około 10-12 tysięcy chorych w Polsce. Choć tylko 20-30% udarów niedokrwiennych mózgu jest spowodowanych zwężeniem tętnic szyjnych (ICAS, ang. *internal carotid artery stenosis*) lub kręgowych, to aż 80% tych zwężeń zostaje ujawnionych dopiero w czasie udaru niedokrwiennego mózgu. Ryzyko ponownego udaru wynosi 10-12% w ciągu 1 roku od incydentu oraz 30-40% w ciągu 5 lat. Miażdżycy może również przyczyniać się do niewydolności nerek. Miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej (RAS, ang. *renal artery stenosis*) pogarsza przebieg choroby wieńcowej, zwiększając częstość zawałów serca, rewaskularyzacji wieńcowej i śmiertelność wśród chorych. W ostatnich latach stwierdzono, że miażdżycowe RAS jest czynnikiem ryzyka zgonu niezależnym od wartości ciśnienia tętniczego.⁵³ [Kabłak-Ziembicka 2009]

2.4.2.1 Zawał serca

Pierwszym etapem rozwoju zawału serca (MI, ang. *miocardial infarction*) jest wystąpienie niedokrwienia mięśnia sercowego, które wynika z nierównowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem na tlen. Do możliwych objawów niedokrwienia należą różne kombinacje dyskomfortu w klatce piersiowej, kończynie górnej, zuchwie lub nadbrzuszu,

⁵³ Kabłak-Ziembicka A.: Wielopoziomowa miażdżycy tętnic. Czynniki prognostyczne zaawansowania i występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz możliwości terapeutyczne. Rozprawy habilitacyjne Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum, Wydział Lekarski; Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; Wydanie I; Kraków 2009.

występującego podczas wysiłku lub w spoczynku, a także ekwiwalenty objawów niedokrwienia, takie jak duszność lub męczliwość. Dyskomfort często ma charakter rozlany; nie jest dobrze umiejscowiony ani nie zależy od położenia lub ruchów ciała. Te objawy nie są jednak swoiste dla niedokrwienia mięśnia sercowego i mogą występować w innych stanach, takich jak dolegliwości dotyczące przewodu pokarmowego, układu nerwowego, płuc lub układu kostno-stawowego. MI może przebiegać z nietypowymi objawami, takimi jak kołatanie serca lub nagle zatrzymanie krążenia, a nawet bez objawów.⁵⁴ [Thygesen 2018] Bardzo krótkie epizody niedokrwienia, które są zbyt krótkotrwałe, aby wywołać martwicę, także mogą powodować uwalnianie cTn i wzrost jej stężenia. Uszkodzone miocyty mogą następnie obumrzeć w mechanizmie apoptozy⁵⁴ [Thygesen 2018] Jeżeli niedokrwienie mięśnia sercowego jest objawowe klinicznie lub zostało wykryte na podstawie zmian w EKG i jednocześnie stwierdzono uszkodzenie mięśnia sercowego, manifestujące się wzrostem i/lub spadkiem stężenia cTn, właściwe jest rozpoznanie ostrego MI.⁵⁴ [Thygesen 2018]

Rokowanie jest lepsze u chorych z niestabilną dławicą piersiową (śmiertelność 30-dniowa <2%) niż u chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (śmiertelność 30-dniowa: około 5%). Umieralność chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał serca bez uniesienia odcinka ST) wynosi 12% w ciągu 6 miesięcy. Obserwacje długoterminowe wskazują, że umieralność w tej grupie chorych, w porównaniu do pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, po 4 latach od zdarzenia jest 2-krotnie większa. Przed wprowadzeniem leczenia fibrynolitycznego śmiertelność szpitalna z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST wynosiła średnio 18%. Obecnie z Europy szacuje się, że częstość zgonów w okresie hospitalizacji z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST wynosi 8,4%, a wśród chorych kwalifikujących się do leczenia reperfuzyjnego - 6%.^{55,56} [Szczeklik 2017; AWA Praluent]

2.4.2.2 Wielonaczyniowa choroba wieńcowa

Współistnienie istotnych zwężeń miażdżycowych w wielu obszarach tętnicznych stanowi szczególnie problem diagnostyczny i kliniczny. Dane z piśmiennictwa zazwyczaj dotyczą analizy jedynie dwóch wybranych obszarów naczyniowych, np. współistnienia zwężeń tętnic wieńcowych ze zwężeniami tętnic szyjnych wewnętrznych lub tętnic kończyn dolnych i tętnic nerkowych. Z badań tych wynika, że u 10-20% chorych z istotnymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych można oczekiwać ICAS \geq 50%, u 6-28% chorych RAS \geq 50%, a u 20-42% - zwężeń w obrębie tętnic kończyn dolnych \geq 50%. Zgodnie z danymi z badania BARI oraz BlueCross & BlueShield of Michigan Cardiovascular Consortium symptomatyczne zwężenia tętnic pozawieńcowych dotyczą około 17-26% chorych z CAD poddawanych rewaskularyzacji przezskórnej bądź chirurgicznej. Natomiast aż u 40-90% chorych z rozpoznaniem krytycznym zwężeniem tętnicy pozawieńcowej współistnieje zaawansowana CAD, przy czym tylko co

⁵⁴ Thygesen K, Alpert J, Jaffe AS. et al. Czwartha uniwersalna definicja zawału serca (2018). Kardiologia Polska 2018; 76, 10: 1383-1415; DOI: 10.5603/KP.2018.0203.

⁵⁵ Gajewski P, Szczeklik A. Interna Szczeklika 2017. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2017, wyd. 8.

⁵⁶

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AWA/148_AWA_OT.4331.7.2017_PRA LUENT_alirokumab_E78.01.pdf, dostęp: 2021.01.08.

drugi lub trzeci chory ma dolegliwości stenokardialne lub przeżył incydent wieńcowy. Michalak i współpracownicy w grupie 50 osób leczonych endarterektomią z powodu krytycznego zwężenia ICAS u 42% stwierdzili występowanie dolegliwości stenokardialnych lub przeżyty zawał mięśnia sercowego.⁵⁷ [Kabłak-Ziembicka 2009]

2.4.2.3 Choroba tętnic obwodowych

Choroba tętnic obwodowych (PAD, ang. *peripheral artery disease*) jest schorzeniem manifestującym się klinicznie chromaniem wysiłkowym i/lub spoczynkowym kończyn dolnych, zanikiem mięśni wtórnym do niedokrwienia, a w bardzo zaawansowanych stadiach również powstawaniem owrzodzeń i martwicą skóry. Główną przyczyną umieralności chorych z PAD nie jest niedokrwienie kończyny, ale zawał serca oraz udar mózgu, których ryzyko jest 2-4-krotnie większe niż wśród chorych bez PAD. Wskaźnikiem zarówno stopnia zaawansowania PAD, jak i rokowniczym przeżywalności chorych jest wskaźnik proporcji ciśnień skurczowych mierzonych nad kostką podudzia oraz na ramieniu, tzw. wskaźnik kostkowo-ramieniowy (ABI, ang. *ankle brachial index*). Prawidłowa wartość ABI wynosi 0,9-1,2. Przyjmuje się, że wartości ABI <0,9 są odpowiednikiem obecności zwężeń $\geq 50\%$ w zakresie tętnic kończyn dolnych. O niewielkim oraz umiarkowanym niedokrwieniu kończyny dolnej świadczą wartości ABI wynoszące odpowiednio 0,7-0,89 oraz 0,41-0,69. Wartości ABI $\leq 0,4$ wskazują na poważne niedokrwienie kończyny dolnej, a 10-letnie przeżycie tych chorych nie przekracza 30%, co jest spowodowane przede wszystkim incydentami wieńcowymi i udarowymi.⁵⁷ [Kabłak-Ziembicka 2009]

U pacjentów z chorobą tętnic szyjnych oprócz ryzyka incydentów naczyniowo-mózgowych istnieje również ryzyko zawału serca i zgonu z przyczyn sercowych. W przeglądzie systematycznym 17 badań z udziałem 11 391 pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej o $>50\%$ stwierdzono, że 63% późnych zgonów wiązało się z incydentami sercowymi, a średnia śmiertelność z przyczyn sercowych wyniosła 2,9%/rok. W wielu badaniach wykazano zwiększone ryzyko zgonu oraz śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu) u pacjentów z objawową lub bezobjawową LEAD, nawet po uwzględnieniu wpływu konwencjonalnych czynników ryzyka. Wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI) $\leq 0,90$ wiąże się z ponad 2-krotnym wzrostem 10-letniej częstości występowania incydentów wieńcowych, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ogólnej. W 5-letniej obserwacji zawał serca lub udar mózgu występuje u 20% pacjentów z chromaniem przestankowym, a ryzyko zgonu wynosi 10-15%. Wszystkie te dane podkreślają znaczenie ogólnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych

⁵⁷ Kabłak-Ziembicka A.: Wielopoziomowa miażdżycza tętnic. Czynniki prognostyczne zaawansowania i występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz możliwości terapeutyczne. Rozprawy habilitacyjne Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum, Wydział Lekarski; Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; Wydanie I; Kraków 2009.

wykraczającej poza leczenie choroby związanej z określonym umiejscowieniem zmian miażdżycowych.^{58,59} [ESC 2016; AWA Praluent]

2.4.2.4 Choroba tętnic mózgowych

Chory bezpośrednio po przebyciu udaru niedokrwiennego jest najczęściej przytomny, w stanie ogólnym dobrym lub średnio ciężkim; obserwowane pogłębianie się deficytu neurologicznego – narastanie niedowładu połowicznego, zaburzeń mowy, równowagi, zaburzeń postawy ciała (pacjent nie potrafi samodzielnie usiąść, stanąć, chodzić), wynikające z zakłóceń sterowania osią ciała.⁶⁰ [Mazur 2005]

Schorzenie to stanowi bardzo istotny problem nie tylko medyczny, ale również społeczny, jest jedną z głównych przyczyn chorobowości, umieralności oraz niepełnosprawności psychofizycznej. Szacuje się, że rocznie na świecie na udar mózgu zapada 15 mln osób, a około 5 mln umiera. Choroba ta zajmuje trzecią pozycję (po schorzeniach układu krążenia i nowotworach) wśród przyczyn zgonów. Udar jest zarazem najczęstszą przyczyną długotrwałej niesprawności i inwalidztwa w populacji dorosłych, co skutkuje poważnymi konsekwencjami socjalnymi i ekonomicznymi. Aspekty ekonomiczne są związane nie tylko z kosztami leczenia szpitalnego, ale przede wszystkim z opieką długoterminową, długotrwałą rehabilitacją i leczeniem przewlekłym chorych po przebyciu udaru. Z danych statystycznych wynika, że wśród pacjentów, którzy przeżyli udar, 60% pozostaje w mniejszym lub większym stopniu niesprawnych ruchowo, z czego połowa chorych jest niesamodzielnych lub wymaga stałej opieki.⁶¹ [Strepikowska 2019]

Ryzyko zgonu i niepełnosprawności zależy od postaci udaru. Ryzyko ponownego udaru także zależy od jego postaci i jest największe u chorych z udarami zatorowymi pochodzenia sercowego oraz w przypadkach znacznego zwężenia tętnic szyjnych. W przypadku udaru niedokrwiennego ryzyko ponownego udaru sięga 10-12% w 1. roku i 5-8% w każdym następnym roku po udarze.^{62,63} [Szczeklik 2017; AWA Praluent]

⁵⁸ Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. Dokument opracowano przy szczególnym udziale Heart Failure Association (HFA) ESC. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 10: 1037-1147.

⁵⁹

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AWA/148_AWA_OT.4331.7.2017_PRA LUENT_alirokumab_E78.01.pdf, dostęp: 2021.01.08.

⁶⁰ Mazur R, Świerkocka-Miastkowska M. Udar mózgu - pierwsze objawy. *Choroby Serca i Naczyń* 2005, tom 2, nr 2, 84-87.

⁶¹ Strepikowska A, Buciniński A. Udar mózgu - czynniki ryzyka i profilaktyka. *Postępy Farmakoterapii*. Tom 65; nr 1; 2009.

⁶² Gajewski P, Szczeklik A. *Interna Szczeklika* 2017. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2017, wyd. 8.

⁶³

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AWA/148_AWA_OT.4331.7.2017_PRA LUENT_alirokumab_E78.01.pdf, dostęp: 2021.01.08.

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.5.1 Hipercholesterolemia rodzinna

Szacuje się ok. 30 milionów chorych z hipercholesterolemią rodzinną na świecie, przy czym odsetek chorych świadomych choroby jest znikomy. Postać heterozygotyczna występuje od 1 na 200 urodzeń, natomiast postać homozygotyczna występuje 1 na 300 000 urodzeń.⁶⁴ [KCHR]

Zgodnie z danymi z Analizy Weryfikacyjnej AOTMiT do Zlecenia 148/2017 przedstawiono liczebności dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: E78.0 (Czysta cholesterolemia) w latach 2012-2017 oszacowane na podstawie danych NFZ otrzymanych przez AOTMiT.

Tab. 14. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: E78.0.

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017*
Liczba pacjentów	86 845	101 707	121 921	128 507	144 621	126 498*

* dane za rok 2017 obejmują miesiące od stycznia do września.

Zgodnie z danymi literaturowymi^{65,66} [Singh 2015; Khemanganee 2011], heterozygotyczna hipercholesterolemia występuje z rozpowszechnieniem od 1/200 przypadków do 1/500 przypadków, podczas gdy homozygotyczna postać - od 1/160 000 przypadków do 1/1 000 000 przypadków.

Bardziej szczegółowe dane dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych postaci rodzinnej hipercholesterolemii przedstawiono w przeglądzie Mytilinaiou 2018. Zobrazowano je w tabeli poniżej.

Tab. 15. Rozpowszechnienie HeFH i HoFH wg danych w przeglądzie Mytilinaiou 2018.

Kraj/populacja etniczna	Rozpowszechnienie HeFH
USA 1973 (Goldstein 1973)	1:500
USA 2016, SEARCH Study (Safarovaet 2016)	1:310
USA 2016, NHANES Study (de Ferranti 2016)	1:250
Francuscy Kanadyjczycy (Moorjani 1989)	1:270
Tunezja (Slimane 1993)	1:165
Fińska północna Karelia (Vuorio 1997)	1:441
Węgry (Kalina 2001)	1:538

⁶⁴ Krajowe Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej, dostęp online: http://hipercholesterolemia.com.pl/FH_definicja_patofizjologia_rozpoznanie,54.

⁶⁵ Singh, S., Bittner, V. Familial Hypercholesterolemia—Epidemiology, Diagnosis, and Screening. *Curr Atheroscler Rep* 17, 3 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0482-5>.

⁶⁶ Khemanganee E. Liyanage, John R. Burnett, Amanda J. Hooper & Frank M. van Bockxmeer (2011) Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 48:1, 1-18, DOI: 10.3109/10408363.2011.565585.

UK (Austin 2004)	1:623
Dania (Benn 2012)	1:137
Katalonia (Zamora 2017)	1:192
Australia (Pang 2016)	1:267
Japonia (Mabuchi 1977)	1:900
Chiny (Zhou i Zhao 2016)	1:212-1:357
Liban (Austin 2004)	1:85
Południowa Afryka/Afrykanerzy (Steyn 1996)	1:72
Żydzi aszkenazyjscy (Seftel 1989)	1:67
Wschodnia Syberia (Rosja) (Ershova 2017)	1:108

W Polsce rozpowszechnienie HeFH szacuje się na około 127 tys. (od około 77 tys. do 169 tys.) - patrz Tab. 16.

Tab. 16. Szacowanie liczebności populacji z potencjalną FH.

Badanie	Potencjalna FH	
	Rozpowszechnienie	Liczba osób
POL-MONICA Kraków	0,45%	140 381
POL-MONICA Warszawa	0,50%	157 692
WOBASZ	0,25%	77 430
Pilot HAPIEE	0,54%	169 338
HAPIEE	0,23%	72 708
NATPOL 2011	0,23%	72 708
Łącznie (Pająk 2016)	0,40%	127 161

2.5.2 Choroba układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (ASCVD)

Zgodnie z opinią autorów europejskich wytycznych postępowania w dyslipidemiach z 2019 r., choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD), których główną składową jest ASCVD, są odpowiedzialne za ponad 4 miliony zgonów w Europie każdego roku. Z ich powodu umiera więcej kobiet (2,2 mln) niż mężczyzn (1,8 mln), chociaż zgony z przyczyn CV przed 65. rokiem życia są częstsze u mężczyzn (490 000 vs 193 000). Z tego względu tak ważna jest prewencja, rozumiana jako skoordynowany zestaw działań, które się podejmuje zarówno na poziomie populacji, jak i poszczególnych jednostek w celu wyeliminowania lub zminimalizowania wpływu CVD i związanej z nimi niepełnosprawności. Pierwsze zdarzenie CV przeżywa coraz więcej osób i są one narażone na duże ryzyko wystąpienia kolejnych. Ponadto zwiększa się częstość występowania niektórych czynników ryzyka, w szczególności cukrzycy (DM) i otyłości.⁶⁷ [ESC/EAS 2019]

⁶⁷ Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2019;00:1-78.

Dane dotyczące wskaźników epidemiologicznych i zakresu obciążenia chorobą dla choroby niedokrwiennej serca, udaru oraz choroby tętnic obwodowych pozyskano z Map Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia. [MPZ 2020] Dane pochodzą z 2019 roku.

W zakresie wskaźników epidemiologicznych uwzględniono wartości zapadalności, chorobowości oraz liczby zgonów (zarówno wartości bezwzględne, jak i w przeliczeniu na 100 tys. osób). Im wyższa wartość wymienionych wskaźników, tym dany problem zdrowotny ma większy, negatywny wpływ na życie ludności.

Według danych Map Potrzeb Zdrowotnych 2020 (dane za 2019 rok) w Polsce chorobę niedokrwinną serca rozpoznaje się corocznie u 85 753 osób (223,1 na 100 tys. osób), natomiast chorobowość wynosi 1 491 616 (3880,9 na 100 tys. osób). Liczba zgonów spowodowanych chorobą niedokrwinną serca w 2019 roku wyniosła 97 188 (252,9 na 100 tys. osób). Udary rozpoznaje się u 74 455 osób (193,7 na 100 tys. osób), natomiast chorobowość wynosi 623 986 (117,4 na 100 tys. osób). Liczba zgonów spowodowanych udarami wyniosła w 2019 45 104 (117,4 na 100 tys. osób). Zapadalność na chorobę tętnic obwodowych wyniosła w 2019 w Polsce 85 157 osób (221,6 na 100 tys. osób), natomiast chorobowość wynosi 938 059 (2440,7 na 100 tys. osób). Liczba zgonów spowodowanych chorobą tętnic obwodowych wyniosła 1141 (3,0 na 100 tys. osób).⁶⁸ [MPZ 2020] Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 17.

Podstawową miarę obciążenia chorobowego społeczeństwa problemami zdrowotnymi stanowi wskaźnik DALY (ang. *disability adjusted life-years* - lata życia skorygowane niesprawnością). Ponadto, w celu przedstawienia wielowymiarowych konsekwencji utraty dobrostanu zdrowotnego w analizie, za danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych 2020 (dane za 2019 rok) uwzględniono również jego składowe - utracone lata życia (YLL, ang. *years of life lost*) oraz lata życia przeżyte w niesprawności (YLD, ang. *years of life with disability*).

Choroba niedokrwienność serca skutkowała 1 467 054,38 latami życia skorygowanymi niepełnosprawnością (DALY), w tym 66 911,14 YLD oraz 1 400 143,25 YLL.⁶⁸ [MPZ 2020]

Udary skutkowały 808 826,6 DALY, w tym 124 168,12 YLD oraz 684 658,5 YLL.⁶⁸ [MPZ 2020]

Choroba tętnic obwodowych skutkowała 20 478,51 DALY, w tym 4285,22 YLD oraz 16 193,29 YLL.⁶⁸ [MPZ 2020]

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Wskaźniki epidemiologiczne i obciążenia chorobą z powodu ASCVD - Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ.

Dane za 2019 rok	choroba niedokrwienność serca		udar		choroba tętnic obwodowych	
	wartości bezwzględne	wartości na 100 tys. osób	wartości bezwzględne	wartości na 100 tys. osób	wartości bezwzględne	wartości na 100 tys. osób
zapadalność	85 753	223,1	74 455	193,7	85 157	221,6
chorobowość	1 491 616	3880,9	623 986	1623,5	938 059	2440,7
liczba zgonów	97 188	252,9	45 104	117,4	1141	3,0
DALY	1 467 054	3817	808 826	2104,4	20 478	53,3

⁶⁸ Mapy Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia 2020 (dane za 2019 rok). Dostęp online: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363>; dostęp: 2021.07.05.

YLD	66 911	174,1	124 168	323,1	4285	11,1
YLL	1 400 143	3642,9	684 658	1781,4	16 193	42,1

wskaźnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*) - lata życia skorygowane niesprawnością, stanowi sumę liczby utraconych lat życia (ang. *years of life lost*, YLL) z powodu przedwczesnego zgonu oraz liczby lat przeżytych z niesprawnością (ang. *years of life with disability*, YLD)

Podwyższony poziom cholesterolu zwiększa ryzyko chorób serca i udaru mózgu. Na całym świecie jedną trzecią chorób niedokrwienych serca przypisuje się wysokiemu poziomowi cholesterolu. Ogólnie szacuje się, że podwyższony poziom cholesterolu powoduje 2,6 miliona zgonów (4,5% wszystkich) i 29,7 miliona lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALYS), lub 2,0% wszystkich DALYS.⁶⁹ [WHO GHO] Zgodnie z danymi z bazy Global Burden of Disease, w 2017 r. choroby układu sercowo-naczyniowego znajdowały się na pierwszym miejscu pod względem DALY z wartością 4788,58 DALY/100 000.⁷⁰ [GBD 2017] Podwyższony poziom cholesterolu całkowitego jest główną przyczyną obciążenia chorobami zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się, jako czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu. Donoszono, że 10% redukcja cholesterolu w surowicy u mężczyzn w wieku 40 lat skutkuje 50% redukcją chorób serca w ciągu 5 lat; taka sama redukcja cholesterolu w surowicy mężczyzn w wieku 70 lat może skutkować średnio 20% zmniejszeniem częstości występowania chorób serca w ciągu następných 5 lat. W Irlandii 30% redukcja śmiertelności z powodu chorób serca została przypisana 4,6% redukcji średniej wartości całkowitego cholesterolu w populacji. W Finlandii 50% spadek śmiertelności z powodu IHD również wyjaśniono obniżeniem poziomu cholesterolu we krwi populacji.⁷¹ [WHO GHO]

Zgodnie z danymi Państwowego Zakładu Higieny, w Polsce umieralność z powodu chorób układu krążenia (CVD) stopniowo zmniejsza się od roku 1991, natomiast ich udział wśród ogółu przyczyn zgonów w latach 2005-2015 utrzymywał się na dosyć ustabilizowanym poziomie. W 2016 r. zarówno udział CVD w ogólnej liczbie zgonów, jak i standaryzowany współczynnik umieralności uległy wyraźnemu obniżeniu. Wciąż jednak choroby te są największym zagrożeniem życia Polaków. W 2016 r. zmarły w Polsce z ich powodu 167 974 osoby, tzn. 437 na każde 100 tys. ludności. Według szacunków PZH, wydłużenie życia ludności Polski jakie obserwuje się od początku transformacji, tzn. w okresie 1991-2016 jest w przypadku mężczyzn w około 52% wynikiem spadku umieralności z powodu CVD (dodało to mężczyznom przeciętnie ok. 4,0 lata życia) a w przypadku kobiet w około 64% (wzrost długości życia o ok. 4,3 lat). Obniżanie się umieralności z powodu CVD w latach 2000-2016 wydłużyło życie polskich mężczyzn o około 2,3 lat a kobiet o około 2,6 lat. Wprawdzie częściej z powodu CVD umierają kobiety niż mężczyźni (w 2016 r. współczynniki rzeczywiste dla obu grup wynosiły odpowiednio 457 i 416 na 100 tys.) ale wynika to ze starszego przeciętnie wieku kobiet. Po wyeliminowaniu różnic w strukturach wieku obu grup płci okazuje się, że choroby te są znacznie większym zagrożeniem życia mężczyzn, gdyż standaryzowany współczynnik zgonów w 2016 r. dla mężczyzn był o 68,6% wyższy niż dla kobiet. Warto przypomnieć, że choroby układu krążenia dominują jako przyczyna zgonu

⁶⁹ Dostęp online: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/.

⁷⁰ Dostęp online: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>, dostęp: 2021.07.05.

⁷¹ Dostęp online: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/.

ogółu Polaków dopiero w wieku powyżej 69 lat (powyżej 44 lat wśród mężczyzn i 74 lat wśród kobiet).⁷² [PZH 2018]

Zidentyfikowano badanie Kotseva 2019, którego celem było oszacowanie utraty produktywności pacjenta i opiekuna oraz kosztów pośrednich po ostrym zespole wieńcowym (OZW) lub udarze w Europie. Było to badanie przekrojowe, które przeprowadzono w siedmiu krajach europejskich, w tym w Polsce. W ramach badania uwzględniono pacjentów, którzy wrócili do pracy (≥ 4 tygodnie przed włączeniem do badania), ze względu na szczególne zainteresowanie prezenteizmem. Nieobecność w pracy, prezenteizm i utrata produktywności opiekuna w ciągu ostatnich czterech tygodni zostały przeliczone na roczną perspektywę i uwzględnione łącznie z przerwami w pracy z powodu początkowej hospitalizacji lub zwolnienia lekarskiego. Utracone godziny wyceniono według krajowych kosztów pracy (wg stawek w EUR za 2018 rok). [Kotseva 2019] Analizą objęto 196 pacjentów z OZW (86% zawał mięśnia sercowego) i 198 po udarze (99% z niedokrwieniem, 77% z wynikiem w zmodyfikowanej skali Rankina 0-1). Średni wiek pacjentów z OZW i udarem wynosił 53 lata, odpowiednio 86% i 78% mężczyzn, 28% i 25% miało wcześniej incydent sercowo-naczyniowy lub rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową. Średnia (w skali kraju) całkowita utrata czasu pracy wyniosła 70 (47-91) dni roboczych w przypadku OZW i 68 (45-88) dni roboczych w przypadku udaru (25% dni roboczych w skali roku). Największe straty odnotowano wśród pacjentów z OZW, którzy stracili 59 (37-79) dni roboczych, a ich opiekunowie stracili 11 (0-16) dni roboczych, przy całkowitym średnim koszcie pośrednim na przypadek wynoszącym 13 953 EUR (6641-23 160 EUR). Po udarze pacjent tracił średnio 56 (42-70) dni roboczych, natomiast opiekuna - 12 (3-20) dni, co daje 13 773 EUR (10 469-20 215 EUR). Pacjenci z wcześniejszymi zdarzeniami lub rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową stracili 80 (OZW) i 73 (udar) dni roboczych, co kosztowało odpowiednio 16 061 EUR i 14 942 EUR. Wyniki uzyskane w badaniu sugerują, że utracony czas produkcyjny i koszty pośrednie po OZW/udarze są znaczne, a koszty pośrednie są porównywalne z kosztami bezpośrednimi.⁷³ [Kotseva 2019]

Subpopulacja polska badania obejmowała 38 pacjentów z OZW (średnia frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF]: 51%) i 30 pacjentów z łagodnym udarem mózgu (zmodyfikowana skala Rankina [mRS] 0-1: 80%). 87% pacjentów z OZW stanowili mężczyźni i ich średni wiek wynosił 53 lata, z czego 82% zamieszkiwało w mieście. Pacjenci z łagodnym udarem mieli średni wiek 51,6 lat i 81% stanowili mężczyźni; 93% było mieszkańcami miast. Wyniki dla subpopulacji polskiej pokazują, że w pierwszym roku od wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego Polacy opuścili średnio 88 dni pracy.⁷⁴ [Dudek 2018] Zgodnie z wynikami badania, pacjenci z OZW w Polsce stracili średnio 75 dni roboczych, a ich opiekunowie 16 dni roboczych. Pacjenci po udarze mózgu i ich opiekunowie stracili odpowiednio (średnio) 70 i 19 dni roboczych. Więcej niż 38 procent tej absencji było związane z pobytem w szpitalu i ze

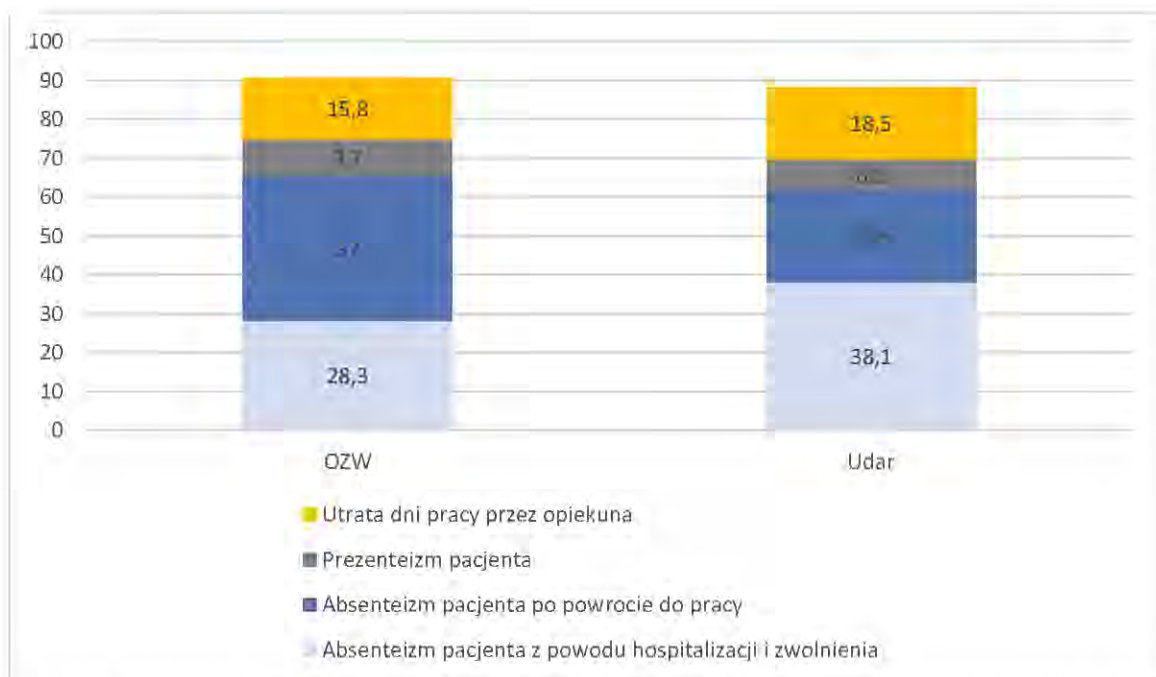
⁷² Raport „Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania”, 2018, red. B. Wojtyniak, P. Goryński. Dostęp online: <http://bazawiedzy.pzh.gov.pl/wydawnictwa>, dostęp: 2021.01.15.

⁷³ Kotseva K, Gerlier L, Sidelnikov E, et al. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(11):1150-1157.

⁷⁴ Dudek DZ, Lamotte M, Sawicka M, Krupiarz M, Duma K, Sidelnikov E. PCV62 - The 1-Year Productivity Loss And Indirect Costs After Acute Cardiovascular Events In Poland. Volume 21, SUPPLEMENT 3, S102-S103, October 01, 2018.

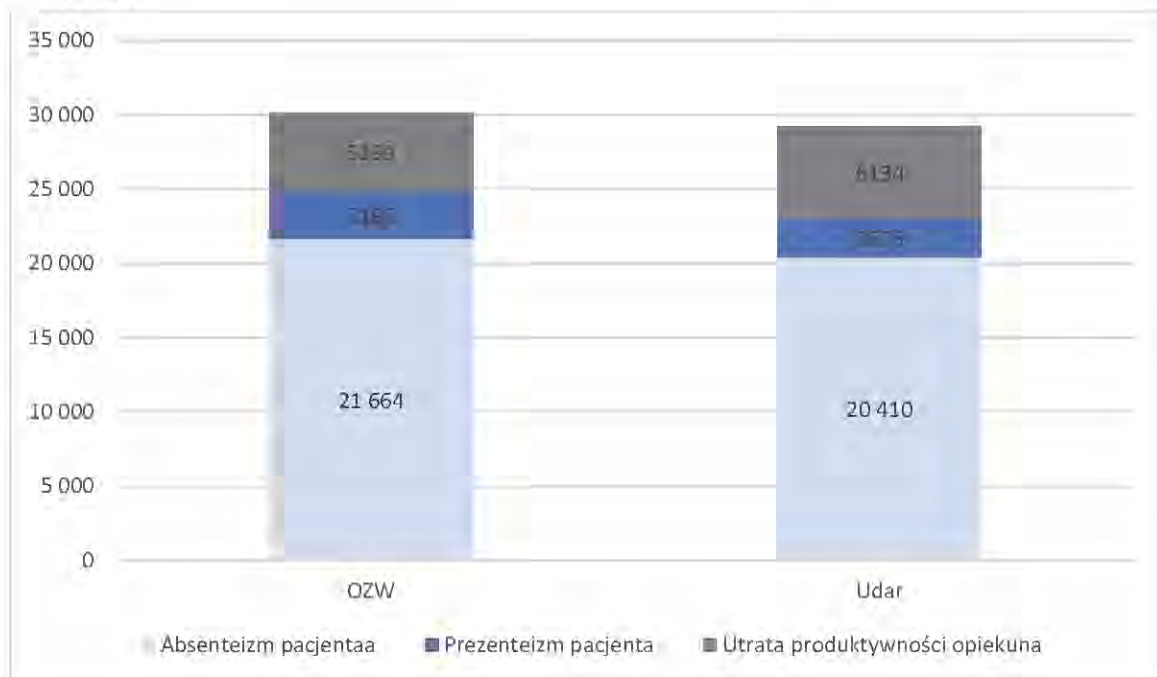
zwolnieniem chorobowym. Nieobecność w pracy spowodowana hospitalizacją i początkowymi zwolnieniami lekarskimi to główne przyczyny spadku produktywności, jednak utrata produktywności przez opiekuna również odgrywa ważną rolę. Wyjaśnia to polskie ustawodawstwo. Opiekunowie mogą otrzymać do 15 dni płatnego zwolnienia na opiekę nad bliskim. Co więcej, wydajność pacjentów również uległa pogorszeniu po powrocie do pracy: pacjenci po zawale i po udarze utracili odpowiednio (średnio) 10 i 8 dni roboczych w wyniku prezenteizmu (a więc stanu, gdy osoba jest obecna w pracy, ale nie posiada pełnej zdolności do pracy ze względu na stan zdrowia). W porównaniu z innymi krajami europejskimi, w Polsce spadek produktywności pacjenta jest wysoki (średnia w 7 krajach UE to 59 dni w przypadku OZW i 56 dni w przypadku udaru mózgu).⁷⁴ [Dudek 2018] Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

Rys. 2. Średnia utrata produktywności pacjenta i opiekuna po OZW i udarze (dni).



W przypadku danych dla Polski, godziny pracy były wyceniane według polskich kosztów pracy za 2017 rok, tj. 8,97 EUR - 40,04 PLN/godz. Koszty pośrednie związane ze spadkiem produktywności wyniosły 29 131 PLN (39 314 PLN) / 6 526 EUR (8 808 EUR) i 28 280 PLN (32 111 PLN) / 6 335 EUR (7 194 EUR) odpowiednio dla pacjentów z OZW i udarem, co jest porównywalne z bezpośrednimi kosztami leczenia tych chorób i jednocześnie podwaja obciążenie ekonomiczne polskiego społeczeństwa.⁷⁴ [Dudek 2018] Szczegółowe dane zobrazowano na wykresie poniżej.

Rys. 3. Koszty utraty produktywności pacjenta i opiekuna po OZW i udarze (EUR).



Utrata produktywności ma również negatywne konsekwencje psychospołeczne dla pacjentów i ich rodzin. Niektórzy z badanych pacjentów musieli zmienić pracę lub profil zawodowy, skrócić czas pracy lub korzystać z większego wsparcia przyjaciół i rodziny w codziennych czynnościach. Badanie skupiało się wyłącznie na pacjentach, którzy byli w stanie kontynuować pracę, ale wielu pacjentów po ciężkim incydencie sercowo-naczyniowym nie było w stanie w ogóle wrócić do pracy.⁷⁴ [Dudek 2018]

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Najważniejszym celem leczenia hipolipemizującego u chorych na hipercholesterolemię rodzinną jest zmniejszenie śmiertelności ogólnej związanej z chorobą wieńcową i udarem mózgu, a także obniżenie częstości zawałów serca i konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (PTCA, CABG). Głównym celem leczenia jest obniżenie LDL-C.⁷⁵ [KCHR] U pacjentów z FH najczęściej nie udaje się osiągnąć pożądanego poziomu LDL-C przy pomocy interwencji niefarmakologicznych i konieczne jest włączenie leków. We wszystkich badaniach w wyselekcjonowanej populacji chorych z FH wykazały korzyści w postaci zmniejszenia blaszek miażdżycowych lub zahamowania progresji miażdżycy jedynie przy agresywnej terapii hipolipemizującej.⁷⁵ [KCHR] Lekami pierwszego rzutu w leczeniu FH są inhibitory HMG-CoA - statyny. [KCHR] Przy wprowadzaniu leczenia należy uprzedzić pacjenta, że powinno ono trwać do końca życia.⁷⁵ [KCHR]

Rozpoczęcie leczenia

Wszyscy mężczyźni powyżej 18. roku życia oraz kobiety powyżej 30. roku życia powinni otrzymywać leki w celu obniżenia poziomu LDL-C do wartości zalecanych. Nie należy powoli zwiększać dawek, szczególnie u pacjentów wysokiego ryzyka.⁷⁵ [KCHR]

Statyny

Lekami pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z FH są statyny. Statyny hamują reduktazę HMG-CoA regulującą szybkość syntezy cholesterolu w komórkach, co powoduje zmniejszenie stężenia LDL-C w osoczu. Prowadzi to do zmniejszenia jego zawartości w wątrobie, czego następstwem jest zwiększenie ekspresji receptora dla LDL, co z kolei powoduje zmniejszenie stężenia LDL-C w osoczu.⁷⁵ [KCHR]

U pacjentów z FH najczęściej stosuje się tzw. silne statyny - atorwastatynę i rozuwastatynę. Statyny należy przyjmować podczas wieczornego posiłku lub przed snem.⁷⁵ [KCHR]

Statyny powodują zmniejszenie stężenia LDL-C o 18-55%, wzrost stężenia HDL o 5-15% oraz zmniejszenie poziomu TG o 7-30%. Stężenie LDL-C zmniejsza się wykładniczo w zależności od dawki statyny, zatem każde jej podwojenie skutkuje zmniejszeniem LDL-C o około 6%.⁷⁵ [KCHR]

W badaniach nad statynami udokumentowano zmniejszenie częstości zgonów z powodu choroby wieńcowej, zgonów z dowolnej przyczyny, zawału serca, zabiegów rewaskularyzacyjnych, udaru mózgu i choroby tętnic obwodowych. Efekt ten występował zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej.⁷⁵ [KCHR]

U pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrych zespołów wieńcowych należy wykonać lipidogram oraz włączyć statynę. Pomimo, że LDL-C może się zmniejszyć o około 10% w ostrej fazie choroby, nie powinno to wstrzymywać rozpoczęcia leczenia. Przede wszystkim należy wykonać pomiar stężenia LDL-C u wszystkich chorych, najlepiej w ciągu pierwszych 24

⁷⁵ Krajowe Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej, dostęp online: http://hipercholesterolemia.com.pl/FH_definicja_patofizjologia_rozpoznanie,54.

godzin. Stężenie LDL-C się zmniejsza po upływie pierwszych 24-48 godzin od incydentu i może się utrzymywać na niskim poziomie przez wiele tygodni. Włączenie statyn jeszcze w szpitalu wiąże się ze spadkiem ryzyka wystąpienia kolejnych zdarzeń wieńcowych oraz umieralności z wszystkich przyczyn.⁷⁵ [KCHR]

Przed włączeniem statyn należy wykonać wyjściowe oznaczenie poziomu enzymów wątrobowych włącznie z transaminazami oraz kinazy keratynowej. Jednak osób z podwyższonym poziomem enzymów wątrobowych lub mięśniowych nie powinno się dyskwalifikować z leczenia statynami.⁷⁵ [KCHR]

Statyny są dobrze tolerowane przez większość pacjentów. Wzrost aktywności aminotransferaz występuje w 0,5-2% przypadków i zależy od dawki. Nie ustalono, czy wzrost aktywności aminotransferaz podczas leczenia statyną jest rzeczywiście wyrazem jej toksycznego działania na wątrobę. Po zmniejszeniu lub nawet kontynuacji tej samej dawki często się obserwuje normalizację aktywności aminotransferaz. U osób, u których poziom aminotransferaz w surowicy wzrośnie, należy to potwierdzić powtórным oznaczeniem, a następnie często wykonywać badania czynności wątroby do czasu jej normalizacji. Wzrost aminotransferaz ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy normy jest wskazaniem do odstawienia leku. Według zaleceń ATP III po przerwaniu leczenia statyną aktywność aminotransferaz rzadko ponownie się zwiększa przy kolejnej próbie stosowania tej samej lub innej statyny. Nie ma dowodów na szkodliwość statyn u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby spowodowanym otyłością. Statyny mogą też powodować miopatię. Najlepszym wskaźnikiem miopatii wywołanej przez statyny jest zwiększona aktywność kinazy kreatynowej (CK) w surowicy. Niespecyficzne bóle mięśni są objawem częstym i przy braku podwyższenia CK nie należy każdych tego typu dolegliwości przypisywać statynie. Istotna klinicznie miopatia charakteryzuje się bólem lub osłabieniem mięśni i zwiększeniem aktywności CK, na ogół ponad 10-krotnie przekraczającym górną granicę normy. Jest to wskazanie do natychmiastowego odstawienia leku, gdyż może prowadzić do rabdomiolizy i niewydolności nerek. Ryzyko wystąpienia miopatii jest największe u osób z licznymi chorobami oraz przyjmujących wiele leków. U pacjentów bez objawów miopatii rutynowe monitorowanie aktywności CK ma niewielką wartość i nie jest zalecane.⁷⁵ [KCHR]

Po około 6 tygodniach od włączenia statyny należy skontrolować skuteczność leczenia i w razie potrzeby zmodyfikować dawkę. Po ustaleniu odpowiedniej dawki powinno się kontrolować lipidogram co około 6 miesięcy.⁷⁵ [KCHR]

Ezetymib

Ezetymib jest selektywnym inhibitorem wchłaniania cholesterolu w jelitach. Hamuje wchłanianie cholesterolu z pokarmów oraz wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych.⁷⁵ [KCHR]

Stosowany w monoterapii obniża poziom LDL o około 17%. Dołączenie ezetymibu do statyny powoduje dodatkowe zmniejszenie LDL-C o 14-25%. Połączenie to jest dobrze tolerowane w szerokim zakresie dawek statyn. Pełne działanie hipolipemizujące występuje po 2 tygodniach stosowania.⁷⁵ [KCHR]

Terapia skojarzona statyną i ezetymibem wskazana jest u pacjentów, u których nie się osiąga się docelowego obniżenia poziomu LDL-C przy stosowaniu maksymalnej dawki statyny lub

gdy nie można jej zwiększyć bardziej ze względu na działania niepożądane oraz rozważono przejście na inną statynę.⁷⁵ [KCHR]

Ezetymib w monoterapii wskazany jest w leczeniu pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia statynami lub w przypadku ich nietolerancji.⁷⁵ [KCHR]

Ezetymib hamuje także wchłanianie steroli i stanoli roślinnych, nie powinny być więc stosowane jednocześnie.⁷⁵ [KCHR]

Żywice jonowymienne

Żywice jonowymienne są grupą leków drugą po statynach pod względem skuteczności obniżania poziomu LDL-C. Żywice wiążą w jelicie kwasy żółciowe, co zmniejsza ich krążenie jelitowo-wątrobowe. W ten sposób, poprzez sprzężenie zwrotne, uruchamia się w wątrobie przemiana cholesterolu w kwasy żółciowe. Na skutek zmniejszenia zawartości cholesterolu w hepatocytach zwiększa się ekspresja receptora LDL, co z kolei zmniejsza stężenie LDL-C w surowicy. U niektórych pacjentów żywice mogą nasilać powstawanie VLDL w wątrobie, co powoduje zwiększenie stężenia TG w surowicy.⁷⁵ [KCHR]

Żywice wykazują działanie addytywne względem innych leków hipolipemizujących, szczególnie statyn. Dołączenie żywicy do statyny powoduje dodatkowe zmniejszenie poziomu LDL-C o 12-16%⁷⁵ [KCHR]

Żywice nie są wchłaniane z przewodu pokarmowego i nie wykazują toksyczności ogólnoustrojowej. Powodują one jednak często objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (zaparcia, wzdęcia, nudności).⁷⁵ [KCHR]

Kwas nikotynowy

Kwas nikotynowy/niacyna przyjmowane w dawkach farmakologicznych wpływają korzystnie na wszystkie frakcje lipidów i lipoprotein. Powoduje on spadek stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C i triglicerydów oraz wzrost stężenia HDL-C. Mniejsze dawki często zwiększają stężenie HDL-C, ale do zmniejszenia stężenia LDL-C o $\geq 15\%$ potrzeba na ogół 2-3 g leku dziennie. Kwas nikotynowy najskuteczniej ze wszystkich leków hipolipemizujących zwiększa stężenie HDL-C. Wydaje się, że kwas nikotynowy wpływa na stężenia lipidów poprzez hamowanie syntezy lipoprotein i ograniczenie wytwarzania VLDL w wątrobie oraz hamowanie uwalniania kwasów tłuszczowych z tkanek obwodowych.⁷⁵ [KCHR]

Leczenie kwasem nikotynowym może się wiązać z wieloma objawami ubocznymi. Stosunkowo często powoduje zaczerwienienie skóry. Na ogół ma ono mniejsze nasilenie, gdy lek się przyjmuje podczas lub po posiłku albo poprzedza zażyciem kwasu acetylosalicylowego. Kwas nikotynowy może powodować objawy żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności, dyspepsja, wzdęcia, wymioty, biegunka i nasilenie choroby wrzodowej. Do innych poważnych działań niepożądanych należą: hepatotoksyczność, hiperurykemia i dna moczanowa oraz hiperglikemia. U wielu pacjentów działania uboczne ograniczają długotrwałe stosowanie kwasu nikotynowego.⁷⁵ [KCHR]

Preparaty kwasu nikotynowego o kontrolowanym uwalnianiu istotnie się różnią między sobą i należy przestrzegać pacjentów przed ich zamiennym stosowaniem.⁷⁵ [KCHR]

Fibraty

Mają zastosowanie w hipercholesterolemii rodzinnej jedynie przy towarzyszącej hipertriglicydemii.⁷⁵ [KCHR]

U osób z hiperlipidemią mieszaną podczas leczenia fibratami obserwuje się jedynie niewielkie zmiany stężenia LDL-C, a u osób z hipertriglicydemią na ogół się ono zwiększa. Fibraty zmniejszają stężenie triglicerydów o 25-50%. Najczęściej obserwuje się zwiększenie stężenia HDL-C o 10-15%.⁷⁵ [KCHR]

W celu poprawy profilu lipidowego u osób z hiperlipidemią mieszaną fibraty można stosować w połączeniu z lekami zmniejszającymi stężenie LDL-C, ale nie ma danych z badań klinicznych, które by potwierdzały, że leczenie skojarzone zmniejsza ryzyko choroby wieńcowej. Leczenie fibratami umiarkowanie zmniejsza ryzyko choroby wieńcowej, a w prewencji wtórnej może także zmniejszać ryzyko udaru mózgu.⁷⁵ [KCHR]

Stanole i sterole

Są substancjami pochodzenia roślinnego zmniejszają stężenie LDL-C poprzez hamowanie wchłaniania cholesterolu w jelitach. Mogą obniżyć poziom LDL o około 15%. Stosowane są w postaci dodatków do margaryn, jogurtów i soków.⁷⁵ [KCHR]

Pacjentom decydującym się na stosowanie stanoli i steroli należy uświadomić, że są one skuteczne tylko jeżeli są stosowane regularnie.⁷⁵ [KCHR]

Nie należy stosować stanoli i steroli jednocześnie z ezetymibem, ponieważ hamuje on ich wchłanianie w jelicie.⁷⁵ [KCHR]

Kwasy omega-3 nienasycone

W dużych dawkach kwasy dokozaheksaenowy i eikozapentaenowy obniżają stężenie triglicerydów w surowicy poprzez zmniejszenie wydzielania przez wątrobę lipoprotein bogatych w triglicerydy. Mogą one być alternatywą dla fibratów lub kwasu nikotynowego w leczeniu hipertriglicydemii, a szczególnie chylomikronemii. Dostępne są w postaci kapsułek zawierających olej rybi. Dawką dobową jest 3-12 g kwasów omega-3 nienasyconych. Najczęściej ich zawartość w oleju rybim stanowi ok. 30%.⁷⁵ [KCHR]

Pacjentom z FH nie należy rutynowo zalecać stosowania kwasów omega-3 nienasyconych.⁷⁵ [KCHR]

Inhibitory PCSK9

Aktualnie w Polsce dostępne są dwa inhibitory białka PCSK9 - alirokumab (150 mg/2 tyg.) i ewolokumab (140 mg/2 tyg). Oba leki zostały zarejestrowane w 2015 roku z podobnymi wskazaniami (różni je rejestracja ewolokumabu we wskazaniu HF w postaci homozygotycznej od 12 r.ż.). W Polsce alirokumab jest refundowany od 11.2018 r., natomiast ewolokumab - od 11.2019 r. w ramach programu lekowego B.101.

2.7 Niezaspokojone potrzeby medyczne

2.7.1 Ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu ASCVD

Hipercholesterolemia znacznie zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. ASCVD pozostaje główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności w większości krajów rozwiniętych. CVD jest wiodącą przyczyną zgonów na całym świecie, powodując około 18 milionów zgonów rocznie (31% wszystkich zgonów), a oczekuje się, że liczba ta będzie nadal rosła. Ponadto, ASCVD odpowiada za około cztery z pięciu wszystkich zgonów z powodu CVD.⁷⁶ [WHO] Co więcej, niezakończone zgonem poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe mogą prowadzić do poważnych długoterminowych konsekwencji, takich jak niepełnosprawność funkcjonalna, spadek HRQoL i zwiększone ryzyko kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Choroby sercowo-naczyniowe również stanowią poważne obciążenie ekonomiczne. Do 2030 roku całkowity globalny koszt CVD ma wzrosnąć z około 863 miliardów dolarów w 2010 roku do ponad 1 biliona dolarów.⁷⁷ [Harvard School of Public Health] W USA bezpośrednie koszty CVD wyniosły 318 mld USD w 2015 r. i przewiduje się, że do 2035 r. wzrosną do 749 mld USD, podczas gdy w Europie szacuje się, że CVD będzie kosztować 210 mld EUR rocznie.^{78,79} [Benjamin 2019; Timmis 2020] Społeczne i ekonomiczne obciążenia ASCVD podkreślają znaczenie udostępnienia pacjentom nowych opcji terapeutycznych, aby zmniejszyć częstość występowania i długoterminowe koszty CVD.^{78,79} [Benjamin 2019; Timmis 2020]

2.7.2 Skuteczność statyn u pacjentów wysokiego ryzyka

Statyny nie zapewniają odpowiedniego obniżenia poziomu LDL-C u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Interwencje mające na celu uzyskanie kontroli LDL-C u pacjentów z podwyższonym stężeniem LDL-C oraz u osób z wysokim ryzykiem CV są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

⁷⁶ Dostęp online:

http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/cholesterol_prevalence/atlas.html, dostęp: 2021.07.05.

⁷⁷ Harvard School Of Public Health World Economic Forum. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. 2011. Dostęp online:

http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf Accessed Jul 2020, dostęp: 2021.07.05.

⁷⁸ Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, et al. American Heart Association Council On, E., Prevention Statistics, C. & Stroke Statistics, S. 2019. Heart disease and stroke statistics - 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 139, e56-e528.

⁷⁹ Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, De Smedt D, Flather M, Zuhlke L, Beltrame JF, Huculeci R, Tavazzi L, Hindricks G, Bax J, Casadei B, Achenbach S, Wright L, Vardas, P. & European Society Of Cardiology. 2020. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*, 41, 12-85.

Wykazano, że obniżenie poziomu LDL-C znacznie zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, niezależnie od rodzaju interwencji. Po zmianie stylu życia, statyny są uważane za podstawę terapii obniżającej stężenie LDL-C nawet o 50%. Jednak nie wszyscy pacjenci leczeni statynami są w stanie osiągnąć cele LDL-C.^{80,81,82,83,84,85} [Danese 2018; Menzin 2017; Power 2018; Chen 2018; Cosin-Sales 2020; Morise 2018]

Istnieją trzy kluczowe powody, dla których pacjenci nie osiągają celów LDL-C za pomocą statyn, a mianowicie:

- obecna terapia z zastosowaniem maksymalnie tolerowanej dawki ma niewystarczającą skuteczność u pacjentów z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka;
- niektórzy pacjenci nie tolerują jednej lub więcej statyn i dlatego otrzymują suboptymalne dawki lub nie mogą otrzymywać statyn;

⁸⁰ Danese MD, Sidelnikov E, Kutikova L. The prevalence, low-density lipoprotein cholesterol levels, and treatment of patients at very high risk of cardiovascular events in the United Kingdom: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin.* 2018 Aug;34(8):1441-1447. doi: 10.1080/03007995.2018.1463211. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29627994.

⁸¹ Menzin J, Aggarwal J, Boatman B, Yu J, Stern K, Harrison DJ, Patel JG. Ezetimibe Use and LDL-C Goal Achievement: A Retrospective Database Analysis of Patients with Clinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease or Probable Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017 Dec;23(12):1270-1276. doi: 10.18553/jmcp.2017.16414. Epub 2017 Sep 25. PMID: 29172973.

⁸² Power TP, Ke X, Zhao Z, Bonine NG, Cziraky MJ, Grabner M, Barron JJ, Quimbo R, Vangerow B & Toth PP 2018. Clinical characteristics, patterns of lipid-lowering medication use, and health care resource utilization and costs among patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*, 14, 23-36.

⁸³ Chen CC, Rane PB, Hines DM, Patel J, Harrison DJ, Wade RL. Low-density lipoprotein cholesterol outcomes post-non-PCSK9i lipid-lowering therapies in atherosclerotic cardiovascular disease and probable heterozygous familial hypercholesterolemia patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Dec 13;14:2425-2435. doi: 10.2147/TCRM.S180783. PMID: 30587999; PMCID: PMC6296203.

⁸⁴ Cosin-Sales J, Freixa R, Bravo M, Ruvira J, Gràcia PB, Calvo Iglesias FE, Escobar C. Impact of different models of improvement of continuity of care on lipid control and the delay of visits to cardiology. *Future Cardiol.* 2020 Jan;16(1):33-41. doi: 10.2217/fca-2018-0083. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31820660.

⁸⁵ Morise AP, Tennant J, Holmes SD, Tacker DH. The Effect of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors on Nonfasting Remnant Cholesterol in a Real World Population. *J Lipids.* 2018 Jul 19;2018:9194736. doi: 10.1155/2018/9194736. PMID: 30105099; PMCID: PMC6076932.

- niektórzy pacjenci nie stosują się odpowiednio do zaleceń terapeutycznych.^{86,87,88} [Anderson 2018; Huang 2016; Okerson 2017]

Czynniki te ograniczają zdolność statyn do obniżania poziomu LDL-C i zapobiegania poważnym zdarzeniom CV, co powoduje, iż istotne jest zwiększenie dostępności innych terapii w tej grupie pacjentów.^{86,87,88} [Anderson 2018; Huang 2016; Okerson 2017]

2.7.3 Niewystarczająca skuteczność statyn w połączeniu z innymi terapiami obniżającymi poziom lipidów u pacjentów wysokiego ryzyka

Dodanie innych leków obniżających poziom lipidów do statyn nie zapewnia odpowiedniego obniżenia poziomu LDL-C u niektórych pacjentów, którzy pozostają w grupie wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. W przypadku pacjentów z podwyższonym stężeniem LDL-C pomimo leczenia statynami wymagane są dodatkowe leki. Zgodnie z wytycznymi, dodatkowo można przepisać ezetymib i inne leki obniżające poziom lipidów, ale ich działanie jest ograniczone, z redukcją LDL-C rzędu 10-20%. Chociaż istniejące opcje leczenia zmniejszają stężenie LDL-C u większości pacjentów, u osób z bardzo dużym ryzykiem jest mało prawdopodobne, aby połączenie statyny i ezetymibu przyniosło wystarczające obniżenie LDL-C. Tacy pacjenci mają zasadniczą, niezaspokojoną potrzebę medyczną dotyczącą alternatywy dla ezetymibu lub dalszej terapii, którą można dodać do statyny i ezetymibu.^{86,87,88} [Anderson 2018; Huang 2016; Okerson 2017]

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, takimi jak ogólnoeuropejskie wytyczne ESC/EAS, następną opcją jest dodanie inhibitora mAb PCSK9. Leki te powodują redukcję LDL-C o 75% po dodaniu do statyny o wysokiej intensywności i o około 85% po dodaniu do statyny o wysokiej intensywności w skojarzeniu z ezetymibem [Mach 2020]. Chociaż wyżej wspomniane terapie skojarzone zapewniają wystarczające obniżenie poziomu LDL-C u większości pacjentów, mają one szereg wad.⁸⁹ [Mach 2020]

⁸⁶ Anderson JL, Knowlton KU, May HT, Bair TL, Armstrong SO, Lappé DL, Muhlestein JB. Temporal changes in statin prescription and intensity at discharge and impact on outcomes in patients with newly diagnosed atherosclerotic cardiovascular disease-Real-world experience within a large integrated health care system: The IMPRES study. *J Clin Lipidol*. 2018 Jul-Aug;12(4):1008-1018.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.084. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29703626.

⁸⁷ Huang Q, Grabner M, Sanchez RJ, Willey VJ, Cziraky MJ, Palli SR, Power TP. Clinical Characteristics and Unmet Need Among Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease Stratified by Statin Use. *Am Health Drug Benefits*. 2016 Nov;9(8):434-444. PMID: 28465771; PMCID: PMC5394554.

⁸⁸ Okerson T, Patel J, DiMario S, Burton T, Seare J, Harrison DJ. Effect of 2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guidelines on Statin Treatment Patterns and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017 Mar 17;6(3):e004909. doi: 10.1161/JAHA.116.004909. PMID: 28314797; PMCID: PMC5524020.

⁸⁹ Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O & Group, E. S. C. S. D. 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 41, 111-188.

Podsumowując, istnieje potrzeba alternatywnej terapii, którą można by dodać do statyny w wysokiej dawce, aby zapewnić silne działanie obniżające stężenie lipidów u pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem, którzy nie są w stanie osiągnąć odpowiedniego zmniejszenia stężenia LDL-C po zastosowaniu statyny lub statyny w skojarzeniu z ezetymibem.^{90,91,92,93,94,95,96,97} [Bansilal 2016; May 2019; Guglielmi 2017; Poluzzi 2011; Khalaf 2020; Khunti 2018; Zhao 2020; Shau 2019]

2.7.4 Wpływ niskiego poziomu stosowania się do zaleceń lekarskich na osiągnięcie docelowych wartości LDL-C podczas stosowania statyn

Wiele osób nie osiąga celów LDL-C wskutek stosowania statyn, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi obecnie dostępnymi lekami obniżającymi poziom lipidów, z powodu słabego przestrzegania zaleceń lekarskich. Kwestia słabego przestrzegania zaleceń terapeutycznych jest istotną niezaspokojoną potrzebą pacjentów z FH z grupy wysokiego ryzyka, ponieważ prowadzi do nieoptymalnego obniżenia poziomu LDL-C, a w konsekwencji

⁹⁰ Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, Garcia-Alonso F, Lizano I, Arnold RJ, Rajda J, Steinberg G, Fuster V. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Aug 23;68(8):789-801. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.005. PMID: 27539170.

⁹¹ May HT, Knowlton K, Anderson J, Lappe J, Bair T, & Muhlestein J. 2019. In patients with atherosclerotic cardiovascular disease, high statin adherence over 5 years of follow-up is associated with improved cardiovascular outcomes: results from the IMPRES Study. *J Am Coll Cardiol*, 73, (9 Suppl 1):98.

⁹² Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, Della-Morte D, Parretti D, Cricelli I, Medea G, Sbraccia P, Lauro D, Cricelli C, Lapi F. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis*. 2017 Aug;263:36-41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.018. Epub 2017 May 20. PMID: 28599257.

⁹³ Poluzzi E, Piccinni C, Carta P, Puccini A, Lanzoni M, Motola D, Vaccheri A, De Ponti F, Montanaro N. Cardiovascular events in statin recipients: impact of adherence to treatment in a 3-year record linkage study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Apr;67(4):407-414. doi: 10.1007/s00228-010-0958-3. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21152908.

⁹⁴ Khalaf K, Johnell K, Austin PC, Tyden P, Midlöv P, Perez-Vicente R, Merlo J. Low adherence to statin treatment during the 1st year after an acute myocardial infarction is associated with increased 2nd-year mortality risk-an inverse probability of treatment weighted study on 54 872 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Mar 15;7(2):141-147. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa010. PMID: 32058542; PMCID: PMC7957903.

⁹⁵ Khunti K, Danese MD, Kutikova L, Catterick D, Sorio-Vilela F, Gleeson M, Kondapally Seshasai SR, Brownrigg J & Ray, KK. 2018. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe. *JAMA Netw Open*, 1, e185554.

⁹⁶ Zhao B, He X, Wu J, Yan S. Adherence to statins and its impact on clinical outcomes: a retrospective population-based study in China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Jun 10;20(1):282. doi: 10.1186/s12872-020-01566-2. PMID: 32522146; PMCID: PMC7288497.

⁹⁷ Shau WY, Lai CL, Huang ST, Chen ST, Li JZ, Fung S, Tse VC, Lai MS. Statin adherence and persistence on secondary prevention of cardiovascular disease in Taiwan. *Heart Asia*. 2019 Sep 2;11(2):e011176. doi: 10.1136/heartasia-2018-011176. PMID: 31565075; PMCID: PMC6743447.

zwiększa ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu CVD. W badaniach odnotowano wskaźniki przestrzegania zaleceń po 1 roku, wahające się od 0,8% w Chinach do 69% w Szwecji i 75% w Wielkiej Brytanii^{90,91,92,93,94,95,96,97} [Bansilal 2016; May 2019; Guglielmi 2017; Poluzzi 2011; Khalaf 2020; Khunti 2018; Zhao 2020; Shau 2019], które dodatkowo maleją z biegiem czasu.^{91,95} [May 2019; Khunti 2018] Dalsze opublikowane dowody wykazały znaczny wzrost śmiertelności i częstości występowania CVD u pacjentów mniej sumiennie stosujących się do zaleceń lekarskich.⁹⁸ [De Vera 2014] Dane te wyraźnie wskazują, że istnieje potrzeba poprawy przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania terapii obniżającej poziom lipidów, w tym statyn i ezetymibu, szczególnie u pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem ASCVD.^{90,91,92,93,94,95,96,97} [Bansilal 2016; May 2019; Guglielmi 2017; Poluzzi 2011; Khalaf 2020; Khunti 2018; Zhao 2020; Shau 2019]

2.7.5 Ograniczenia inhibitorów PCSK9

Inhibitory mAb PCSK9 powodują znaczne obniżenie LDL-C, ale wymagają podawania podskórnego co 2 tygodnie lub raz w miesiącu. Wykazano, że inhibitory PCSK9 mAb ewolokumab i alirokumab są związane ze znacznym obniżeniem poziomów LDL-C, zarówno w monoterapii u pacjentów z nietolerancją statyn, jak i po dodaniu do statyn (z ezetymibem lub bez). Jednak oba inhibitory mAb PCSK9 mają ograniczenia (jak omówiono poniżej), co oznacza, że wielu pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem nie osiąga zalecanych redukcji poziomów lipidów wymaganych celem zapobiegania zdarzeniom ASCVD.⁹⁹ [Hines 2018]

Ewolokumab i alirokumab podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Zazwyczaj podaje się je co 2 tygodnie lub raz w miesiącu. Pacjent lub opiekun mogą samodzielnie aplikować terapię, jednak wymaga to odpowiedniego przeszkolenia przez wykwalifikowany personel medyczny, aby mieć pewność, że mogą bezpiecznie podawać lek. W przypadku, gdy pacjent z jakiegoś powodu nie chce sam sobie aplikować leku, musi regularnie odbywać wizyty ambulatoryjne, co jest uciążliwe i generuje dodatkowe zużycie zasobów medycznych. Może również wpływać na przestrzeganie zaleceń, jak opisano w amerykańskiej analizie, dotyczącej danych dla 13151 pacjentów rozpoczynających terapię inhibitorem PCSK9 mAb.⁹⁹ [Hines 2018] Ogółem 42,6% pacjentów przerwało terapię mAb PCSK9 w ciągu 180 dni obserwacji.⁹⁹ [Hines 2018]

Istnieje zatem zapotrzebowanie na skuteczną alternatywę dla inhibitorów PCSK9 mAb jako terapię uzupełniającą do statyn, która byłaby dobrze tolerowana i skuteczna. Rzadsze podawanie pomogłoby pacjentom w przestrzeganiu zaleceń lekarskich, jednocześnie minimalizując obciążenie usług opieki zdrowotnej.⁹⁹ [Hines 2018]

2.7.6 Ograniczona refundacja inhibitorów PCSK9

Ograniczona refundacja inhibitorów PCSK9 mAb ogranicza dostęp pacjentów do tych terapii, stanowiąc niezaspokojoną potrzebę w przypadku pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem ASCVD. W wielu krajach refundacja terapii inhibitorami mAb PCSK9 jest bardzo

⁹⁸ De Vera MA, Bhole V, Burns LC & Lacaille D 2014. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*, 78, 684-98.

⁹⁹ Hines DM, Rane P, Patel J, Harrison DJ & Wade RL. 2018. Treatment patterns and patient characteristics among early initiators of PCSK9 inhibitors. *Vasc Health Risk Manag*, 14, 409-418.

ograniczona, przez co pacjenci z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem mają zwiększoną zapadalność na ASCVD. Na przykład badanie przeprowadzone w USA wykazało, że w pierwszym roku po zarejestrowaniu terapii inhibitorami PCSK9 mAb (tj. od lipca 2015 do sierpnia 2016) tylko około połowy pacjentów (47%), którym przepisano terapię mAb PCSK9, otrzymało refundację, a tylko dwie trzecie zrealizowano recepty (65%)¹⁰⁰ [Navar 2017]. W rezultacie tylko 31% pacjentów, którym przepisano inhibitor PCSK9 mAb, faktycznie otrzymało terapię. Co więcej, koszty współpłacenia prowadzą do rezygnacji pacjentów z realizacji recept, przy czym wskaźniki rezygnacji wahają się od 7,5% pacjentów bez współpłacenia do ponad 75% dla tych, których dopłaty przekraczają 350 USD miesięcznie.¹⁰⁰ [Navar 2017]

W warunkach polskich barierą dla pacjentów stanowiły dotąd bardzo wyśrubowane kryteria włączenia do programu lekowego, a zwłaszcza wymóg poziomu LDL-C >160 mg/dl. Jest to wartość bardzo wysoka i takie kryterium w praktyce uniemożliwia rozpoczęcie efektywnej terapii pacjentom z niższymi wartościami LDL-C, ale jednak wciąż zbyt wysokimi w stosunku do wartości referencyjnych. Aby realnie pomóc pacjentom, należy dotrzeć do grupy z niższym poziomem LDL, którzy nadal mają wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, i u których wcześniej wdrożone leczenie pozwoli uniknąć wielu incydentów sercowo-naczyniowych i osiągnąć wcześniej cele terapeutyczne. Dopiero od 1 września 2021 roku próg ten został zmieniony i odtąd do programu lekowego mogą być kwalifikowani pacjenci z poziomem LDL-C >100 mg/dl.

Zgodnie z danymi zawartymi w okresowych sprawozdaniach z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, w ramach programu lekowego B.101, dotyczącego leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi przy użyciu inhibitorów PCSK-9, w 2019 roku leczonych było 87 pacjentów, natomiast w 2020 roku - 118 pacjentów. Są to niskie liczebności, w zestawieniu z danymi epidemiologicznymi wskazujące na niezaspokojoną potrzebę medyczną wśród pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej.

Istnieje potrzeba zwiększenia zakresu refundacji innowacyjnych terapii w przedmiotowej grupie pacjentów. Pomogłoby to w zapewnieniu pacjentom z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem ASCVD dostępu do odpowiedniej terapii.¹⁰⁰ [Navar 2017]

2.7.7 Wady aferezy lipoprotein w ciężkiej HeFH

Afereza lipoproteinowa jest inwazyjną, czasochłonną i kosztowną procedurą stosowaną w leczeniu ciężkiego HeFH. Pacjenci z ciężkim HeFH wymagają silnych leków obniżających poziom lipidów, aby skutecznie zmniejszyć ryzyko ASCVD. Afereza jest podejściem rozważanym w przypadku niektórych pacjentów. Chociaż ta procedura może spowodować zmniejszenie stężenia LDL-C o około 55-70% u pacjentów z ciężką postacią HeFH, nie jest dostępna dla wielu pacjentów i ma istotne wady, jak opisano w systematycznym przeglądzie opublikowanej literatury dotyczącej aferezy. W przeglądzie tym stwierdzono, że inwazyjność i czas trwania zabiegu (od 2 do >3 godzin), obciążenie pacjenta i wpływ na HRQoL oraz koszty lub obciążenie związane z wykorzystaniem zasobów stanowią przeszkody

¹⁰⁰ Navar AM, Taylor B, Mulder H, Fievitz E, Monda KL, Fievitz A, Maya JF, Lopez JAG & Peterson ED 2017. Association of Prior Authorization and Out-of-pocket Costs With Patient Access to PCSK9 Inhibitor Therapy. *JAMA Cardiol*, 2, 1217-1225.

w stosowaniu aferezy w leczeniu FH.¹⁰¹ [Wang 2016] Ponadto, afereza wiąże się z ryzykiem infekcji i innych zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie, ból brzucha, nudności, hipokalcemia, niedokrwistość z niedoboru żelaza i reakcje alergiczne.^{102,103,101} [Thompson i Parhofer 2019; Joint Committee for guideline 2018; Wang 2016] Procedura jest również kosztowna: świadczenie związane z przeprowadzeniem aferezy kosztuje 5841 PLN (na podstawie załącznika 1b do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne). W związku z powyższym, w Polsce LDL-afereza jest wykonywana bardzo rzadko, tj. zgodnie z informacjami przedstawionymi w statystykach JGP, w 2019 roku, zabieg LDL-aferezy wykonano tylko u 25 pacjentów.

Dlatego u pacjentów z ciężkim HeFH konieczne są skuteczne farmakologiczne interwencje zmniejszające stężenie lipidów, aby zmniejszyć potrzebę aferezy.

2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano strony internetowe organizacji zajmujących się dyslipidemią oraz chorobami układu sercowo-naczyniowego w celu zidentyfikowania wytycznych klinicznych oraz zaleceń dotyczących postępowania w HeFH i ASCVD oraz przede wszystkim pozycjonowania inhibitorów PCSK9 w ścieżce terapeutycznej (zakładając, zgodnie z opiniami ekspertów, że inkilisiran będzie pozycjonowany analogicznie do inhibitorów PCSK9, będzie to także prawdopodobne pozycjonowanie inkilisiranu).

Ze względu na dynamiczne zmiany w tej dziedzinie medycyny, które znajdują odzwierciedlenie w zaleceniach i wytycznych klinicznych, uwzględniono tylko najnowsze dokumenty, tj. z 2017 roku i nowsze. Z tego względu w zestawieniu nie uwzględniono takich wytycznych, jak polskie Wytyczne PTL/KLRWP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych z 2016 roku, czy międzynarodowe International Atherosclerosis Society. Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia również z 2016 roku. Uznano je za nieaktualne i zbyt odstające w swoich ustaleniach od wytycznych nowszych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.09.2021. Zidentyfikowano następujące źródła wytycznych praktyki klinicznej:

- Polska:
 - Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021¹⁰⁴;

¹⁰¹ Wang, A, Richhariya A, Gandra SR, Calimlim B, Kim L, Quek RG, Nordyke RJ & Toth PP. 2016. Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. J Am Heart Assoc, 5.

¹⁰² Thompson G & Parhofer KG. 2019. Current Role of Lipoprotein Apheresis. Curr Atheroscler Rep, 21, 26.

¹⁰³ Joint Committee For Guideline, R. 2018. 2016 Chinese guidelines for the management of dyslipidemia in adults. J Geriatr Cardiol, 15, 1-29.

¹⁰⁴ Banach M, Burchardt P, Chlebus K et al. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń Lipidowych w Polsce 2021, dostęp online: <https://ptlipid.pl/2021/09/05/wytyczne-ptl-klrwp-ptk-ptdl-ptd-ptnt-diagnostyki-i-leczenia-zaburzeniach-lipidowych-w-polsce-2021/>.

- Europa:
 - 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice¹⁰⁵;
 - Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force¹⁰⁶;
- Świat:
 - A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines 2018¹⁰⁷;
 - American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia And Prevention of Cardiovascular Disease 2017¹⁰⁸;
 - 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults¹⁰⁹.

Szczegółowe zapisy pochodzące z dokumentów zaleceń przedstawiono w Tab. 18.

¹⁰⁵ Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. PMID: 34458905.

¹⁰⁶ Averna M, Banach M, Bruckert E, Drexel H, Farnier M, Gaita D, Magni P, März W, Masana L, Mello E Silva A, Reiner Z, Ros E, Vrablik M, Zambon A, Zamorano JL, Stock JK, Tokgozoğlu LS, Catapano AL. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis*. 2021 May;325:99-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33892925.

¹⁰⁷ Arntt DK, Blumenthal RS et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596-e646.

¹⁰⁸ Jellinger PS, Handelsman Y et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease. *ENDOCRINE PRACTICE* Vol 23 (Suppl 2) April 2017.

¹⁰⁹ Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, Francis GA, Genest J, Grégoire J, Grover SA, Gupta M, Hegele RA, Lau D, Leiter LA, Leung AA, Lonn E, Mancini GBJ, Manjoo P, McPherson R, Ngui D, Piché ME, Poirier P, Sievenpiper J, Stone J, Ward R, Wray W. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol*. 2021 Aug;37(8):1129-1150. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33781847.

Tab. 18. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
POLSKA	
PTL 2021 (Polska)	<p>Zaleca się przepisywanie statyn o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki, aby osiągnąć cele określone dla określonego poziomu ryzyka. [I A]</p> <p>Jeśli cele nie zostaną osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zaleca się skojarzenie z ezetymibem. [I B]</p> <p>U pacjentów po OZW z (1) ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, (2) z hipercholesterolemią rodzinną, (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]</p> <p>W przypadku pacjentów bardzo wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej, ale bez FH, jeśli cel LDL-C nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z inhibitorem PCSK9. [IIb C]</p> <p>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]</p> <p>W przypadku pacjentów z FH z bardzo wysokim ryzykiem (to znaczy z ASCVD lub innym głównym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągają celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9. [I B]</p> <p>Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), należy rozważyć zastosowanie ezetymibu. [IIa C]</p> <p>U pacjentów z nietolerancją statyn, wymagających przerwania leczenia hipolipemizującego, można rozważyć natychmiastowe włączenie ezetymibu. [IIb C]</p> <p>U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, z częściową nietolerancją statyn, wymagających redukcji dawki statyn, można rozważyć natychmiastowe dołączenie ezetymibu to tolerowanej dawki statyny. [IIb C]</p> <p>Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownej próbie), należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu. [IIa B]</p> <p>U chorych wymagających leczenia skojarzonego statyny z ezetymibem, należy rozważyć zastosowanie terapii złożonej (polypillu). [IIa C]</p> <p>U pacjentów z ASCVD i/lub FH, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć włączenie inklisiranu. [IIb B]</p> <p>Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownej próbie), można rozważyć leczenie z zastosowaniem inklisiranu. [IIb C]</p> <p>U pacjentów bardzo wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej lub wtórnej, którzy nie przestrzegają zaleceń leczenia hipolipemizującego lub nie wyrażają zgody na to leczenie, można rozważyć leczenie z zastosowaniem inklisiranu. [IIb C]</p> <p>Klasy zaleceń:</p> <p>Klasa I - Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna. Jest zalecane/jest wskazane.</p>

	<p>Klasa II - Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury.</p> <p>Klasa IIa - Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/procedury. Należy rozważyć.</p> <p>Klasa IIb - Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/procedury. Można rozważyć.</p> <p>Klasa III - Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa. Nie zaleca się.</p> <p>Poziomy wiarygodności danych:</p> <p>Poziom A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</p> <p>Poziom B - Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji.</p> <p>Poziom C - Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań; badań retrospektywnych i rejestrów.</p>
EUROPA	
ESC 2021(Europa)	<p>Zaleca się przepisywanie statyn o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki aby osiągnąć cele LDL-C wyznaczone dla określonej grupy ryzyka. [I A]</p> <p>Ostateczny cel LDL-C wynoszący <1,4 mmol/l (55 mg/dl) i zmniejszenie stężenia LDL-C o >50% w stosunku do wartości wyjściowych należy rozważyć u zdrowych osób w wieku poniżej 70 lat z bardzo wysokim ryzykiem. [IIa C]</p> <p>Ostateczny cel LDL-C wynoszący <1,8 mmol/l (70 mg/dl) i zmniejszenie stężenia LDL-C o >50% w stosunku do wartości wyjściowych należy rozważyć u osób zdrowych <70 lat z grupy wysokiego ryzyka. [IIa C]</p> <p>U pacjentów z rozpoznaną ASCVD zaleca się leczenie hipolipemizujące z ostatecznym celem LDL-C <1,4 mmol/l (55 mg/dl) i >50% redukcją stężenia LDL-C w porównaniu z wartościami wyjściowymi. [I A]</p> <p>Jeśli cele nie zostaną osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zaleca się skojarzenie z ezetymibem. [I B]</p> <p>W przypadku pacjentów leczonych w ramach prewencji pierwotnej z bardzo wysokim ryzykiem, ale bez FH, jeśli cel LDL-C nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, można rozważyć terapię skojarzoną z zastosowaniem inhibitora PCSK9. [IIb C]</p> <p>W przypadku pacjentów leczonych w ramach prewencji wtórnej, którzy nie osiągają docelowych wartości LDL-C przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny skojarzonej z ezetymibem, zaleca się terapię skojarzoną z zastosowaniem inhibitora PCSK9. [I A]</p> <p>W przypadku pacjentów z FH z grupy bardzo wysokiego ryzyka (tj. z ASCVD lub z innym dużym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągają docelowych wartości LDL-C przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się terapię skojarzoną z zastosowaniem inhibitora PCSK9. [I C]</p> <p>Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w jakiegokolwiek dawce (nawet po ponownym podaniu), należy rozważyć zastosowanie ezetymibu. [IIa B]</p> <p>Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), można rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu. [IIb C]</p> <p>Jeśli docelowa wartość LDL-C nie zostanie osiągnięta, można rozważyć połączenie statyn z sekwestrantem kwasów żółciowych. [IIb C]</p>

	<p>Nie zaleca się stosowania statyn u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, które rozważają ciążę lub nie stosują odpowiedniej antykoncepcji. [III C]</p> <p>Leczenie statynami jest zalecane dla osób starszych z ASCVD w taki sam sposób jak dla młodszych pacjentów. [I A]</p> <p>Można rozważyć rozpoczęcie leczenia statynami w ramach prewencji pierwotnej u osób w wieku >70 lat u osób z grupy minimum wysokiego ryzyka. [IIb B]</p> <p>W przypadku znacznej niewydolności nerek i (lub) możliwości interakcji międzylekowych zaleca się rozpoczęcie leczenia statyną od małej dawki. [I C]</p> <p>Dodatkowo wykazano, że inklisiran obniża poziom LDL-C o 50-55% przy podawaniu podskórnym dwa razy w roku. Wyniki te uzyskano w połączeniu ze statynami oraz w monoterapii. Co więcej, lek prawie nie powodował żadnych zdarzeń niepożądanych. Inklisiran został zatwierdzony w kilku krajach europejskich i choć stanowi obiecującą opcję terapeutyczną, jego wartość kliniczna musi zostać jeszcze dokładnie określona.</p> <p><i>Klasy zaleceń:</i></p> <p><i>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne - zaleca się/ jest wskazane</i></p> <p><i>II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>IIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu - należy rozważyć</i></p> <p><i>IIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie - można rozważyć</i></p> <p><i>III - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe - nie zaleca się</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych:</i></p> <p><i>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p>
EAS 2021(Europa)	<p>Priorytetem dla wszystkich pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka jest poprawa absorpcji maksymalnej tolerowanej terapii statynami o wysokiej intensywności.</p> <p>Dodanie ezetymibu jest pierwszym wyborem u pacjentów z ASCVD, którzy nie osiągają docelowej wartości LDL-C, przy czym u pacjentów z wysokim stężeniem LDL-C. Inhibitor PCSK9 można dodać, aby osiągnąć docelową wartość LDL-C.</p> <p>U dorosłych z FH bez ASCVD standardem leczenia jest skojarzenie maksymalnie tolerowanymi dawkami statyn o wysokiej intensywności i ezetymibem. Inhibitor PCSK9 jest zalecany przy podwyższonych poziomach LDL-C i/lub wskaźnikach ciężkości ryzyka.</p> <p>Nutraceutyki obniżające poziom LDL-C mogą pomóc w osiągnięciu celu LDL-C, zawsze w kontekście modyfikacji stylu życia. Nie zastępują one farmakoterapii.</p>

	<p>Inklisiran, stanowi wygodną terapię mającą na celu obniżanie LDL-C w połączeniu z terapią statynami, ponieważ dawkowanie jest rzadkie (wstrzyknięcia podskórne dwa razy w roku), co znacznie poprawia przestrzeganie zaleceń przez pacjenta. Badania III fazy wykazały trwałe obniżenie LDL-C o około 50% u pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, w tym u pacjentów z ASCVD i heterozygotyczną FH. Leczenie było również dobrze tolerowane przez długi czas.</p>
ŚWIAT	
AACE 2017 (USA)	<p>Skojarzenia statyn z inhibitorami wchłaniania cholesterolu, żywicami jonowymiennymi czy inhibitorami PCSK-9 powinny być rozważone, gdy oczekiwane stężenie lipidów nie może być osiągnięte przy zastosowaniu samych statynami. Te leki mogą być używane zamiast statyn w przypadku działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem statyn lub nietolerancji na tę grupę leków.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie inhibitorów PCSK9 w połączeniu z terapią statynami w celu obniżenia poziomu LDL-C u osób z FH. [stopień A; BEL1]</p> <p>Inhibitory PCSK9 należy rozważyć u pacjentów z kliniczną chorobą sercowo-naczyniową, którzy nie są w stanie osiągnąć celów LDL-C/innych niż HDL-C przy terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn. Nie należy ich stosować w monoterapii, z wyjątkiem osób nietolerujących statyn. [stopień A; BEL 1]</p> <p><i>Najlepszy poziom wiarygodności danych (BEL):</i></p> <p>1 - silny 2 - umiarkowany 3 - słaby</p> <p><i>Poziomy rekomendacji:</i></p> <p><i>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz - silna</i></p> <p><i>poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji - umiarkowana</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów - słaba</i></p>
ACC/AHA 2018 (USA)	<p>U pacjentów o bardzo wysokim ryzyku, u których poziom LDL-C pozostaje ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) podczas terapii statynami i ezetymibem w maksymalnych tolerowanych dawkach, dodanie inhibitora PCSK9 jest uzasadnione, chociaż długoterminowe bezpieczeństwo (>3 lata) jest niepewne, a efektywność kosztowa jest niska w przypadku cen z połowy 2018 r.</p> <p>Jeśli poziom LDL-C w trakcie terapii statyną plus ezetymibem pozostaje na poziomie ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l), a pacjent ma wiele czynników, które zwiększają późniejsze ryzyko zdarzeń ASCVD, można rozważyć zastosowanie inhibitora PCSK9, chociaż długoterminowe bezpieczeństwo (>3 lata) jest niepewne, a efektywność kosztowa jest niska w przypadku cen z połowy 2018 r.</p> <p>U pacjentów w wieku od 30 do 75 lat z heterozygotycznym FH i poziomem LDL-C wynoszącym ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l) przy przyjmowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, można rozważyć dodanie inhibitora PCSK9. [Iib/B]</p> <p>U pacjentów w wieku od 40 do 75 lat z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym ≥ 220 mg/d ($\geq 5,7$ mmol/l), którzy osiągają poziom LDL-C w trakcie leczenia wynoszący ≥ 130 mg/dl ($\geq 3,4$ mmol/l) podczas przyjmowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, można rozważyć dodanie inhibitora PCSK9. [Iib/C]</p>

	<p>Wśród pacjentów z FH bez dowodów na kliniczne ASCVD przyjmujących maksymalną tolerowaną dawkę statyny i ezetymibu, inhibitory PCSK9 mają niepewną wartość biorąc pod uwagę ceny z 2018 r. [B]</p> <p><i>Klasy zaleceń:</i></p> <p><i>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne - zaleca się/jest wskazane</i></p> <p><i>II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>IIIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu - należy rozważyć</i></p> <p><i>IIIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie - można rozważyć</i></p> <p><i>IIIc - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe - nie zaleca się</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych:</i></p> <p><i>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p>
CCS 2021	<p>Zaleca się stosowanie statyn w wysokich dawkach w połączeniu z odpowiednią modyfikacją stylu życia w przypadku wszystkich pacjentów objętych wtórną prewencją chorób sercowo-naczyniowych. W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują statyn w wysokich dawkach, zaleca się maksymalną tolerowaną dawkę statyn [Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów]</p> <p>Zaleca się intensyfikację terapii poprzez zastosowanie inhibitora PCSK-9 (ewolokumab lub alirokumab) - w skojarzeniu z ezetymibem lub bez - w przypadku pacjentów objętych wtórną prewencją sercowo-naczyniową, u których wykazano największą korzyść z zastosowania terapii inhibitorem PCSK-9 i u których poziom LDL-C pozostaje $\geq 1,8$ mmol/l podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny [Silna rekomendacja; umiarkowana jakość dowodów]</p> <p>Zaleca się intensyfikację terapii poprzez zastosowanie ezetymibu i/lub inhibitora PCSK-9 (ewolokumab lub alirokumab) - w skojarzeniu z ezetymibem lub bez - w przypadku pacjentów objętych wtórną prewencją sercowo-naczyniową, u których poziom LDL-C pozostaje $\geq 1,8$ mmol/l podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny [Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów] Jeśli ezetymib był stosowany wyjściowo, a poziom LDL-C pozostaje $\geq 1,8$ mmol/l - zaleca się terapię inhibitorem PCSK-9 [Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów]</p> <p>Zaleca się zastosowanie preparatów zawierających IPE (icosapent ethyl) celem zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z ASCVD lub z cukrzycą i co najmniej 1 czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, u których występuje zwiększony poziom trójglicerydów na czczo (1,5-5,6 mmol/l) pomimo zastosowania terapii statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach [Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów]</p>

	<p>Zaleca się zastosowanie inhibitora PCSK-9 (alirokumab lub ewolokumab) celem obniżenia poziomu LDL-C u pacjentów z heterozygotyczną FH bez klinicznej ASCVD, u których poziom LDL-C pozostaje powyżej wartości docelowej, tj. $\geq 2,5$ mmol/l lub $< 50\%$ redukcji w stosunku do wartości wyjściowej pomimo terapii maksymalną tolerowaną dawką statyny z dodatkiem ezetymibu lub bez [Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów]</p> <p>Zaleca się zastosowanie inhibitora PCSK-9 (alirokumab lub ewolokumab) u pacjentów z heterozygotyczną FH i ASCVD, u których poziom LDL-C pozostaje powyżej progu $\geq 1,8$ mmol/l lub $< 50\%$ redukcji w stosunku do wartości wyjściowej pomimo terapii maksymalną tolerowaną dawką statyny z dodatkiem ezetymibu lub bez [Silna rekomendacja; wysoka jakość dowodów]</p> <p>W wytycznych wspomniano o nowym leku, inklisiranie, w przypadku którego badania kliniczne 3. fazy wykazały skuteczność pod względem obniżania poziomu LDL-C zarówno wśród pacjentów z heterozygotyczną FH, jak i tych z ASCVD.</p>
--	---

FH - hipercholesterolemia rodzinna, HoFH - homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, PCSK-9 - konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9, PTL - Polskie Towarzystwo Lipidologiczne; KLRwP - Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce; PTK - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; ESC - European Society of Cardiology (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne); EAS - European Atherosclerosis Society; AACE - American Association of Clinical Endocrinologists; IAS - International Atherosclerosis Society; CCS - Canadian Cardiovascular Society.

Autorzy poszczególnych wytycznych klinicznych są zgodni w kwestii pozycjonowania inhibitorów PCSK9 w ścieżce terapeutycznej. Leki z tej grupy zdecydowanie są pozycjonowane po niepowodzeniu terapii statyną w skojarzeniu z ezetymibem, jako terapia *add-on*. Na podstawie powyższych zapisów można zidentyfikować kilka grup pacjentów, w których wskazane jest zastosowanie inhibitorów PCSK9. Grupy te wymieniono i scharakteryzowano w Tab. 19

Tab. 19. Grupy docelowe na podstawie wytycznych klinicznych.

Grupa pacjentów		Charakterystyka	Komentarz
Pacjenci z FH		Osoby z HeFH (i niektórzy z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną)	Program lekowy B.101 częściowo pokrywa tę populację.
		W populacji nietolerującej statyn (jako terapia skojarzona z ezetymibem)	Program lekowy B.101 pomija tę populację.
Pacjenci z ASCVD	Prewencja pierwotna	Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji pierwotnej i LDL-C > 70 -100 mg/dl	Populacja dotychczas niewnioskowana dla iPCSK9.
	Prewencja wtórna	Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej i LDL-C > 70 mg/dl	Program lekowy B.101 częściowo pokrywa tę populację.

		Leczenie pacjentów z ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej i LDL-C >55 mg/dl	Program lekowy B.101 częściowo pokrywa tę populację.
--	--	---	--

FH - hipercholesterolemia rodzinna (ang. *familial hypercholesterolemia*); ASCVD - miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); ACS - ostre zespoły wieńcowe (ang. *acute coronary syndrome*); CAS - zwężenie tętnic szyjnych (ang. *carotid artery stenosis*); LDL-C - cholesterol lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*)

2.9 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci:

1. z hipercholesterolemią rodzinną:
 - a. którzy mają potwierdzoną diagnozę rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. >8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;
 - b. z poziomem LDL-C >100 mg/dl pomimo diety oraz:
 - i. intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem, przez 3 miesiące, w tym min. 1 miesiąc leczenia skojarzonego;
 - ii. intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem, przez 3 miesiące, w tym min. 1 miesiąc leczenia skojarzonego;
 - iii. u pacjentów z całkowitą nietolerancją statyn - brak tolerancji co najmniej 2 statyn, w tym druga o najniższej dawce przez okres co najmniej 3 miesięcy;
2. z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego:
 - a. z poziomem LDL-C >100 mg/dl pomimo diety oraz:
 - i. intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem, przez 3 miesiące, w tym min. 1 miesiąc leczenia skojarzonego;
 - ii. intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem, przez 3 miesiące, w tym min. 1 miesiąc leczenia skojarzonego;
 - iii. u pacjentów z całkowitą nietolerancją statyn - brak tolerancji co najmniej 2 statyn, w tym druga o najniższej dawce przez okres co najmniej 3 miesięcy;
 - b. przebyty zawał serca diagnozowany inwazyjnie, do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz:
 - i. z dodatkowo przebyłym zawałem serca w wywiadzie i wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach

lub

- ii. z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowa.

Tak zdefiniowana populacja docelowa jest węższa niż populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem, podanym w charakterystyce produktu leczniczego, która obejmuje:

1. dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:
 - a. w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny
- lub
- b. samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Istnieją również różnice w zakresie populacji w stosunku do obecnie obowiązującego programu B.101. Wnioskowany program obejmuje mniej restrykcyjne kryteria włączenia, co umożliwi objęcie leczeniem więcej pacjentów, którzy potencjalnie mogą odnieść korzyść z zastosowania inklisiranu i tym samym stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne tych pacjentów. Różnice zobrazowano w poniższej tabeli.

Tab. 20. Zakres populacji we wnioskowanym oraz obecnie obowiązującym programie lekowym - różnice.

	Wnioskowany program	Aktualny program	
		Obowiązujący do końca 08. 2021	Obowiązujący od 09. 2021
Hipercholesterolemia rodzinna			
Wyjściowy poziom LDL-C	>100 mg/dl	>160 mg/dl	>100 mg/dl
Wcześniejsze leczenie statynami	Przez 3 miesiące	Przez 6 miesięcy	Przez 3 miesiące
Pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn	Dopuszczeni do programu	Niewzględzeni w programie	Niewzględzeni w programie
Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego			
Przebyty zawał serca	Do 24 m-cy przed włączeniem	Do 12 m-cy przed włączeniem	Do 12 m-cy przed włączeniem

3 Interwencja

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące inklisiranu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 21 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.¹¹⁰ [ChPL Leqvio®]

Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Kod ATC	C10AX16
Substancja czynna	Inklisiran
Wnioskowane wskazanie	Dorośli z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety: <ul style="list-style-type: none">• w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub• samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.
Droga podania	Podanie podskórne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Inklisiran jest dwuniciowym, małym interferującym kwasem rybonukleinowym (ang. <i>small interfering ribonucleic acid</i> , siRNA) zmniejszającym stężenie cholesterolu, sprzężonym na nici kodującej z trójantenową N-acetylogalaktozaminą (ang. <i>N-acetylgalactosamine</i> , GalNAc), co ma ułatwić jego wychwyty przez hepatocyty. W hepatocytach inklisiran wykorzystuje mechanizm interferencji RNA i ukierunkowuje katalityczny rozkład mRNA na konwertazę proproteiny subtylizyny/keksyny typu 9. Takie działanie zwiększa recykling i ekspresję receptorów LDL-C na powierzchni hepatocytów, co nasila wychwyty LDL-C i zmniejsza stężenia LDL-C w krążeniu.

Źródło: ChPL Leqvio

¹¹⁰ Leqvio (inklisiran). Charakterystyka Produktu Leczniczego.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 22. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA 09.12.2020
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Dorośli z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety: <ul style="list-style-type: none">• w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub• samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	dodatkowo monitorowany

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Leqvio jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub
- samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.

Dawki pominięte

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie krótszym niż 3 miesiące, należy podać inklisiran i kontynuować podawanie leku zgodnie z pierwotnym harmonogramem. Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie przekraczającym 3 miesiące, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania-inklisiran należy podać po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.

Zmiana leczenia z przeciwciał monoklonalnych przeciwko PCSK9

Inklisiran może być podany bezpośrednio po przyjęciu ostatniej dawki przeciwciała monoklonalnego przeciwko PCSK9. Aby utrzymać obniżone wartości LDL-C, zaleca się podanie inklisiranu w ciągu 2 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki przeciwciała monoklonalnego przeciwko PCSK9.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (wiek ≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasy A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (klasy B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh). Inklisiran należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek bądź u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Doświadczenie ze stosowaniem inklisiranu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. U tych pacjentów inklisiran należy stosować ostrożnie.

Sposób podawania

Podanie podskórne. Inklisiran jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch; alternatywne miejsca wstrzyknięcia to górna część ramienia lub udo. Wstrzyknięć nie należy podawać w miejsca objęte czynną chorobą skóry lub urazami, takimi jak oparzenia słoneczne, wysypki skórne, zapalenie lub zakażenia skóry. Każdą dawkę wielkości 284 mg podaje się przy użyciu jednorazowej ampułko-strzykawkę. Każda ampułko-strzykawkę jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10AX16

Inklisiran jest dwuniciowym, małym interferującym kwasem rybonukleinowym (ang. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA) zmniejszającym stężenie cholesterolu, sprzężonym na nici kodującej z trójantenową N-acetylogalaktozaminą (ang. *N-acetylgalactosamine*, GalNAc), co ma ułatwić jego wychwyty przez hepatocyty. W hepatocytach inklisiran wykorzystuje mechanizm interferencji RNA i ukierunkowuje katalityczny rozkład mRNA na konwertazę proproteinową subtylizyny/keksyny typu 9. Takie działanie zwiększa recykling i ekspresję receptorów LDL-C na powierzchni hepatocytów, co nasila wychwyty LDL-C i zmniejsza stężenia LDL-C w krążeniu.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

Nie obserwowano klinicznie znaczących działań niepożądanych u zdrowych ochotników, którzy otrzymali inklisiran w dawkach stanowiących maksymalnie trzykrotność dawki terapeutycznej. Specyficzne leczenie przedawkowania inklisiranu nie jest dostępne. W przypadku przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności zastosować środki podtrzymujące.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Jedynymi działaniami niepożądanymi związanymi z inklisiranem były działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (8,2%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów. Kategorie częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$) i częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 23. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych inklisiranu - ChPL Leqvio.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia leku	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia leku

W badaniach rejestracyjnych działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia leku wystąpiły odpowiednio u 8,2% i 1,8% pacjentów otrzymujących inklisiran i placebo. Odsetek pacjentów w każdej grupie, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia leku wyniósł odpowiednio 0,2% i 0,0%. Wszystkie te działania niepożądane miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, były przemijające i ustąpiły bez następstw. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w miejscu wstrzyknięcia leku u pacjentów leczonych inklisiranem były: reakcja w miejscu wstrzyknięcia (3,1%), ból w miejscu wstrzyknięcia (2,2%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (1,6%) i wysypka w miejscu wstrzyknięcia (0,7%).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 1833 pacjentów leczonych inklisiranem w badaniach rejestracyjnych 981 (54%) stanowiły osoby w wieku 65 lat i starsze, natomiast 239 (13%) stanowiły osoby w wieku 75 lat i starsze. Nie obserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi.

Immunogenność

W badaniach rejestracyjnych u 1830 pacjentów przeprowadzono testy na obecność przeciwciał przeciwleukowych. Potwierdzony wynik dodatni stwierdzono u 1,8% (33/1830) pacjentów przed podaniem leku oraz u 4,9% (90/1830) pacjentów podczas 18-miesięcznego okresu leczenia inklisiranem. Nie obserwowano klinicznie znamienych różnic w profilach skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania lub właściwości farmakodynamicznych inklisiranu u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko inklisiranowi.

Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych III fazy obserwowano częstsze zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy mieszczące się w przedziale od >1x górna granica normy (GGN) do ≤3x GGN u pacjentów leczonych inklisiranem (ALAT: 19,7% i AspAT: 17,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (ALAT: 13,6% i AspAT: 11,1%). Te zwiększenia nie postępowały do wartości przekraczających klinicznie znaczącą wartość progową wynoszącą 3x GGN, były bezobjawowe i nie wiązały się z występowaniem działań niepożądanych lub innych dowodów świadczących o zaburzeniach czynności wątroby.

3.1.8 Kompetencje personelu

Inklisiran jest przeznaczony do podawania przez osobę z fachowego personelu medycznego.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Ukończone zostały jedno badanie I fazy, dwa badania II fazy oraz dwa badania III fazy dotyczące inklisiranu, podczas gdy inne badania fazy III są nadal w toku w ramach programu rozwoju klinicznego ORION.

W grudniu 2019 r. firma The Medicines Company złożyła do FDA wnioski o rejestrację (NDA) dla inklisiranu we wskazaniu dotyczącym pacjentów z przewencją wtórną miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD) i rodzinną hipercholesterolemią (FH). W styczniu 2020 r. złożono wniosek o rejestrację w EMA.

Inklisiran został zarejestrowany przez EMA 09.12.2020 pod nazwą handlową Leqvio®.

Na chwilę obecną Inklisiran nie jest refundowany w Polsce.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla inklisiranu

Produkt leczniczy Leqvio® 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce ma być dostępny i refundowany w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.101.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego

specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.

W związku z powyższym, kwalifikuje się do poziomu refundacji poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR] Zestawienie cen przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Ceny Leqvio®.

Kategoria	Leqvio®
Cena zbytu netto (PLN)	[REDAKTOR]
Urzędowa cena zbytu (PLN)	[REDAKTOR]
Cena hurtowa brutto (PLN)	[REDAKTOR]
Cena detaliczna (PLN)	[REDAKTOR]
Wysokość limitu finansowania (PLN)	[REDAKTOR]
Odpłatność (%)	[REDAKTOR]
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	[REDAKTOR]
Koszt NFZ (PLN)	[REDAKTOR]


Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 25. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 25. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOR]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny

Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla inklisiranu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania inklisiranu ze środków publicznych w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej w ramach programu lekowego.

1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do Leqvio® 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.
2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

3.5.1.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W Polsce inklisiran nie był dotychczas poddawany ocenie przez AOTMiT w HeFH. Zidentyfikowano natomiast zlecenia dotyczące oceny inhibitorów PCSK-9: alirokumabu i ewolokumabu.

Rekomendacje dotyczące finansowania tych technologii ze środków publicznych, w Polsce, bez względu na wskazanie oraz tryb wnioskowanej refundacji przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. Wcześniejsze opinie Agencji dotyczące terapii opcjonalnych inhibitorami PCSK9 w HeFH.

Nr zlecenia i data wydania	Wnioskowane warunki	Wskazanie	Opinia RP	Rekomendacja Prezesa	Uzasadnienie
Alirokumab (Praluent)					
148/2017 styczeń 2018	program lekowy	hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01)	10/2018 pozytywna	9/2018 pozytywna warunkowa	Pod warunkiem zapewnienia użyteczności kosztowej terapii
Ewolokumab (Repatha)					
63/2020 maj 2020	RDTL	hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10: E78.01)	86/2020 negatywna	38/2020 negatywna	W ramach świadczeń gwarantowanych jest dostępny program lekowy B.101 „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”, który zapewnia dostęp do ewolokumabu. Zdefiniowane w programie kryteria włączenia są zgodne z polskimi wytycznymi klinicznymi. <u>Nie odnaleziono dowodów naukowych, które uzasadniałyby rozszerzenie populacji docelowej programu lekowego o osoby, których stężenie LDL-C jest niższe niż wskazane w jego kryteriach kwalifikacji, tj. <160 76mg/dl (<4,1 mmol/l).</u>
37/2019 maj 2019	program lekowy	leczenie heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78.0)	35/2019 pozytywna	33/2019 pozytywna	Rada uważa, że program lekowy powinien obejmować wszystkie refundowane inhibitory PCSK9, włączone do jednej grupy limitowej „inhibitory PCSK9” i wydawane chorym bezpłatnie.
136/2015 styczeń 2016	refundacja apteczna	1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); 2. Hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); 3. Hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP)	166/2015 167/2015 negatywna	105/2015 negatywna	Rada uważa, że finansowanie ze środków publicznych leku, który nie posiada istotnych klinicznych dowodów korzystnego działania, jest przedwczesne.

W poniższej tabeli zestawiono badania, na których oparto poszczególne wnioski dla inhibitorów PCSK9 stosowanych w hipercholesterolemii rodzinnej.

Tab. 27. Badania wykorzystane na użytek analiz Agencji dotyczących terapii opcjonalnych inhibitorami PCSK9 w FH.

Nr zlecenia i data wydania	Wnioskowe warunki	Wskazanie	Badania wykorzystane na użytek analizy
Alirokumab (Praluent)			
148/2017 styczeń 2018	program lekowy	hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10 E78.01)	<ul style="list-style-type: none"> • ODYSSEY FH-1 • ODYSSEY FH-2 • ODYSSEY HIGH-FH • ODYSSEY LONG TERM
Ewolokumab (Repatha)			
63/2020 maj 2020	RDTL	hipercholesterolemia rodzinna (ICD-10: E78.01)	Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • Mu 2020 • Sabatine 2018 • Bajaj 2018 • Cao 2018
37/2019 maj 2019	program lekowy	leczenie heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78.0)	<ul style="list-style-type: none"> • RUTHERFORD-1 • RUTHERFORD-2 na użytek porównania pośredniego: <ul style="list-style-type: none"> • ODYSSEY HIGH-FH
136/2015 styczeń 2016	refundacja apteczna	1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); 2. Hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); 3. Hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP)	<ul style="list-style-type: none"> • OSLER-1 • OSLER-2 • RUTHERFORD-1 • RUTHERFORD-2 • ENHANCE • DESCARTES • LAPLACE-2 • LAPLACE (TIMI)-1 • GAUSS-1 • GAUSS-2

Podsumowując, w przypadku hipercholesterolemii rodzinnej zidentyfikowano:

- jedną opinię AOTMiT dotyczącą alirokumabu (Praluent), pochodzącą z początku 2018 r. o charakterze pozytywnym warunkowym (pod warunkiem zapewnienia użyteczności kosztowej terapii) - wniosek dotyczy refundacji w ramach programu lekowego (dalej określanego jako PL), a analizę oparto na 4 badaniach RCT;
- trzy opinie dotyczące ewolokumabu (Repatha): z połowy 2020 r. w ramach RDTL, z połowy 2019 r. w ramach PL (tylko heterozygotyczna hipercholesterolemia) oraz z początku 2016 r. w ramach refundacji aptecznej:
 - w przypadku wniosku dotyczącego PL wydano pozytywną opinię wskazując, iż w ramach PL powinny być dostępne wszystkie inhibitory PCSK9, a nie tylko wcześniej zaakceptowany alirokumab - pozytywna opinia przyczyniła się tym samym do poszerzenia PL o ewolokumab;
 - wcześniejszy wniosek o refundację apteczną rozpatrzono negatywnie ze względu na brak dostatecznych dowodów klinicznych na tamten moment (2015 r.) na poparcie skuteczności terapii;
 - wniosek o RDTL z 2019 r. rozpatrzono negatywnie wskazując, iż ewolokumab jest już dostępny w ramach PL B.101 i że nie odnaleziono dowodów

naukowych, które uzasadniałyby rozszerzenie populacji o osoby, których stężenie LDL-C jest niższe niż w kryteriach kwalifikacji do PL, tj. <160 mg/dl - ta opinia AOTMiT jest zaskakująca w świetle tego, iż w toku prac nad niniejszym dokumentem nie zidentyfikowano dowodów na zasadność przyjęcia w PL progu 160 mg/dl, co więcej - wytyczne kliniczne oraz opinie kluczowych ekspertów wskazują, że obniżenie progu jest jak najbardziej zasadne i zgodne z ogólnosiwiatowymi trendami w dziedzinie zwalczania hipercholesterolemii.

3.5.1.2 Choroba układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (ASCVD)

W Polsce inkisiran nie był dotychczas poddawany ocenie przez AOTMiT w ASCVD. Zidentyfikowano natomiast zlecenia dotyczące oceny inhibitorów PCSK-9: alirokumabu i ewolokumabu.

Rekomendacje dotyczące finansowania tych technologii ze środków publicznych, w Polsce, bez względu na wskazanie oraz tryb wnioskowanej refundacji przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Wcześniejsze opinie Agencji dotyczące terapii opcjonalnych inhibitorami PCSK9 w ASCVD.

Nr zlecenia i data wydania	Wnioskowane warunki	Wskazanie	Opinia RP	Rekomendacja Prezesa	Uzasadnienie
Alirokumab (Praluent)					
69/2020 sierpień 2020	program lekowy	leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego	46/2020 pozytywna	46/2020 <u>pozytywna warunkowa</u> (pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu, który zwiększy prawdopodobieństwo uzyskania efektywnej i-kosztowej alirokumabu)	Wyniki badania wskazują, że w grupie leczonej alirokumabem ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych jest istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie otrzymującej placebo. Równocześnie w subpopulacjach z CAD i CeVD oraz z CAD, PAD i CeVD, w grupie stosującej alirokumab stwierdzono mniejszy odsetek zgonów niż w grupie placebo. W tym badaniu brak danych naukowych wskazujących na skuteczność alirokumabu u pacjentów leczonych statynami i ezetymibem. Alirokumab skutecznie obniża stężenie LDL-C. Terapia alirokumabem pozwalała na stałą redukcję stężenia LDL-C w trakcie badania, redukcja obserwowana była już od 2 tygodnia leczenia. Wytyczne kliniczne wskazują, iż po niepowodzeniu terapii statynami oraz terapii skojarzonej statynami i ezetymibem, u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, w tym u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy należy wdrożyć leczenie inhibitorami PCSK9. Wytyczne ESC wspominają o uwarunkowaniach ekonomicznych stosowania tej terapii w różnych krajach Europy.

41/2020 marzec 2020	RDTL	miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70) z przebyłym więcej niż 1 epizodem sercowo-naczyniowym, bez stwierdzonej hipercholesterolemii rodzinnej oraz wcześniejszym leczeniem statynami oraz ezetymibem	55/2020 negatywna	28/2020 negatywna	Wyniki RCT wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy ALI a PLA w subpopulacjach zbliżonych do wnioskowanych Chociaż wytyczne kliniczne zalecają terapię z zastosowaniem iPCSK9 to nie odnoszą się wprost do populacji zgodnej ze zleceniem MZ.
Ewolokumab (Repatha)					
76/2020 maj 2020	RDTL	przewlekły zespół wieńcowy. Wielonaczyniowa choroba wieńcowa. (ICD10: I25.0)	42/2020 negatywna	90/2020 negatywna	Czas niezbędny do potwierdzenia skuteczności leczenia znacznie wykracza poza okres wnioskowanej terapii, który jednocześnie jest maksymalnym dopuszczalnym horyzontem czasowym przewidzianym w trybie RDTL.
239/2019 grudzień 2019	program lekowy	leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej	112/2019 Pozytywna (negatywna dla oddzielnego programu lekowego)	112/2019 pozytywna warunkowa (pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu oraz wprowadzenia RSS, który zabezpieczałby maksymalne wydatki płatnika)	Niezasadne objęcie refundacją 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.

W poniższej tabeli zestawiono badania, na których oparto poszczególne wnioski dla inhibitorów PCSK9 stosowanych w miażdżycowej chorobie sercowo-naczyniowej.

Tab. 29. Badania wykorzystane na użytek analiz Agencji dotyczących terapii opcjonalnych inhibitorami PCSK9 w ASCVD.

Nr zlecenia i data wydania	Wnioskowane warunki	Wskazanie	Badania wykorzystane na użytek analizy
Alirokumab (Praluent)			
69/2020 w przygotowaniu	program lekowy	leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego	<ul style="list-style-type: none"> • ODYSSEY OUTCOMES
41/2020 marzec 2020	RDTL	miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70) z przebyłym więcej niż 1 epizodem sercowo-naczyniowym, bez stwierdzonej hipercholesterolemii rodzinnej oraz wcześniejszym leczeniem statynami oraz ezetymibem	<ul style="list-style-type: none"> • ODYSSEY OUTCOMES Post-hoc: <ul style="list-style-type: none"> • Bruckert 2019 • Vallejo-Vaz 2019 Obserwacyjne: <ul style="list-style-type: none"> • PEARL
Ewolokumab (Repatha)			
76/2020 maj 2020	RDTL	przewlekły zespół wieńcowy. Wielonaczyniowa choroba wieńcowa. (ICD10: I25.0)	<ul style="list-style-type: none"> • GLAGOV
239/2019 grudzień 2019	program lekowy	leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej	<ul style="list-style-type: none"> • FOURIER

Podsumowując, w przypadku miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej:

- Pozytywne stanowisko RP i rekomendację Prezesa AOTMiT (warunkowa) dotyczące alirokumabu (Praluent) wnioskowanego w ramach PL leczenia pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego; wniosek oparto na badaniu ODYSSEY OUTCOMES;
- wcześniejszy wniosek dotyczący RDTL z marca 2020 r., dotyczący miażdżycy wielopoziomowej z przebytych więcej niż 1 epizodem sercowo-naczyniowym, również oparty na badaniu ODYSSEY OUTCOMES rozpatrzono negatywnie - wskazano na brak dowodów klinicznych oraz poparcia w wytycznych dla tak zdefiniowanej populacji;
- dla ewolokumabu (Repatha) zidentyfikowano dwa stanowiska: z końca 2019 r. w ramach PL prewencji wtórnej wśród pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz z połowy 2020 r. w ramach RDTL dotyczącego przewlekłego zespołu wieńcowego: pierwszy wniosek oparto na badaniu FOURIER, natomiast drugi - na badaniu GLAGOV;
 - w przypadku RDTL opinia była negatywna - wskazano, że czas niezbędny do potwierdzenia skuteczności leczenia znacznie wykracza poza okres wnioskowanej terapii, który jednocześnie jest maksymalnym dopuszczalnym horyzontem czasowym przewidzianym w trybie RDTL;
 - w przypadku PL stanowisko Rady Przejrzystości było negatywne dla osobnego programu lekowego ale ogólnie pozytywne jeśli chodzi o zasadność refundacji we wnioskowanym wskazaniu, natomiast opinia Prezesa warunkowo pozytywna (pod warunkiem wprowadzenia RSS); Rada dodatkowo wskazała na brak zasadności tworzenia nowego PL i zasadność poszerzenia istniejącego PL leczenia hipercholesterolemii rodzinnej o populację pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w ramach prewencji wtórnej.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

3.5.2.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla inkisiranu, a także dla technologii opcjonalnych, tj. alirokumabu i ewolokumabu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 01.09.2021):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- 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> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Na stronie NCPE, a także CADTH zidentyfikowano adnotację, iż rekomendacja dla inklisiranu w pierwotnej hipercholesterolemii oraz mieszanej dyslipidemii jest w trakcie przygotowania, jednak szacowana data publikacji nie jest znana.

Zidentyfikowane rekomendacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 30. Rekomendacje refundacyjne dla inklisiranu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Charakter	Treść i uzasadnienie
NICE 2021 ¹¹¹	Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii (rodzinnej heterozygotycznej i nierodzinnej) lub dyslipidemii mieszanej jako uzupełnienie diety u osób dorosłych	Pozytywna	Zalecane tylko wtedy, gdy: <ul style="list-style-type: none"> • w wywiadzie wystąpiło którekolwiek z następujących zdarzeń sercowo-naczyniowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ ostry zespół wieńcowy (tak jak zawał mięśnia sercowego lub niestabilność ○ dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji) ○ zabiegi rewaskularyzacji wieńcowej lub innych tętnic ○ choroba wieńcowa serca ○ udar niedokrwienny lub ○ choroba tętnic obwodowych oraz • stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C) wynosi trwale 2,6 mmol/l lub więcej, pomimo maksymalnej tolerowanej terapii hipolipemizującej oraz • firma dostarcza inklisiran zgodnie z umową handlową. <p>Inclisiran jest zalecany wyłącznie w badaniach dotyczących leczenia pierwotnej hipercholesterolemii (rodzinnej heterozygotycznej i nierodzinnej) lub mieszanej dyslipidemii u osób dorosłych, u których nie wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe w wywiadzie. Badania te mają formę badania klinicznego, które jest obecnie w fazie rozwoju.</p>
ZN 2021 ¹¹²	Heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna hipercholesterolemia oraz mieszana dyslipidemia	Pozytywna	Zorginstituut Nederland zaleca wprowadzenie inklisiranu na listę leków refundowanych.
SMC 2021 ¹¹³	Heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna hipercholesterolemia oraz mieszana dyslipidemia	Pozytywna	Ograniczenie SMC: do użytku specjalistycznego wyłącznie u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym w następujący sposób:

¹¹¹ Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10703>, dostęp: 2021.08.23.

¹¹² Dostęp online: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/04/gvs-advies-inclisiran-leqvio>, dostęp: 2021.08.23.

¹¹³ Dostęp online: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/inclisiran-leqvio-full-smc2358/>, dostęp: 2021.08.23.

Organizacja, rok	Wskazanie	Charakter	Treść i uzasadnienie
			<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) i LDL-C $\geq 5,0$ mmol/l, w pierwotnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych lub pacjenci z HeFH i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l, w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych lub pacjenci z wysokim ryzykiem z powodu wcześniejszych incydentów sercowo-naczyniowych i LDL-C $\geq 4,0$ mmol/l lub pacjenci z nawracającą/wielonaczyniową chorobą i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l. <p>W trzech badaniach fazy III zarówno procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C do dnia 510., jak i odsetek stężenia LDL-C skorygowany względem czasu od dnia 90. do dnia 540. były istotnie większe w przypadku stosowania inkalisiranu w porównaniu z placebo.</p>
G-BA/IQWiG 2021 ¹¹⁴	Heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna hipercholesterolemia oraz mieszana dyslipidemia	Pozytywna	<p>W skojarzeniu ze statyną lub statyną skojarzoną z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie osiągają celów LDL-C wskutek zastosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn, lub</p> <p>- samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów z nietolerancją statyn lub u których statyny są przeciwwskazane.</p>

Podsumowując, na chwilę obecną zidentyfikowano 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania inkalisiranu i wszystkie miały charakter pozytywny. Ponadto, zidentyfikowano informacje na temat toczącego się procesu oceny inkalisiranu w ramach 2 kolejnych agencji HTA, którego efektów można oczekiwać w najbliższym czasie.

Dodatkowo przedstawiono dane dla technologii opcjonalnych: alirokumabu i ewolokumabu.

Dane przedstawiono w sposób tabelaryczny w dwóch oddzielnych tabelach: dane dla hipercholesterolemii rodzinnej przedstawiono w Tab. 31, natomiast dla miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej - w Tab. 33.

Tab. 31. Rekomendacje refundacyjne dla alirokumabu i ewolokumabu w FH.

Organizacja, rok	Wskazanie	Charakter	Treść i uzasadnienie
Alirokumab			
CADTH 2016	Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia	Pozytywna warunkowa	<p>Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (CDEC) zaleca refundację alirokumabu jako dodatku do diety i maksymalnie tolerowanej terapii statynami u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (HeFH), którzy wymagają dodatkowego obniżenia poziomu LDL-C, jeśli spełnione są następujące kryteria kliniczne i warunek.</p> <p>Kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjent ma potwierdzoną diagnozę HeFH. Pacjent nie jest w stanie osiągnąć docelowego poziomu LDL-C określonego w aktualnych wytycznych. Pacjent otrzymuje obecnie optymalnie tolerowany standard opieki (maksymalnie tolerowane dawki statyny (MTS) z ezetymibem lub bez). <p>Warunek:</p> <ol style="list-style-type: none"> Obniżona cena.

¹¹⁴ Dostęp online: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4922/>, dostęp: 2021.08.23.

Organizacja, rok	Wskazanie	Charakter	Treść i uzasadnienie
HAS 2017	Pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzina lub rodzina) lub mieszana dyslipidemia	Pozytywna warunkowa	Pozytywna rekomendacja tylko w połączeniu ze zoptymalizowanym leczeniem obniżającym stężenie lipidów u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, niedostatecznie kontrolowanych i wymagających leczenia aferzą LDL w dawkach zarejestrowanych w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
IQWiG/G-BA 2019	Pierwotna hipercholesterolemia lub mieszana dyslipidemia	Negatywna	1. Pacjenci kwalifikujący się do terapii statynami. Badanie COMBO II nie wykazało efektów na korzyść lub na niekorzyść alirokumabu. Dlatego u pacjentów z pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną) hipercholesterolemią lub mieszaną dyslipidemią, którzy kwalifikują się do leczenia statynami, nie ma dowodów na dodatkową korzyść alirokumabu w porównaniu z maksymalnymi tolerowanymi dawkami leków i postępowaniem dietetycznym obniżającym stężenie lipidów. 2. Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia statynami z powodu nietolerancji statyn lub przeciwwskazań. Brak dostępnych danych, aby ocenić jakąkolwiek dodatkową korzyść alirokumabu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia statynami z powodu nietolerancji statyn lub przeciwwskazań. Dodatkowa korzyść alirokumabu nie jest zatem udowodniona.
NCPE 2017	Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana dyslipidemia	Negatywna	Po dokonaniu oceny przez NCPE alirokumab nie jest uważany za kosztowo efektywny w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii, dlatego nie jest zalecany do refundacji. NCPE zaleca dalszą ocenę alirokumabu po opublikowaniu badania ODYSSEY OUTCOMES, w którym bada się wpływ alirokumabu na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.
NICE 2016	Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana dyslipidemia	Pozytywna warunkowa	Alirokumab jest zalecany do leczenia pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, tylko jeśli: 1. Stężenia LDL utrzymują się powyżej określonych progów, pomimo maksymalnej tolerowanej dawki terapii obniżającej poziom lipidów. Oznacza to, że osiągnięto maksymalną dawkę lub dalsze zwiększanie dawki jest ograniczone przez nietolerancję (zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi rodzinnej hipercholesterolemii: identyfikacja i postępowanie). 2. Firma zapewni zniżkę uzgodnioną w programie dostępu dla pacjentów.
SMC 2016	Pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzina i nierodzinną) lub mieszana dyslipidemia	Pozytywna warunkowa	Alirokumab jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland. Wskazanie do oceny: dorośli z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczna rodzina i nierodzinną) lub mieszana dyslipidemia jako uzupełnienie diety: - w połączeniu ze statyną lub statyną i innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów u pacjentów niezdolnych do osiągnięcia celów LDL-C przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny lub samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn, lub dla których statyna jest przeciwwskazana. Ograniczenie SMC: do użytku specjalistycznego tylko u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, jak następuje: - pacjenci z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (HeFH) i LDL-C $\geq 5,0$ mmol/l, w celu pierwotnej profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych lub - pacjenci z HeFH i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l, w celu wtórnego zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym lub - pacjenci wysokiego ryzyka z powodu wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych i LDL-C $\geq 4,0$ mmol/l lub - pacjenci z chorobą nawrotową/wielonaczyniową i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l.

Organizacja, rok	Wskazanie	Charakter	Treść i uzasadnienie
ZN 2016	Pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) lub mieszana dyslipidemia	Pozytywna warunkowa	Rekomendacja włączenia alirokumabu do dodatku 1A do nowo utworzonego klastra z ewolokumabem. Agencja zwraca uwagę, że zawarto umowę finansową dotyczącą ewolokumabu w celu zagwarantowania dostępności i przystępności podstawowego pakietu. Punktem wyjścia do włączenia alirokumabu do GVS musi być brak dodatkowych kosztów w porównaniu z ewolokumabem. Dlatego zaleca się, aby alirokumab rozpoczął negocjacje.
Ewolokumab			
AWMSG 2016	Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia	Pozytywna warunkowa	Ewolokumab jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią w połączeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów.
CADTH 2016	Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia	Pozytywna warunkowa	Kanadyjski Komitet Ekspertów ©. Leków (CDEC) zaleca, aby ewolokumab był refundowany jako dodatek do diety i maksymalnej tolerowanej dawki statyn u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (HeFH), którzy wymagają dodatkowego obniżenia poziomu LDL-C, jeśli spełnione są następujące kryteria kliniczne i warunek: Kryteria kliniczne: 1. Pacjent ma potwierdzoną diagnozę HeFH. 2. Pacjent nie jest w stanie osiągnąć wartości docelowej LDL-C (tj. LDL-C <2,0 mmol/l). 3. Pacjent otrzymuje obecnie optymalny tolerowany standard opieki (zwykle statyny z ezetyminy lub bez). Warunek: 1. Koszt planu lekowego dla schematu dawkowania wynoszącego 420 mg ewolokumabu raz w miesiącu nie powinien przekraczać kosztu planu lekowego schematu dla dawkowania wynoszącego 140 mg ewolokumabu co dwa tygodnie.
HAS 2015	Pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) lub mieszana dyslipidemia i homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia	Pozytywna	Rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu jest znacząca w przypadku homozygotycznej hipercholesterolemii. Niewystarczające jest uzasadnienie refundacji przez krajowe ubezpieczenie zdrowotne w przypadku pierwotnej hipercholesterolemii (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) lub mieszana dyslipidemia Dodanie ewolokumabu do optymalnej terapii obniżającej poziom lipidów, stosowanej w maksymalnych dawkach, nawet w połączeniu z aferzą, u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (HoFH), zapewnia niewielką poprawę pod względem rzeczywistej korzyści klinicznej. Nie zaleca się umieszczania na liście produktów refundowanych w pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii. Zaleca włączenie do wykazu produktów refundowanych w przypadku homozygotycznej hipercholesterolemii.
HAS 2018	Hipercholesterolemia i mieszana dyslipidemia Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia Ustalona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa	Pozytywna warunkowa	Komisja wydaje pozytywną opinię refundacyjną: - w połączeniu ze zoptymalizowanym leczeniem obniżającym stężenie lipidów u dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową z wywiadem w kierunku zawału serca, udaru niedokrwiotycznego i/lub objawowej AQMI, chorych na pierwotną hipercholesterolemię lub mieszane dyslipidemie i którzy nie są kontrolowani (LDL-C $\geq 0,7$ g/l) pomimo zoptymalizowanego leczenia obejmującego co najmniej jedną statynę w maksymalnej tolerowanej dawce, - w połączeniu ze zoptymalizowanym leczeniem obniżającym stężenie lipidów u dorosłych pacjentów z HFHe niewystarczająco kontrolowanych przez zoptymalizowane leczenie i wymagających leczenia za pomocą aferzy LDL, - u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z homozygotyczną dziedziczną hipercholesterolemią w połączeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów.

Organizacja, rok	Wskazanie	Charakter	Treść i uzasadnienie
IQWiG/G-BA 2018	Heterozygotyczna hipercholesterolemia i mieszana dyslipidemia	Negatywna	Brak istotnych danych do oceny dodatkowej korzyści z zastosowania ewolokumabu w porównaniu z adekwatną terapią opcjonalną.
NCPE 2016	Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana dyslipidemia	Negatywna	Po ocenie NCPE, ewolokumab nie jest uważany za kosztowo efektywny w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii i dlatego nie jest zalecany do refundacji. NCPE zaleca dalszą ocenę ewolokumabu po opublikowaniu badania FOURIER dotyczącego wyników sercowo-naczyniowych. Wyniki zostaną ogłoszone w marcu 2017 r.
NICE 2016	Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana dyslipidemia	Pozytywna warunkowa	Ewolokumab jest zalecany jako opcja leczenia pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, tylko jeśli: <ol style="list-style-type: none"> 1. Dawka wynosi 140 mg co 2 tygodnie. 2. Stężenia LDL utrzymują się powyżej określonych progów, pomimo maksymalnej tolerowanej dawki terapii obniżającej poziom lipidów. Oznacza to, że osiągnięto maksymalną dawkę lub dalsze zwiększanie dawki jest ograniczone przez nietolerancję (zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi rodzinnej hipercholesterolemii). 3. Firma zapewni zniżkę uzgodnioną w programie dostępu dla pacjentów.
SMC 2017	Pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia i nierodzinna) lub mieszana dyslipidemia	Pozytywna warunkowa	Wskazanie podlegające ocenie: dorośli pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia i nierodzinna) lub mieszana dyslipidemia, jako uzupełnienie diety: <ul style="list-style-type: none"> - w połączeniu ze statyną lub statyną z innymi terapiami obniżającymi poziom lipidów u pacjentów niezdolnych do osiągnięcia celów LDL-C przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny lub - samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub dla których statyna jest przeciwwskazana. Ograniczenie SMC: wyłącznie do użytku specjalistycznego, przy podawaniu w dawce 140 mg co dwa tygodnie, u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, jak następuje: <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (HeFH) i LDL-C $\geq 5,0$ mmol/l w pierwotnej profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych lub - Pacjenci z HeFH i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l w celu wtórnej profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych lub - Pacjenci wysokiego ryzyka z powodu wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych i LDL-C $\geq 4,0$ mmol/l lub - Pacjenci z nawrotową/wielonaczyniową chorobą i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l.
ZN 2016	Hipercholesterolemia, mieszana dyslipidemia i homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (HeFH)	Pozytywna warunkowa	Rekomendacja uwzględnienia ewolokumabu w GVS tylko w grupie pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią (homozygotyczną i heterozygotyczną). W przypadku pozostałych grup odradza się włączanie ewolokumabu do GVS, chyba że można poprawić efektywność kosztową produktu i zmniejszyć wpływ na budżet opieki zdrowotnej poprzez negocjacje cenowe. Zdaniem agencji, cena ewolokumabu powinna spaść o co najmniej 60%, aby zbliżyć się do wartości referencyjnych efektywności kosztowej, które uważa się za istotne dla grupy pacjentów z nietolerancją statyn oraz pacjentów bardzo wysokiego ryzyka.

Organizacja, rok	Wskazanie	Charakter	Treść i uzasadnienie
ZN 2019	Hipercholesterolemia (rodzinna i nierodzinna) i wystarczająco wysokie ryzyko, jeśli maksymalna tolerowana dawka doustnej terapii zmniejszającej stężenie lipidów (statyna, ezetymib) jest niewystarczająca	Zmiana wskazania niezalecana	Healthcare Institute odradza dostosowanie warunku z Załącznika 2. Można zachować refundację zgodnie z obowiązującymi warunkami (załącznik 2 RzV, nr 106): U pacjentów z hipercholesterolemią (rodzinna i nierodzinna) i wystarczająco wysokim ryzykiem, jeśli maksymalna tolerowana dawka statyny w skojarzeniu z ezetymibem nie osiąga celu leczenia zgodnie z wytycznymi, ewolokumab można stosować w następujący sposób: 1. w połączeniu ze statyną i ezetymibem; 2. w połączeniu z ezetymibem tylko w przypadku udokumentowanej nietolerancji statyn: ból mięśni związany ze statynami dla co najmniej trzech różnych statyn określonych zgodnie z schematem blokowym i kryteriami opisanymi w konsensusie EAS/ESC. Pacjentów wysokiego ryzyka zdefiniowano jako jedną z następujących grup: 1. Pacjenci z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy nie są ujemni pod względem receptora LDL; 2. Pacjenci z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią; 3. Pacjenci ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym (CVE) w przeszłości i nawracającym CVE; 4. Pacjenci z cukrzycą typu 2 i CVE w wywiadzie; 5. Pacjenci z wywiadem w kierunku CFE i nietolerancją statyn.
Alirokumab i ewolokumab			
GMWVG 2017 (aktualizacja 2019)	Nierodzinna hipercholesterolemia, mieszana dyslipidemia i heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (HeFH)	Pozytywna	Należy rozważyć zastosowanie, gdy: Stężenia LDL utrzymują się powyżej określonych progów, pomimo maksymalnej tolerowanej dawki terapii obniżającej stężenie lipidów (statyny i ezetymib). Oznacza to, że osiągnięto maksymalną dawkę lub dalsze zwiększanie dawki jest ograniczone przez nietolerancję (zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi rodzinnej hipercholesterolemii: identyfikacja i postępowanie). Należy wybrać produkt o najniższych kosztach nabycia (biorąc pod uwagę rabaty uzgodnione w programach dostępu pacjenta). Należy rozważyć przerwanie leczenia, jeśli nie osiągnięto co najmniej 30% zmniejszenia LDL-C po 3 miesiącach adherentnego leczenia.

Podsumowując, we wskazaniu dotyczącym rodzinnej hipercholesterolemii:

- w przypadku alirokumabu zidentyfikowano:
 - 5 rekomendacji pozytywnych warunkowych (większość z 2016 r., jedna z 2017 r.) wydanych przez kanadyjską organizację CADTH, francuską HAS, brytyjskie NICE i SMC oraz niderlandzką ZN; w większości przypadków warunkiem było obniżenie ceny, a we wszystkich rekomendacjach bardzo precyzyjnie wskazano populację, w której alirokumab jest zalecany;
 - 2 rekomendacje negatywne (IQWiG/G-BA 2019 i NCPE 2017) - niemiecka organizacja wskazała na brak dowodów na dodatkową korzyść kliniczną, natomiast NCPE - na brak efektywności kosztowej;
- w przypadku ewolokumabu zidentyfikowano:
 - 1 rekomendację pozytywną wydaną przez francuską organizację HAS w 2015 r.;

- 6 rekomendacji pozytywnych warunkowych, wydanych przez kanadyjską CADTH, brytyjskie AWSMG i NICE oraz niderlandzką ZN w 2016 r., przez szkocką SMC w 2017 r. oraz przez francuską HAS w 2018 r. - w przypadku wszystkich rekomendacji ściśle określono zakres populacji objęty pozytywną rekomendacją, w kilku dodatkowo pojawia się warunek kosztowy;
- 2 rekomendacje negatywne (IQWiG/G-BA 2018 i NCPE 2016) - niemiecka organizacja wskazała na brak dowodów na dodatkową korzyść kliniczną, natomiast NCPE - na brak efektywności kosztowej;
- zidentyfikowano również wspólną pozytywną rekomendację dla obu inhibitorów PCSK9, alirokumabu i ewolokumabu, wydaną przez brytyjską organizację GMMMG w 2017 r.

3.5.2.2 Choroba układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD)

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla inkłisiranu, a także dla technologii opcjonalnych, tj. alirokumabu i ewolokumabu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 01.09.2020):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- 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> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>
- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- 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> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Na stronie NCPE, a także CADTH zidentyfikowano adnotację, iż rekomendacja dla inklisiranu w pierwotnej hipercholesterolemii oraz mieszanej dyslipidemii jest w trakcie przygotowania, jednak szacowana data publikacji nie jest znana.

Zidentyfikowane rekomendacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 32. Rekomendacje refundacyjne dla inklisiranu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Charakter	Treść i uzasadnienie
NICE 2021 ¹¹¹	Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii (rodzinnej heterozygotycznej i nierodzinnej) lub dyslipidemii mieszanej jako uzupełnienie diety u osób dorosłych	Pozytywna	Zalecane tylko wtedy, gdy: <ul style="list-style-type: none"> • w wywiadzie wystąpiło którekolwiek z następujących zdarzeń sercowo-naczyniowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ ostry zespół wieńcowy (tak jak zawał mięśnia sercowego lub niestabilność ○ dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji) ○ zabiegi rewaskularyzacji wieńcowej lub innych tętnic ○ choroba wieńcowa serca ○ udar niedokrwienny lub ○ choroba tętnic obwodowych oraz • stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C) wynosi trwale 2,6 mmol/l lub więcej, pomimo maksymalnej tolerowanej terapii hipolipemizującej oraz • firma dostarcza inklisiran zgodnie z umową handlową. <p>Inclisiran jest zalecany wyłącznie w badaniach dotyczących leczenia pierwotnej hipercholesterolemii (rodzinnej heterozygotycznej i nierodzinnej) lub mieszanej dyslipidemii u osób dorosłych, u których nie wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe w wywiadzie. Badania te mają formę badania klinicznego, które jest obecnie w fazie rozwoju.</p>
ZN 2021 ¹¹²	Heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna hipercholesterolemia oraz mieszana dyslipidemia	Pozytywna	Zorginstituut Nederland zaleca wprowadzenie inklisiranu na listę leków refundowanych.
SMC 2021 ¹¹³	Heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna hipercholesterolemia oraz mieszana dyslipidemia	Pozytywna	Ograniczenie SMC: do użytku specjalistycznego wyłącznie u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym w następujący sposób: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) i LDL-C $\geq 5,0$ mmol/l, w pierwotnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych lub • pacjenci z HeFH i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l, w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych lub • pacjenci z wysokim ryzykiem z powodu wcześniejszych incydentów sercowo-naczyniowych i LDL-C $\geq 4,0$ mmol/l lub • pacjenci z nawracającą/wielonaczyniową chorobą i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l. <p>W trzech badaniach fazy III zarówno procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C do dnia 510., jak i odsetek stężenia LDL-C skorygowany względem czasu od dnia 90. do dnia 540. były istotnie większe w przypadku stosowania inklisiranu w porównaniu z placebo.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Charakter	Treść i uzasadnienie
G-BA/IQWiG 2021 ¹⁴	Heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna hipercholesterolemia oraz mieszana dyslipidemia	Pozytywna	W skojarzeniu ze statyną lub statyną skojarzoną z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie osiągają celów LDL-C wskutek zastosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn, lub - samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów z nietolerancją statyn lub u których statyny są przeciwwskazane.

Podsumowując, na chwilę obecną zidentyfikowano 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania inkalisiranu i wszystkie miały charakter pozytywny. Ponadto, zidentyfikowano informacje na temat toczącego się procesu oceny inkalisiranu w ramach 2 kolejnych agencji HTA, którego efektów można oczekiwać w najbliższym czasie.

Dodatkowo przedstawiono dane dla technologii opcjonalnych: alirokumabu i ewolokumabu. Dane przedstawiono w sposób tabelaryczny w dwóch oddzielnych tabelach: dane dla miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej - w Tab. 33.

Tab. 33. Rekomendacje refundacyjne dla alirokumabu i ewolokumabu w ASCVD.

Organizacja, rok	Wskazanie	Charakter	Treść i uzasadnienie
Alirokumab			
HAS 2019	Wtórne zapobieganie ustalonej miażdżycy sercowo-naczyniowej	Pozytywna warunkowa	Rzeczywista korzyść kliniczna z zastosowania alirokumabu jest wysoka tylko w połączeniu ze zoptymalizowanym leczeniem hipolipemizującym u dorosłych pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową stwierdzoną na podstawie wcześniejszej historii ACS (wtórna prewencja) i którzy mają niedostateczną kontrolę LDL-C, tj. $\geq 0,7$ g/l) pomimo otrzymania zoptymalizowanego leczenia hipolipemizującego obejmującego co najmniej statynę w maksymalnej tolerowanej dawce. Niewystarczające jest uzasadnienie pokrycia finansowaniem ze środków publicznych w innych populacjach objętych wskazaniem „stwierdzonej miażdżycy sercowo-naczyniowej”. Alirokumab nie zapewnia klinicznej wartości dodanej. Zatwierdzony do refundacji w aptece poza szpitalnej lub do leczenia szpitalnego tylko w połączeniu ze zoptymalizowanym leczeniem hipolipemizującym w populacjach kwalifikujących się do refundacji.
SMC 2019	Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa	Brak rekomendacji	Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył w SMC oświadczenia dotyczącego tego produktu. W związku z tym nie można było zalecić jego stosowania w ramach NHS Scotland u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową bez ograniczeń określonych w zaleceniu SMC (1147/16). Należy pamiętać, że zalecenie SMC (1147/16) pozostaje w mocy.
Ewolokumab			
CADTH 2016	Kliniczna miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa	Pozytywna warunkowa	Kanadyjski Komitet Ekspertów © Leków (CDEC) zaleca refundację ewolokumabu jako dodatku do diety i maksymalnej tolerowanej dawki statyn u dorosłych pacjentów z kliniczną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD), którzy wymagają dodatkowego obniżenia poziomu LDL-C, jeśli spełnione są następujące kryteria i warunek: Kryteria: 1. Pacjenci spełniają kryteria włączenia do badania FOURIER.

Organizacja, rok	Wskazanie	Charakter	Treść i uzasadnienie
			<p>2. Pacjenci mają ustaloną chorobę sercowo-naczyniową i są narażeni na wysokie ryzyko przyszłych zdarzeń,</p> <p>3. Pacjenci mają poziom LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l lub nie-HDL-C $\geq 2,6$ mmol/l.</p> <p>4. Przyjmowanie maksymalnie tolerowanej dawki statyn.</p> <p>Warunek:</p> <p>1. Obniżenie ceny o co najmniej 90%.</p>
HAS 2018	Hipercholesterolemia i mieszana dyslipidemia Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia Ustalona miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa	Pozytywna warunkowa	<p>Komisja wydaje pozytywną opinię refundacyjną:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w połączeniu ze zoptymalizowanym leczeniem obniżającym stężenie lipidów u dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową z wywiadem w kierunku zawału serca, udaru niedokrwotycznego i/lub objawowej AQMI, chorych na pierwotną hipercholesterolemię lub mieszane dyslipidemie i którzy nie są kontrolowani (LDL-C $\geq 0,7$ g/l) pomimo zoptymalizowanego leczenia obejmującego co najmniej jedną statynę w maksymalnej tolerowanej dawce, - w połączeniu ze zoptymalizowanym leczeniem obniżającym stężenie lipidów u dorosłych pacjentów z HFHe niewystarczająco kontrolowanych przez zoptymalizowane leczenie i wymagających leczenia za pomocą aferezy LDL, - u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z homozygotyczną dziedziczną hipercholesterolemią w połączeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów.
SMC 2018	Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa	Brak rekomendacji	Posiadaacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył w SMC wniosku dotyczącego tego produktu. W związku z tym nie można zalecić jego stosowania w ramach NHS Scotland u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową bez ograniczeń określonych w zaleceniu SMC (1148/16). Należy pamiętać, że rekomendacja SMC (1148/16) pozostaje w mocy.

Podsumowując, we wskazaniu dotyczącym miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej:

- w przypadku alirokumabu zidentyfikowano:
 - 1 rekomendację pozytywną warunkową, wydaną przez francuską agencję HAS w 2015 r., w której warunkiem było stosowanie leku wyłącznie w połączeniu ze zoptymalizowanym leczeniem hipolipemizującym;
- w przypadku ewolokumabu zidentyfikowano:
 - 2 rekomendacje pozytywne warunkowe, wydane przez kanadyjską CADTH, w 2016 r., przez szkocką SMC w 2017 r. oraz przez francuską HAS w 2018 r. - w przypadku pierwszej organizacji warunkiem było obniżenie ceny leku o minimum 90%, natomiast w przypadku drugiej: zawężenie populacji do ściśle określonej w ramach rekomendacji.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem 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, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi.¹¹⁵ [Rozporządzenie MZ 2021] Niniejszy wniosek spełnia te warunki, jako że inklisiran porównano do wszystkich refundowanych komparatorów.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.*¹¹⁶ [AOTMiT 2016]

Mając na uwadze powyższe, w poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Refundacja od	Uzasadnienie
Alirokumab	11.2018	Leki o zbliżonym mechanizmie działania do inklisiranu, zarejestrowane w podmiotowym wskazaniu, refundowane w Polsce w ramach programu lekowego.
Ewolokumab	11.2019	
Leczenie standardowe/placebo	Nie dotyczy	W ramach leczenia standardowego stosowane są wysokie dawki statyn lub - w przypadku braku tolerancji statyn - placebo.

¹¹⁵ 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.

¹¹⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnym.*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.08.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.¹¹⁷ [Obwieszczenie MZ], obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- alirokumab;
- ewolokumab.

Sposób i poziom refundacji tych substancji przedstawiono w poniższej tabeli.¹¹⁷ [Obwieszczenie MZ]

¹¹⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.

Tab. 35. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Alirokumab												
Alirocumabum	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	2 wstrzykiwacze	05909991236618	2018-11-01	2 lata	1181.0, Alirocumab	1778,11	1867,02	1867,02	B.101.	bezpłatny	0
Ewolokumab												
Evolocumabum	Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg	2 wstrzykiwacze	05909991224370	2019-11-01	2 lata	1198.0, Ewolokumab	1700,14	1785,15	1785,15	B.101.	bezpłatny	0
Najlepsze leczenie wspomagające												
Atorvastatin	Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907695215137	2021-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,31	6,63	9,06	8,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%
Atorvastatin	Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05907695215359	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	9,15	9,61	13,00	13,00	jw.	30%
Atorvastatin	Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05907695215144	2021-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,61	13,24	17,31	17,31	jw.	30%
Atorvastatin	Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05907695215366	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	18,30	19,22	24,58	24,58	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatin	Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	05907695215151	2021-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	25,23	26,49	32,85	32,85	jw.	30%
Atorvastatin	Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05907695215373	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	36,59	38,42	46,70	46,70	jw.	30%
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990787586	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,72	8,11	9,39	4,43	jw.	30%
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990787609	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	14,47	15,19	17,61	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990787647	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	26,30	27,62	31,69	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990991815	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,83	8,22	9,50	4,43	jw.	30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990336647	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	23,44	24,61	28,00	13,29	jw.	30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990991914	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,80	11,34	13,77	8,86	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05909991013806	2021-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	19,98	20,98	25,05	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990419173	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	32,40	34,02	39,38	26,58	jw.	30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	05909990885282	2019-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	14,36	15,08	18,47	13,29	jw.	30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 30 mg	60 szt.	05909990885299	2021-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	27,21	28,57	33,93	26,58	jw.	30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990623464	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	21,38	22,45	26,52	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	05909990623471	2021-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	39,96	41,96	48,32	35,44	jw.	30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990623488	2019-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	62,64	65,77	74,05	53,16	jw.	30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	05909990885336	2019-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	32,40	34,02	39,38	26,58	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909990885374	2019-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	43,20	45,36	51,72	35,44	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvagen, tabletki powlekane, 20 mg	28 tabl.	05909991385699	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,44	5,71	8,01	8,01	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvagen, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990938926	2019-07-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,80	7,14	9,57	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvagen, tabletki powlekane, 40 mg	28 tabl.	05909991385675	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,31	10,83	14,73	14,73	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvagen, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990938995	2019-07-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	13,61	14,29	18,36	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	05909991321611	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,72	6,01	8,43	8,43	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909991321659	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	17,17	18,03	23,39	23,39	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	05909991321710	2019-07-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,79	11,33	15,40	15,40	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909991321758	2019-07-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	32,37	33,99	42,27	42,27	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 10 mg	30 tabl.	05909991382896	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	2,92	3,07	4,35	4,35	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	05909991382902	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,83	6,12	8,55	8,55	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	07311920002252	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	15,47	16,24	21,60	21,60	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	05909991382919	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,73	8,12	11,51	11,51	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	05909991382926	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,66	12,24	16,31	16,31	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 40 mg	60 szt.	07311920002276	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	20,62	21,65	28,01	28,01	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 40 mg	90 szt.	07311920002269	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	30,93	32,48	40,76	40,76	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	05909991382933	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	15,47	16,24	21,60	21,60	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909991382940	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	20,62	21,65	28,01	28,01	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990900053	2019-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	3,24	3,40	4,68	4,43	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990899920	2019-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,70	7,04	9,47	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 20 mg	60 tabl.	05909990899951	2018-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,10	12,71	16,78	16,78	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990899975	2018-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	18,14	19,05	24,41	24,41	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990900275	2019-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	13,39	14,06	18,13	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 40 mg	60 tabl.	05909990900305	2018-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	24,19	25,40	31,76	31,76	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990900336	2018-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	36,29	38,10	46,38	46,38	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909990900459	2021-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	23,78	24,97	31,33	31,33	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Vitama, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991200787	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,51	5,79	8,22	8,22	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Vitama, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909991201050	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,31	10,83	14,90	14,90	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990077847	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,98	8,38	9,66	4,43	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990077939	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	15,97	16,77	19,20	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990078028	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	31,96	33,56	37,63	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909991041298	2018-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	28,26	29,67	36,03	35,44	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990573400	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,24	7,60	8,88	4,43	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990573530	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,31	12,93	15,36	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573547	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,68	23,81	27,88	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Atractin, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078141	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,68	5,96	7,24	4,43	jw.	30%
Atorvastatinum	Atractin, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078264	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,23	11,79	14,22	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Atractin, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078356	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,46	23,58	27,65	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Atrox, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909991011383	2018-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	32,83	34,47	40,83	35,44	jw.	30%
Atorvastatinum	Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124618	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,65	8,03	9,32	4,43	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124717	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,94	12,54	14,97	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124816	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	23,90	25,10	29,17	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990905508	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,08	5,33	6,62	4,43	jw.	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	05909990905539	2017-09-01	5 lat, 3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,80	7,14	9,57	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	05909990905553	2017-09-01	5 lat, 3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,10	10,61	14,00	13,29	jw.	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990905638	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	8,49	8,91	11,34	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	60 tabl.	05909990905652	2017-09-01	5 lat, 3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	13,48	14,15	18,22	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990905676	2017-09-01	5 lat, 3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	19,82	20,81	26,17	26,17	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990905782	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	17,00	17,85	21,92	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	60 tabl.	05909990905805	2017-09-01	5 lat, 3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	26,09	27,39	33,75	33,75	jw.	30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990905867	2017-09-01	5 lat, 3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	38,34	40,26	48,54	48,54	jw.	30%
Atorvastatinum	Larus, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078707	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,64	6,97	9,40	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991042097	2019-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	4,05	4,25	5,54	4,43	jw.	30%
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991042103	2019-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	8,10	8,51	10,94	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	05909991415976	2021-09-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,67	8,05	11,44	11,44	jw.	30%
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909991042134	2019-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	16,20	17,01	21,08	17,72	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	05909991419042	2021-09-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	15,34	16,11	21,47	21,47	jw.	30%
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909991042141	2019-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	31,32	32,89	39,25	35,44	jw.	30%
Atorvastatinum	Torvacard, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	05909990957071	2018-01-01	5 lat, 3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	39,59	41,57	47,93	35,44	jw.	30%
Atorvastatinum	Torvacard 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338290	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,67	8,05	9,33	4,43	jw.	30%
Atorvastatinum	Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338368	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,02	11,57	14,00	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338436	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	19,48	20,45	24,53	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990338443	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	59,04	61,99	70,27	53,16	jw.	30%
Atorvastatinum	Torvalipin, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990053179	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,24	7,60	8,88	4,43	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Torvalipin, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990053230	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,23	11,79	14,22	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Torvalipin, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990053278	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	19,33	20,30	24,37	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990998814	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,88	8,27	9,55	4,43	jw.	30%
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990998821	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	15,77	16,56	18,99	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990998838	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	23,22	24,38	27,77	13,29	jw.	30%
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990998913	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,31	12,93	15,36	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990998920	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,68	23,81	27,88	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 20 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990998937	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	33,70	35,39	40,75	26,58	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990810161	2019-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	16,42	17,24	21,31	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	05909990810178	2018-01-01	5 lat, 3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	27,71	29,10	35,46	35,44	jw.	30%
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	90 tabl.	05909990810185	2018-01-01	5 lat, 3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	41,55	43,63	51,91	51,91	jw.	30%
Atorvastatinum	Tulip 80 mg, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909990810208	2019-09-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	42,93	45,08	51,44	35,44	jw.	30%
Atorvastatin	Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05907695215137	2021-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,31	6,63	9,06	8,86	jw.	30%
Atorvastatin	Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05907695215359	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	9,15	9,61	13,00	13,00	jw.	30%
Atorvastatin	Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05907695215144	2021-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,61	13,24	17,31	17,31	jw.	30%
Atorvastatin	Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05907695215366	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	18,30	19,22	24,58	24,58	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatin	Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	05907695215151	2021-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	25,23	26,49	32,85	32,85	jw.	30%
Atorvastatin	Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05907695215373	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	36,59	38,42	46,70	46,70	jw.	30%
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990787586	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,72	8,11	9,39	4,43	jw.	30%
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990787609	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	14,47	15,19	17,61	8,86	jw.	30%
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990787647	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	26,30	27,62	31,69	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990991815	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,83	8,22	9,50	4,43	jw.	30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990336647	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	23,44	24,61	28,00	13,29	jw.	30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990991914	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,80	11,34	13,77	8,86	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05909991013806	2021-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	19,98	20,98	25,05	17,72	jw.	30%
Atorvastatinum calcium trihydricum	Apo-Atorva, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	05909991403911	2021-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,72	8,11	11,50	11,50	jw.	30%
Atorvastatinum calcium trihydricum	Apo-Atorva, tabl. powł., 30 mg	60 szt.	05909991403935	2021-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	15,44	16,21	21,57	21,57	jw.	30%
Atorvastatinum calcium trihydricum	Apo-Atorva, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	05909991403997	2021-07-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	15,44	16,21	21,57	21,57	jw.	30%
Rosuvastatinum	Crosuvo, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991021184	2020-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,68	5,96	8,26	8,26	jw.	30%
Rosuvastatinum	Crosuvo, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991021337	2020-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,50	12,08	15,99	15,99	jw.	30%
Rosuvastatinum	Crosuvo, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991021375	2020-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,64	23,77	29,87	29,87	jw.	30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991000141	2021-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,67	7,00	9,30	8,27	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosuvastatinu m	Ridlip, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	05909991375799	2019-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	17,50	18,38	23,74	23,74	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Ridlip, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991000158	2021-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	13,35	14,02	17,92	16,54	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Ridlip, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909991375812	2019-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	34,99	36,74	45,02	45,02	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Ridlip, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991000165	2021-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	23,11	24,27	30,37	30,37	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Ridlip, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991000103	2021-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	3,34	3,51	4,71	4,13	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Ridlip, tabletki powlekane, 5 mg	90 tabl.	05909991375775	2019-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	8,75	9,19	12,58	12,58	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Romazic, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990919604	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,12	6,43	8,86	8,86	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Romazic, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	05909991435950	2021-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	9,17	9,63	13,02	13,02	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosuvastatinu m	Romazic, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990919659	2021-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,42	13,04	17,11	17,11	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Romazic, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	05909991435981	2021-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	18,35	19,27	24,63	24,63	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Romazic, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990919673	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	24,52	25,75	32,11	32,11	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Romazic, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990919574	2021-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	3,07	3,22	4,50	4,43	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991085674	2020-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,79	6,08	8,38	8,27	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05909991085698	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,58	12,16	16,06	16,06	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991085759	2020-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,57	12,15	16,05	16,05	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powł., 20 mg	56 szt.	05909991085773	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	23,16	24,32	30,42	30,42	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991085841	2020-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	23,13	24,29	30,39	30,39	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powł., 40 mg	56 szt.	05909991085865	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	46,31	48,63	57,93	57,93	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991085599	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	2,88	3,02	4,22	4,13	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991085636	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,79	6,08	8,38	8,27	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Rosuvastatin Aurovitas, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991425883	2021-09-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,69	5,97	8,27	8,27	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Rosuvastatin Aurovitas, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991425906	2021-09-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,38	11,95	18,04	18,04	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Rosuvastatin Aurovitas, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991425920	2021-09-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,77	23,91	30,01	30,01	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Rosuvastatin Aurovitas, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991422875	2021-09-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	2,84	2,98	4,18	4,13	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990895250	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,73	7,07	9,37	8,27	jw.	30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	05909990895304	2017-09-01	5 lat	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	18,57	19,50	24,86	24,86	jw.	30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909990895380	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,10	10,61	13,81	12,40	jw.	30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powl., 15 mg	56 szt.	05909990895403	2021-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	17,33	18,20	23,30	23,30	jw.	30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 15 mg	90 tabl.	05909990895458	2017-09-01	5 lat	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	27,85	29,24	36,08	36,08	jw.	30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990895533	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	13,47	14,14	18,04	16,54	jw.	30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990895588	2017-09-01	5 lat	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	37,13	38,99	47,27	47,27	jw.	30%
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 30 mg	28 szt.	05909990895663	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	20,20	21,21	26,31	24,81	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosuvastatinu m	Roswera, tabl. powł., 30 mg	56 szt.	05909990895687	2021-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	34,67	36,40	44,30	44,30	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Roswera, tabletki powlekane, 30 mg	90 tabl.	05909990895724	2017-09-01	5 lat	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	55,70	58,49	68,77	68,77	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Roswera, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990895786	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	26,95	28,30	34,40	33,08	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Roswera, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990895892	2017-09-01	5 lat	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	74,26	77,97	90,18	90,18	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Roswera, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990895106	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	3,37	3,54	4,74	4,13	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Roswera, tabletki powlekane, 5 mg	90 tabl.	05909990895182	2017-09-01	5 lat	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	9,29	9,75	13,14	13,14	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Suvaradio, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990791743	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,77	6,06	8,36	8,27	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Suvaradio, tabletki powlekane, 10 mg	84 tabl.	05909990791781	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	16,61	17,44	22,54	22,54	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosuvastatinu m	Suvardio, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990791873	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,53	12,11	16,01	16,01	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Suvardio, tabletki powlekane, 20 mg	84 tabl.	05909990791927	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	33,23	34,89	42,79	42,79	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Suvardio, tabletki powlekane, 40 mg	28 szt.	05909990792009	2017-09-01	5 lat	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,84	23,98	30,08	30,08	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Suvardio, tabletki powlekane, 40 mg	84 tabl.	05909990792061	2019-03-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	66,47	69,79	81,49	81,49	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Suvardio, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990791606	2021-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	2,85	2,99	4,19	4,13	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990802623	2019-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,70	5,99	8,29	8,27	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05909990802647	2019-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,45	12,02	15,92	15,92	jw.	30%
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powł., 15 mg	28 szt.	05909991333959	2017-11-01	5 lat	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	8,59	9,02	12,22	12,22	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 15 mg	56 szt.	05909991333973	2017-11-01	5 lat	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	17,16	18,02	23,13	23,13	jw.	30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990802685	2021-09-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,85	13,49	17,39	16,54	jw.	30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 20 mg	56 szt.	05909990802708	2019-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,68	23,81	29,91	29,91	jw.	30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	05909991334062	2017-11-01	5 lat	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	17,16	18,02	23,13	23,13	jw.	30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 30 mg	56 szt.	05909991334086	2017-11-01	5 lat	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	34,33	36,05	43,95	43,95	jw.	30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909990802753	2020-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,68	23,81	29,91	29,91	jw.	30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 40 mg	56 szt.	05909990802777	2019-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	45,36	47,63	56,93	56,93	jw.	30%
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990802562	2019-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	2,84	2,98	4,18	4,13	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909990802586	2019-11-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,70	5,99	8,29	8,27	jw.	30%
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990777785	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,26	6,57	8,87	8,27	jw.	30%
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powł., 15 mg	56 szt.	05997001369333	2021-09-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	17,12	17,98	23,08	23,08	jw.	30%
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powł., 15 mg	90 szt.	05909991347079	2021-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	27,41	28,78	35,62	35,62	jw.	30%
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990777839	2019-01-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,53	13,16	17,07	16,54	jw.	30%
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powł., 30 mg	56 szt.	05997001369340	2021-09-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	34,24	35,95	43,85	43,85	jw.	30%
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powł., 30 mg	90 szt.	05909991347109	2021-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	54,82	57,56	67,84	67,84	jw.	30%
Rosuvastatinum	Zaranta, tabletki powlekane, 40 mg	28 szt.	05909990777853	2019-05-01	3 lata	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,68	23,81	29,91	29,91	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Coroswera, tabl. powł., 10 + 10 mg	30 szt.	03838989707057	2019-11-01	2 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	19,36	20,33	23,87	13,75	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Coroswera, tabl. powł., 20 + 10 mg	30 szt.	03838989707064	2019-11-01	2 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	19,36	20,33	23,87	13,75	jw.	30%
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabl., 10 + 10 mg	28 szt.	05906414003352	2021-09-01	2 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	19,87	20,86	24,21	12,83	jw.	30%
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabl., 10 + 10 mg	56 szt.	05906414003369	2021-09-01	2 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	39,74	41,73	47,04	25,67	jw.	30%
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabletki, 20 + 10 mg	28 szt.	05906414003383	2021-09-01	2 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	19,87	20,86	24,21	12,83	jw.	30%
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabletki, 20 + 10 mg	56 szt.	05906414003390	2021-09-01	2 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	39,74	41,73	47,04	25,67	jw.	30%
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabl., 5 + 10 mg	28 szt.	05906414003321	2021-09-01	2 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	19,87	20,86	24,21	12,83	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabl., 5 + 10 mg	56 szt.	05906414003338	2021-09-01	2 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	39,74	41,73	47,04	25,67	jw.	30%
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Suvaridio Plus, tabl., 10 + 10 mg	30 szt.	05907626708493	2020-03-01	2 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	19,36	20,33	23,87	13,75	jw.	30%
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Suvaridio Plus, tabl., 10 + 10 mg	60 szt.	05907626709315	2020-03-01	2 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	38,73	40,67	46,23	27,50	jw.	30%
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Suvaridio Plus, tabl., 20 + 10 mg	30 szt.	05907626708509	2020-03-01	2 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	19,36	20,33	23,87	13,75	jw.	30%
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Suvaridio Plus, tabl., 20 + 10 mg	60 szt.	05907626709322	2020-03-01	2 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	38,73	40,67	46,23	27,50	jw.	30%
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Suvaridio Plus, tabl., 5 + 10 mg	30 szt.	05907626708486	2020-03-01	2 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	19,36	20,33	23,87	13,75	jw.	30%
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Suvaridio Plus, tabl., 5 + 10 mg	60 szt.	05907626709308	2020-03-01	2 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	38,73	40,67	46,23	27,50	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ezetimibum	Esetin, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909991388669	2019-05-01	3 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	21,22	22,28	25,82	13,75	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej	30%
Ezetimibum	Etibax, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991402303	2020-03-01	3 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	9,02	9,47	12,83	12,83	jw.	30%

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ezetimibum	Etibax, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991402310	2020-03-01	3 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	28,99	30,44	37,54	37,54	jw.	30%
Ezetimibum	Ezehron, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991347161	2021-07-01	3 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	15,57	16,35	19,71	12,83	jw.	30%
Ezetimibum	Ezen, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991096229	2021-07-01	3 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	15,55	16,33	19,69	12,83	jw.	30%
Ezetimibum	Ezetimibe Genoptim, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991414450	2021-05-01	3 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	9,01	9,46	12,82	12,82	jw.	30%
Ezetimibum	Ezoleta, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991311407	2021-07-01	3 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	9,72	10,21	13,75	13,75	jw.	30%
Ezetimibum	Ezolip, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991304416	2021-09-01	3 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	22,03	23,13	26,67	13,75	jw.	30%
Ezetimibum	Lipegis, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909990996902	2019-07-01	3 lata	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	21,60	22,68	26,22	13,75	jw.	30%

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

Poniżej (Tab. 36) przedstawiono szczegółowe dane dotyczące technologii opcjonalnych. Dane dotyczące analizowanych technologii opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.^{118,119}

Tab. 36. Charakterystyka komparatorów.

Nazwa międzynarodowa	Alirokumab	Ewolokumab
Nazwa handlowa	Praluent	Repatha
Postać i dawka – opakowanie	<ul style="list-style-type: none"> • Praluent 75 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu • Praluent 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu • Praluent 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • Praluent 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 	<ul style="list-style-type: none"> • Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce • Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym • Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Grupa farmakoterapeutyczna	Środki modyfikujące stężenie lipidów, inne środki modyfikujące stężenie lipidów.	
Kod ATC	C10AX14	C10AX13
Wskazania	<p>Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana u dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:</p> <p>– w skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi, u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia LDL-C po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, lub</p> <p>– w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.</p>	<p>Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:</p> <p>– w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo</p> <p>– w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.</p> <p>Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii</p>

¹¹⁸ Praluent. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

¹¹⁹ Repatha. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

	<p>Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego u dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny, z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów lub bez nich - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub dla których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. 	<p>w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.</p> <p>Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny 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.
<p>Dawkowanie</p>	<p>Dawka początkowa to zazwyczaj 75 mg co 2 tygodnie.</p> <p>U pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C (>60%), leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie.</p> <p>Dawkę można dostosowywać indywidualnie, w zależności od profilu pacjenta.</p>	<p>Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana u dorosłych 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.</p> <p>Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat dawka początkowa to 420 mg raz w miesiącu; po 12 tygodniach leczenia, częstość dawkowania może być stopniowo zwiększana do 420 mg raz na 2 tygodnie, jeśli nie została uzyskana odpowiedź istotna klinicznie. U pacjentów, u których wykonywana jest afereza, można rozpocząć leczenie dawką 420 mg podawaną raz na dwa tygodnie w taki sposób, aby schemat dawkowania dopasować do harmonogramu zabiegów aferezy.</p> <p>Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego u dorosłych 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.</p>

Droga podania	Podanie podskórne.	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Alirokumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z proproteinową konwertazą subtylizyny/keksyny typu 9.	Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9.

Źródło: ChPL Leków

4.3.1 Alirokumab

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana

Produkt leczniczy Praluent jest wskazany do stosowania u dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi, u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, lub
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego

Produkt leczniczy Praluent jest wskazany do stosowania u dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:

- w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny, z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów lub bez nich
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub dla których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem stosowania alirokumabu należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszanej dyslipidemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy). Dawka początkowa alirokumabu to zazwyczaj 75 mg podawane podskórnie co 2 tygodnie. U pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C (>60%), leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie, lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie), podawanych podskórnie.

Dawkę alirokumabu można dostosowywać indywidualnie, w zależności od profilu pacjenta, np. początkowego stężenia LDL-C, celu leczenia i reakcji na leczenie.

Stężenia lipidów można zbadać po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub dostosowania dawki i wówczas można odpowiednio skorygować (zwiększyć lub zmniejszyć) dawkę produktu leczniczego. Jeśli konieczna jest dodatkowa redukcja stężenia LDL-C u pacjentów przyjmujących dawkę 75 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie), możliwe jest dostosowanie dawki do maksymalnie 150 mg co 2 tygodnie. W razie pominięcia dawki pacjent powinien wykonać wstrzyknięcie, gdy tylko będzie to możliwe, a następnie wznowić leczenie zgodnie z ustalonym pierwotnie schematem dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Są dostępne jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Masa ciała

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w zależności od masy ciała.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Praluent u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Alirokumab wstrzykuje się podskórnie w udo, brzuch lub ramię.

Każdy wstrzykiwacz i każda ampułko-strzykawka są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Dawkę 300 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach po 150 mg, wykonanych kolejno w dwa różne miejsca wstrzyknięcia. Zaleca się każdorazową zmianę miejsca wstrzyknięcia. Alirokumabu nie należy wstrzykiwać w okolice zajęte przez aktywne choroby lub urazy skóry, takie jak oparzenia słoneczne, wysypki skórne, zapalenia lub zakażenia skórne. Alirokumabu nie należy wstrzykiwać w to samo miejsce razem z innymi produktami leczniczymi do wstrzykiwań.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Roztwór przed użyciem należy odłożyć, aby ogrzał się do temperatury pokojowej.

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10AX14

Alirokumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z proproteinową konwertazą subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin type 9*, PCSK9). PCSK9 wiąże się z receptorami lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów, co stymuluje degradację receptorów LDLR w wątrobie. Receptor LDLR jest podstawowym receptorem usuwającym krążący LDL-C, w związku z czym zmniejszenie liczby receptorów LDLR przez PCSK9 prowadzi do zwiększenia stężenia LDL-C we krwi. Alirokumab poprzez zahamowanie wiązania się PCSK9 z receptorami LDLR, powoduje zwiększenie liczby dostępnych receptorów LDLR usuwających LDL, przez co zmniejsza stężenie LDL-C. Receptory LDLR wiążą również bogate w triglicerydy lipoproteiny resztkowe VLDL i lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL). W konsekwencji leczenie alirokumabem może prowadzić do zmniejszenia stężenia tych resztkowych lipoprotein, co wykazano na podstawie zmniejszania przez alirokumab stężenia apolipoproteiny B (Apo B), cholesterolu frakcji lipoprotein nie-dużej gęstości (nie-HDL-C) i triglicerydów (TG). Alirokumab prowadzi również do zmniejszenia stężenia lipoproteiny (a) [Lp(a)], która jest formą LDL związaną z apolipoproteina (a). Wykazano jednak, że receptory LDLR wykazują małe powinowactwo do Lp(a), w związku z czym dokładny mechanizm zmniejszania stężenia Lp(a) przez alirokumab nie został w pełni wyjaśniony.

W badaniach genetycznych z udziałem ludzi zidentyfikowano odmiany PCSK9 powstałe w wyniku mutacji powodujących albo osłabienie (ang. *loss of function*), albo nasilenie intensywności jego działania (ang. *gain of function*). Osoby z mutacją typu osłabienie intensywności w pojedynczym allelu genu PCSK9 mają mniejsze wartości stężenia LDL-C, co jest powiązane z istotnie mniejszą częstością występowania zdarzeń choroby wieńcowej. Opisano jedynie kilka osób z mutacjami typu osłabienie intensywności PCSK 9 w obu allelach, u których stwierdzono bardzo małe wartości stężenia LDL-C, ze stężeniem HDL-C i TG w granicach normy. Z drugiej strony, mutacje typu nasilenie intensywności genu PCSK9 zidentyfikowano u pacjentów ze zwiększonymi wartościami stężenia LDL-C i z rozpoznaniem klinicznym rodzinnej hipercholesterolemii. W wieloosrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo 14-tygodniowym badaniu, 13 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, heFH) spowodowaną mutacjami typu nasilenie intensywności genu PCSK9 przydzielono losowo do grupy otrzymującej alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie lub do grupy otrzymującej placebo. Średnie wyjściowe stężenie LDL-C wynosiło 151,5 mg/dl (3,90 mmol/l). Po 2 tygodniach średnie zmniejszenie stężenia LDL-C w stosunku do stanu wyjściowego wynosiło 62,5% w grupie pacjentów leczonych alirokumabem w porównaniu z 8,8% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Po 8 tygodniach średnie zmniejszenie stężenia LDL-C w stosunku do stanu wyjściowego, u wszystkich pacjentów leczonych alirokumabem wynosiło 72,4%.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.1.5 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie w przypadku przedawkowania alirokumabu. W razie przedawkowania, pacjenta należy leczyć objawowo i w razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające.

4.3.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi przy stosowaniu zalecanych dawek, są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (6,1%), objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych (2,0%) oraz świąd (1,1%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u pacjentów stosujących alirokumab były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Profil bezpieczeństwa w badaniu ODYSSEY OUTCOMES był zgodny z ogólnym profilem bezpieczeństwa opisanym w kontrolowanych badaniach klinicznych 3 fazy. Nie obserwowano różnicy dotyczącej profilu bezpieczeństwa pomiędzy dwiema dawkami (75 mg i 150 mg) stosowanymi w badaniach 3 fazy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane były opisywane u pacjentów leczonych alirokumabem w analizie zbiorczej kontrolowanych badań klinicznych i (lub) podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu. Częstości dla wszystkich działań niepożądanych zidentyfikowanych na podstawie badań klinicznych, obliczono w oparciu o ich występowanie w połączonych danych z badań klinicznych fazy 3.

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu nie może zostać ustalona, ponieważ pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych. W związku z tym częstość tych działań niepożądanych jest kwalifikowana jako "nieznana".

Tab. 37. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych alirokumabu - ChPL Praluent.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Rzadko
	Alergiczne zapalenie naczyń	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych	Często
Zmiany skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Często

	Pokrzywka	Rzadko
	Wyprysk pienneżkowaty	Rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Choroba grypopodobna	Nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i (lub) tkliwość były opisywane u 6,1% pacjentów leczonych alirokumabem w porównaniu z 4,1% w grupie kontrolnej (otrzymującej wstrzyknięcia placebo). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia miało charakter przemijający i łagodne nasilenie. Częstość przerywania leczenia z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia była porównywalna pomiędzy dwiema grupami (0,2% w grupie otrzymującej alirokumab w porównaniu z 0,3% w grupie kontrolnej).

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne były opisywane częściej w grupie otrzymującej alirokumab (8,1% pacjentów) niż w grupie kontrolnej (7,0% pacjentów), głównie ze względu na różnicę w częstości występowania świądu. Obserwowane przypadki świądu miały na ogół charakter łagodny i przemijający. Dodatkowo w kontrolowanych badaniach klinicznych opisywano występowanie rzadkich i niekiedy ciężkich reakcji alergicznych, takich jak nadwrażliwość, wyprysk pienneżkowaty, pokrzywka i alergiczne zapalenie naczyń.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Chociaż nie obserwowano wpływu alirokumabu na bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, dane dotyczące tej grupy wiekowej są ograniczone. W kontrolowanych badaniach klinicznych 3 fazy, dotyczących hipercholesterolemii pierwotnej i dyslipidemii mieszanej, 1158 (34,7%) pacjentów otrzymujących alirokumab było w wieku ≥ 65 lat, a 241 (7,2%) pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. W kontrolowanym badaniu oceniającym wpływ na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych, 2505 (26,5%) pacjentów otrzymujących alirokumab było w wieku ≥ 65 lat, a 493 (5,2%) pacjentów otrzymujących alirokumab było w wieku ≥ 75 lat. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności wraz ze wzrastającym wiekiem.

Badanie schematu dawkowania co 4 tygodnie

Profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych w ramach schematu dawkowania 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie) był podobny do profilu bezpieczeństwa opisanego w programie badań klinicznych z zastosowaniem schematu dawkowania co 2 tygodnie, z wyjątkiem wyższego wskaźnika występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia odnotowano z częstością 16,6% w grupie badanej przyjmującej dawkę 300 mg co 4 tygodnie i 7,9% w grupie placebo. Pacjenci w grupie badanej przyjmującej dawkę 300 mg alirokumabu co 4 tygodnie otrzymywali naprzemiennie wstrzyknięcia z placebo w celu utrzymania zaślepienia w zakresie częstości wstrzyknięć. Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang.

Injection Site Reactions, ISRs) wynosiła 11,8%, z wyłączeniem ISRs, które wystąpiły po wstrzyknięciach placebo. Częstość przerwania terapii z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia wyniosła 0,7% w grupie badanej przyjmującej dawkę 300 mg co 4 tygodnie i 0% w grupie placebo.

Wartości stężenia LDL-C <25 mg/dl (<0,65 mmol/l)

Nie było możliwe skorygowanie podstawowego leczenia hipolipemizującego we wszystkich badaniach klinicznych w oparciu o projekt badania. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wartości LDL-C <25 mg/dl (<0,65 mmol/l), zależał zarówno od wyjściowego stężenia LDL-C jak i od dawki alirokumabu. W analizie zbiorczej kontrolowanych badań z zastosowaniem dawki początkowej 75 mg co 2 tygodnie (Q2W), w których dawkę zwiększano do 150 mg co 2 tygodnie w przypadku, gdy LDL-C pacjenta nie wynosiło <70 mg/dl lub <100 mg/dl (1,81 mmol/l lub 2,59 mmol/l), 29,3% pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C <100 mg/dl i 5,0% pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C ≥100 mg/dl leczonych alirokumabem miało dwie kolejne wartości stężenia LDL-C <25mg/dl (<0,65 mmol/l). W badaniu ODYSSEY OUTCOMES, w którym początkowa dawka alirokumabu wynosiła 75 mg co 2 tygodnie, a następnie dawkę zwiększano do 150 mg co 2 tygodnie w przypadku, gdy LDL-C pacjenta nie wynosiło <50 mg/dl (1,29 mmol/l), 54,8% pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C <100 mg/dl i 24,2% pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C ≥100 mg/dl leczonych alirokumabem miało dwie kolejne wartości stężenia LDL-C <25 mg/dl (<0,65 mmol/l). Chociaż w badaniach nad alirokumabem nie zidentyfikowano niepożądanych następstw bardzo niskiego stężenia LDL-C, długoterminowe skutki bardzo niskich stężeń LDL-C nie są znane. Zarówno w opublikowanych badaniach genetycznych, jak i badaniach klinicznych i obserwacyjnych oceniających terapie zmniejszające stężenie lipidów, zwiększone ryzyko wystąpienia nowych przypadków cukrzycy było związane z niższymi stężeniami LDL-C.

Immunogenność/przeciwciała przeciwekowe (ang. Anti-drug-antibodies, ADA)

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES, u 5,5% pacjentów przyjmujących dawkę 75 mg i (lub) 150 mg alirokumabu co 2 tygodnie (Q2W) wykryto przeciwciała przeciwekowe (ADA) po rozpoczęciu leczenia w porównaniu z 1,6% pacjentów otrzymujących placebo, u większości z tych pacjentów była to reakcja przemijająca. Trwale ADA reakcje zaobserwowano u 0,7% pacjentów leczonych alirokumabem oraz 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (ang. *neutralising antibody*, NAb) zaobserwowano u 0,5% pacjentów leczonych alirokumabem i u <0,1% pacjentów otrzymujących placebo. Przeciwciała przeciwekowe, w tym NAb, miały niskie miano co nie wydaje się mieć znaczącego klinicznie wpływu na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania alirokumabu, z wyjątkiem większej częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów z wykrytymi ADA w trakcie leczenia, w porównaniu z pacjentami, u których nie stwierdzono ADA (7,5% wobec 3,6%). Długoterminowe skutki kontynuowania leczenia alirokumabem w obecności ADA są nieznanne. W analizie zbiorczej dziesięciu badań kontrolowanych placebo i z aktywną grupą kontrolną, dotyczących pacjentów leczonych alirokumabem w dawce 75 mg i (lub) 150 mg Q2W jak i w oddzielnym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów leczonych alirokumabem w dawce 75 mg Q2W lub 300 mg co 4 tygodnie (w tym niektórzy pacjenci z dostosowaniem dawki do 150 mg Q2W), częstość wykrywania obecności ADA i NAb była podobna do wyników badania ODYSSEY OUTCOMES opisanych powyżej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.3.1.7 Kompetencje personelu

Po przeszkoleniu z prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego, pacjent może wstrzykiwać produkt leczniczy Praluent samodzielnie lub produkt ten może być podawany przez opiekuna.

4.3.2 Ewolokumab

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana

Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią 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 i młodzieży w wieku co najmniej 12 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 statyny 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.

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Przed rozpoczęciem stosowania ewolokumabu należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszanej dyslipidemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy).

Dawkowanie

Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana u dorosłych

Zalecana dawka ewolokumabu to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.

Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat

Zalecana dawka początkowa produktu Repatha to 420 mg raz w miesiącu. Po 12 tygodniach leczenia, częstość dawkowania może być stopniowo zwiększana do 420 mg raz na 2 tygodnie, jeśli nie została uzyskana odpowiedź istotna klinicznie. U pacjentów, u których wykonywana jest afereza, można rozpocząć leczenie dawką 420 mg podawaną raz na dwa tygodnie w taki sposób, aby schemat dawkowania dopasować do harmonogramu zabiegów aferezy.

Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego u dorosłych

Zalecana dawka ewolokumabu to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Repatha u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii. Dane nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Repatha u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Ewolokumab przeznaczony jest do podawania we wstrzyknięciach podskórnych w powłoki jamy brzusznej, w udo lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać sekwencyjnie. Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa,

zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Ewolokumabu nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Dawkę 140 mg należy podać za pomocą jednej ampułko-strzykawki. Dawkę 420 mg należy podawać wstrzykując produkt kolejno z trzech ampułko-strzykawek w ciągu 30 minut.

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

Dawkę 140 mg należy podać za pomocą pojedynczego wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego. Dawkę 420 mg należy podawać wstrzykując produkt kolejno z trzech wstrzykiwaczy w ciągu 30 minut.

Repatha 420 mg, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Dawkę 420 mg należy podawać wstrzykując lek z jednego wkładu za pomocą automatycznego mini-dozownika.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: środki modyfikujące stężenie lipidów, inne środki modyfikujące stężenie lipidów. Kod ATC: C10AX13

Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób 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.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.2.5 Przedawkowanie

W badaniach na zwierzętach nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, gdy ekspozycja osiągnęła wartość do 300-krotnie większą niż ekspozycja pacjentów otrzymujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu. Nie ma swoistego leczenia po przedawkowaniu ewolokumabu. W przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i, w razie konieczności, wdrożyć postępowanie podtrzymujące.

4.3.2.6 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną i ze zgłoszeń spontanicznych wymieniono w tabeli 1 poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: 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 ($< 1/10\ 000$).

Tab. 38. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych ewolokumabu - ChPL Repatha.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	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 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
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Objawy grypopodobne	Niezbyt często

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.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie związane ze stosowaniem ewolokumabu u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Do badań klinicznych włączono czternastu pacjentów w wieku ≥ 12 do < 18 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Nie wykazano różnic w ocenie bezpieczeństwa u młodzieży i dorosłych pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ewolokumabu u dzieci i młodzieży z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4.3.2.7 Kompetencje personelu

Produkt Repatha jest przeznaczony do samodzielnego wstrzykiwania przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu. Ewolokumab może być również podawany przez osobę odpowiednio przeszkoloną w zakresie techniki wstrzykiwania produktu. Do jednorazowego wykorzystania.

4.3.3 Standardowa terapia

4.3.3.1 Atorwastatyna

Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Atrox¹²⁰.

4.3.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

Hipercholesterolemia

Atrox stosowany jest jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL-cholesterolu, apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych:

- z hipercholesterolemią pierwotną (typ IIa wg klasyfikacji Fredricksona);
- z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadająca typom IIa i IIb wg klasyfikacji Fredricksona);
- z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną; gdy niefarmakologiczne metody leczenia (leczenie dietą, ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) nie są wystarczająco skuteczne.

Atorwastatyna jest również wskazana do stosowania u dorosłych z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej, jako leczenie wspomagające inne leczenie hipolipemizujące

¹²⁰ Atrox. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

(np. aferezę cholesterolu-LDL) lub w przypadkach, w których te metody terapeutyczne nie są dostępne.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów dorosłych, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.

Zalecenia ogólne: Przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną, należy wykluczyć wtórne przyczyny hipercholesterolemii (np. źle kontrolowana cukrzyca, niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, dysproteinemia, zmiany polekowe, alkoholizm).

4.3.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Atox pacjent powinien zastosować odpowiednią dietę obniżającą stężenie cholesterolu. Dieta powinna być kontynuowana także w trakcie podawania produktu Atox.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od celu leczenia, stężenia cholesterolu-LDL przed rozpoczęciem leczenia i reakcji pacjenta na leczenie.

Zalecana dawka początkowa to 10 mg atorwastatyny raz na dobę. Dawka atorwastatyny powinna być dostosowana w zależności od stężenia frakcji LDL-cholesterolu, skuteczności terapii oraz odpowiedzi pacjenta na lek. Modyfikacji dawki można dokonywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych. Dawka maksymalna to 80 mg atorwastatyny raz na dobę. W przypadku pacjentów stosujących równocześnie leki mogące zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg atorwastatyny na dobę. W tej grupie pacjentów należy rozważyć zastosowanie maksymalnej dawki dobowej mniejszej niż 80 mg atorwastatyny. W niektórych sytuacjach konieczne może być zmniejszenie dawki lub gdy nie jest to możliwe - czasowe przerwanie stosowania leku. Dawkę dobową atorwastatyny podaje się jednorazowo o dowolnej porze dnia, jednak zawsze o tej samej godzinie, niezależnie od posiłków.

Hipercholesterolemia pierwotna i hiperlipidemia mieszana

U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg atorwastatyny raz na dobę. Dawka dobową może wynosić od 10 mg do 80 mg. Skuteczność obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną reakcję osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dawka początkowa wynosi 10 mg atorwastatyny raz na dobę i w razie potrzeby może być zwiększana nie częściej niż co 4 tygodnie do 40 mg atorwastatyny na dobę. Następnie w razie braku skuteczności, można zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg atorwastatyny na dobę lub stosować dawkę 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekiem wiążącym kwasy żółciowe (np. kolestypolem).

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dostępne są jedynie ograniczone dane. Dawka atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej wynosi od 10 mg do 80 mg na dobę. Atorwastatynę

należy stosować u tych pacjentów jako leczenie wspomagające inne sposoby terapii hipolipemizującej (np. aferezę cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy takie sposoby postępowania są niedostępne.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniach nad prewencją pierwotną dawka podawanej atorwastatyny wynosiła 10 mg na dobę. Aby uzyskać stężenie LDL-C, odpowiadające aktualnym wytycznym konieczne może być stosowanie większych dawek atorwastatyny.

Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie atorwastatyny w osoczu ani na jej skuteczność, zatem nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Dawkowanie u osób z zaburzeniami czynności wątroby

Atorwastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z czynną chorobą wątroby stosowanie atorwastatyny jest przeciwwskazane.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność zalecanych dawek u osób powyżej 70 lat są podobne do występujących w populacji ogólnej. Nie ma konieczności zmiany dawkowania.

4.3.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA kod ATC: C10AA05

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA -enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu, katalizującego przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie triglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL). Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów nasilając w ten sposób wychwyty i katabolizm LDL. Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna prowadzi do nasilonego i utrzymującego się wzrostu aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi. W badaniu nad zależnością odpowiedzi od wielkości dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie całkowitego cholesterolu (30-46%), LDL-C (41-61%), apolipoproteiny B (34-50%) i triglicerydów (14-33%). Powoduje też różnie nasilone zwiększenie stężenia HDL-C i apolipoproteiny A1. Wyniki te potwierdzają się w przypadku pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz hiperlipidemiami mieszanymi, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną. Udowodniono, że obniżenie stężenia całkowitego

cholesterolu, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

4.3.3.1.4 Przeciwwskazania

Atrox jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy przekraczającą trzykrotnie górną granicę normy;
- w ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

4.3.3.1.5 Przedawkowanie

Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania atorwastatyny. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność kinazy kreatynowej (CK). Hemodializa nie zwiększy w znaczącym stopniu klirensu atorwastatyny, gdyż lek wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza.

4.3.3.1.6 Działania niepożądane

W bazie danych kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących atorwastatyny spośród 16066 pacjentów leczonych przez średnio 53 tygodnie (8755 atorwastatyna vs. 7311 placebo), 5,2% pacjentów w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 4,0% w grupie otrzymującej placebo przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. W oparciu o dane z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych produktu Atrox.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą:

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);
- bardzo rzadko ($\leq 1/10000$).

Tab. 39. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych atorwastatyny - ChPL Atrox.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne	często
	anafilaksja	bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperglikemia	często
	hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, anoreksja	niezbyt często

Zaburzenia psychiczne	koszmary senne, bezsenność	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	często
	zawroty głowy, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, amnezja	niezbyt często
	neuropatia obwodowa	rzadko
Zaburzenia oka	nieostre widzenie	niezbyt często
	zaburzenia widzenia	rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	szumy uszne	niezbyt często
	utrata słuchu	bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa	często
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka	często
	wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zapalenie trzustki	niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby	niezbyt często
	cholestaza	rzadko
	niewydolność wątroby	bardzo rzadko
Zmiany skórne i tkanki podskórnej	pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie	niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka	rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców	często
	ból szyi, zmęczenie mięśni	niezbyt często
	miopatia, zapalenie mięśni, rhabdomyoliza, problemy dotyczące ścięgien czasami powiklane zerwaniem ścięgna	rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ginekomasia	bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	złe samopoczucie, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka	niezbyt często
Badania diagnostyczne	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi	często
	obecność białych krwinek w moczu	niezbyt często

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA w trakcie stosowania produktu Atox obserwowano podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były przeważnie miernie nasilone, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotne klinicznie (>3 razy GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących produkt Atox. Było ono zależne od wielkości dawki leku i odwracalne u wszystkich pacjentów. Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (> 3 razy GGN) zanotowano u 2,5% pacjentów przyjmujących produkt Atox. Wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK (> 10 razy GGN) wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących produkt Atox.

4.3.3.1.7 Kompetencje personelu

Brak wymaganych kompetencji.

4.3.3.2 Rozuwastatyna

Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego preparatu Zaranta, stanowiącego podstawę limitu.¹²¹

4.3.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Leczenie hipercholesterolemii

Pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.

Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, jako dodatek do działań mających na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka.

4.3.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia pacjent powinien stosować dietę mającą na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu.

Dawkowanie

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie.

Leczenie hipercholesterolemii

Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak również u leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W trakcie ustalania dawki początkowej u każdego pacjenta należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu, czynniki ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli jest to konieczne, po 4 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć. Z powodu zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych po podaniu dawki 40 mg w porównaniu ze stosowaniem mniejszych dawek, ostateczne zwiększenie dawki do 30 mg lub do maksymalnej dawki 40 mg można rozważyć jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (szczególnie pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie uzyskano spodziewanego celu terapii po zastosowaniu dawki 20 mg oraz którym zapewniona zostanie rutynowa kontrola.

¹²¹ Zaranta. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Zaleca się, aby rozpoczynanie leczenia dawką 30 lub 40 mg było prowadzone pod kontrolą specjalisty.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

W badaniach nad zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowano dawkę 20 mg na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka początkowa u pacjentów starszych niż 70 lat wynosi 5 mg. Nie jest konieczne dodatkowe dostosowanie dawki ze względu na wiek.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) wynosi 5 mg. Stosowanie dawek wynoszących 30 i 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego Zaranta w każdej dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę u pacjentów z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Child-Pugh. Jednakże u pacjentów z 8 lub 9 punktami w skali Child-Pugh obserwowano zwiększenie ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę. U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh. Stosowanie produktu leczniczego Zaranta jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby.

Pacjenci różnych ras

U pacjentów pochodzących z Azji stwierdzano zwiększoną ekspozycję ustrojową na rozuwastatynę. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg. Stosowanie dawek wynoszących 30 i 40 mg jest przeciwwskazane u tych pacjentów.

Polimorfizm genetyczny

Znane są konkretne typy polimorfizmu genetycznego, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. U pacjentów, u których występuje tego typu polimorfizm, zalecane jest stosowanie mniejszej dawki dobowej rozuwastatyny.

Czynniki predysponujące do miopatii

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii wynosi 5 mg. Stosowanie dawek wynoszących 30 i 40 mg jest przeciwwskazane u niektórych pacjentów z tej grupy.

Leczenie współistniejące

Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy rozuwastatyna jest podawana równocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie

rozuwastatyny w osoczu z powodu interakcji z tymi białkami transportującymi (np. z cyklosporyną oraz niektórymi inhibitorami proteaz, w tym połączeniami rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem). Gdy jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, a jeżeli stosowanie tych leków jest konieczne, należy rozważyć czasowe odstawienie rozuwastatyny. W sytuacjach, gdy stosowanie tych produktów leczniczych równocześnie z rozuwastatyną jest niemożliwe do uniknięcia, należy uważnie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia skojarzonego oraz z dostosowania dawki rozuwastatyny.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Zaranta może być stosowany o każdej porze dnia, z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA kod ATC: C10A A07

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewaionianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

14Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości LDL i VLDL.

4.3.3.2.4 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Zaranta jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na rozuwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem aktywności jednej z nich powyżej górnej granicy normy (GGN);
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min);
- u pacjentów z miopatią;
- u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną
- u pacjentek w ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Stosowanie produktu leczniczego w dawkach wynoszących 30 i 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii i (lub) rabdomiolizy. Należą do nich:

- umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min),
- niedoczynność tarczycy,

- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny,
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia substancji czynnej w osoczu,
- pochodzenie z Azji,
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

4.3.3.2.5 Przedawkowanie

Nie ma ustalonego sposobu postępowania w razie przedawkowania. W razie przedawkowania należy stosować leczenie objawowe i jeśli jest to konieczne zastosować leczenie podtrzymujące. Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej. Wydaje się, że hemodializa nie ma zastosowania w leczeniu przedawkowania.

4.3.3.2.6 Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem rozuwastatyny są najczęściej łagodne i przemijające. Mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną, biorących udział w kontrolowanych badaniach klinicznych, musiało zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Tabela działań niepożądanych Na podstawie danych z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, profil działań niepożądanych rozuwastatyny przedstawiono w poniższej tabeli. Wymienione działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych). Tabela 2. Działania niepożądane na podstawie danych z badań klinicznych oraz uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Tab. 40. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych rozuwastatyny - ChPL Zaranta.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Trombocytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy		
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca				
Zaburzenia psychiczne					Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy			Polineuropatia, utrata pamięci	Neuropatia obwodowa, zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne)

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, nudności, bóle brzucha		Zapalenie trzustki		Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Żółtaczką, zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka, pokrzywka			Zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni		Miopatia (w tym zapalenie mięśni) i rabdomioliza	Ból stawów	Immuno zależna miopatia martwicza, zaburzenia ścięgien, w niektórych przypadkach powikłane zerwaniem ścięgna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Hematuria	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia				Obrzęk

4.3.3.2.7 Kompetencje personelu

Brak wymaganych kompetencji.

4.3.3.3 Rozuwastatyna + ezetymib

Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Coroswera.¹²²

4.3.3.3.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Coroswera jest wskazany, jako uzupełnienie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała), w leczeniu substytucyjnym u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (z heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

¹²² Coroswera. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

4.3.3.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien stosować standardową dietę niskocholesterolową, którą należy kontynuować podczas leczenia.

Zalecana dawka produktu leczniczego Coroswera, to jedna tabletkę na dobę. Produkt leczniczy Coroswera może być przyjmowany o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Coroswera, pacjenci powinni być skutecznie leczeni za pomocą stałych dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych jednocześnie. Dawkę produktu leczniczego Coroswera, należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii.

Produkt Coroswera nie jest wskazany w leczeniu początkowym. Włączanie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych leków i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na produkt złożony o właściwej mocy.

Jednoczesne stosowanie z sekwestrantami kwasu żółciowego

Produkt leczniczy Coroswera należy stosować co najmniej 2 godziny przed lub niekrócej niż 4 godziny po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów >70 lat zaleca się rozuwastatynę w dawce początkowej 5 mg. Nie ma konieczności dodatkowego dostosowywania dawki w zależności od wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) zalecana początkowa dawka rozuwastatyny wynosi 5 mg. Dawka 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazana u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek stosowanie produktu leczniczego Coroswera w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (od 5 do 6 punktów w skali Childa-Pugha) nie jest konieczne. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Coroswera u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (od 7 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) lub ciężką (powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugha). Stosowanie produktu Coroswera u pacjentów z aktywną chorobą wątroby jest przeciwwskazane.

Rasa

U Azjatów obserwowano zwiększoną układową ekspozycję na rozuwastatynę. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego zalecaną początkową dawką rozuwastatyny jest 5 mg. Dawka 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazana u tych pacjentów.

Polimorfizmy genetyczne

Znane są specyficzne rodzaje polimorfizmów genetycznych, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. U pacjentów, o których wiadomo, że mają takie specyficzne rodzaje polimorfizmów, zaleca się mniejszą dawkę dobową rozuwastatyny.

Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii

Zalecana początkowa dawka rozuwastatyny u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii wynosi 5 mg. Dawka 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazana u niektórych pacjentów z tej grupy.

Jednocześnie stosowana terapia

Rozuwastatyna jest substratem różnych białek transportowych (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy rozuwastatyna jest podawana jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać jej stężenie w osoczu w wyniku interakcji z tymi białkami transportującymi (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy, w tym połączenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem). Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych, a w razie konieczności czasowo przerwać leczenie rozuwastatyną. W sytuacjach, gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych i rozuwastatyny, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z jednoczesnego leczenia i modyfikację dawkowania rozuwastatyny.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Coroswera u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Coroswera u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów; inhibitory reduktazy HMG-CoA w połączeniach z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów; kod ATC: C10BA06.

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu. Rozuwastatyna zwiększa liczbę wątrobowych receptorów LDL na powierzchni komórki, nasilając w ten

sposób wychwyt i katabolizm LDL oraz hamuje wątrobową syntezę VLDL, zmniejszając tym samym całkowitą ilość VLDL i LDL.

Ezetymib

Ezetymib należy do nowej klasy leków, które zmniejszają stężenia lipidów i wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pokrewnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetymib jest aktywny po podaniu doustnym, a jego mechanizm działania różni się od mechanizmu działania innych klas leków zmniejszających stężenia cholesterolu (np. statyn, leków wiążących kwasy żółciowe [żywice], pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli roślinnych). Molekularnym punktem uchwytu dla działania ezetymibu jest transporter steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), odpowiedzialne za wychwyt cholesterolu i fitosteroli w jelitach. Ezetymib wiąże się z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, prowadząc do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego z jelita do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, a oba mechanizmy zapewniają uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W trwającym 2 tygodnie badaniu klinicznym u 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu w jelicie o 54% w porównaniu z placebo.

4.3.3.3.4 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Coroswera jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym u pacjentów z niewyjaśnionym trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem ponad górną granicę normy (GGN) aktywności którejkolwiek z aminotransferaz w surowicy;
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min);
- u pacjentów z miopatią;
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę;
- w czasie ciąży i karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Produkt leczniczy Coroswera o mocy 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazany u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii lub rabdomiolizy. Czynniki te obejmują:

- umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min),
- niedoczynność tarczycy,
- dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym,
- działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem,

- nadużywanie alkoholu-sytuacje, w których może wystąpić zwiększenie stężenia leku w osoczu,
- pacjenci pochodzenia azjatyckiego,
- jednoczesne stosowanie fibratów.

4.3.3.3.5 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Rozuwastatyna

Należy monitorować czynność wątroby i aktywności CK. Hemodializa nie jest w tym przypadku skutecznym sposobem leczenia.

Ezetymib

W badaniach klinicznych wykazano, że ezetymib podawany w dawce 50 mg/dobę 15 zdrowym osobom przez okres do 14 dni lub w dawce 40 mg/dobę 18 pacjentom z pierwotną hipercholesterolemią przez okres do 56 dni był zasadniczo dobrze tolerowany. U zwierząt nie obserwowano toksyczności po zastosowaniu ezetymibu w pojedynczych dawkach doustnych wynoszących 5000 mg/kg mc. u szczurów i myszy oraz 3000 mg/kg mc. u psów. Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania ezetymibu. Większość z nich nie wiązała się z wystąpieniem działań niepożądanych, a działania niepożądane, które zgłoszono, nie były ciężkie.

4.3.3.3.6 Działania niepożądane

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania rozuwastatyny są na ogół łagodne i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych mniej niż 4% pacjentów otrzymujących rozuwastatynę przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych.

Profil działań niepożądanych rozuwastatyny jest oparty na danych uzyskanych w badaniach klinicznych oraz szerokiego doświadczenia zdobytego po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane ezetymibu obserwowano z większą częstością u pacjentów leczonych ezetymibem w monoterapii (N=2396) niż w grupie placebo (N=1159) lub u pacjentów jednocześnie przyjmujących ezetymib i statynę (N=11308) w porównaniu do pacjentów stosujących statynę w monoterapii (N=9361). Po wprowadzeniu produktu do obrotu działania niepożądane dotyczące ezetymibu zgłaszano u pacjentów stosujących ezetymib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tab. 41. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych rozuwastatyny - ChPL Coroswera.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Rozuwastatyna	Ezetymib
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Matopłytkowość	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości w tym obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	-
	Reakcje nadwrażliwości w tym wysypka, pokrzywka i wstrząs anafilaktyczny	-	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca	Często	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	-	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często	Często
	Zawroty głowy	Często	Częstość nieznana
	Polineuropatia	Bardzo rzadko	-
	Utrata pamięci	Bardzo rzadko	-
	Neuropatia obwodowa	Częstość nieznana	-
	Zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne)	Częstość nieznana	-
	Parestezje	-	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Częstość nieznana	Niezbyt często
	Duszność	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie	Często	Częstość nieznana
	Nudności	Często	Niezbyt często
	Ból brzucha	Często	Często
	Zapalenie trzustki	Rzadko	Niezbyt często
	Biegunka	Częstość nieznana	Często
	Suchość w jamie ustnej	-	Niezbyt często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	-	Niezbyt często
	Wzdęcia z oddawaniem wiatrów	-	Często
	Niestrawność, refluks żołądkowo-przetykowy	-	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Rzadko	-
	Żółtaczką	Bardzo rzadko	-
	Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Kamica żółciowa	-	Częstość nieznana
	Zapalenie pęcherzyka żółciowego	-	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Rozuwastatyna	Ezetymib
	Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana	-
	Rumień wielopostaciowy	-	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni	Często	Często
	Miopatia (w tym zapalenie mięśni)	Rzadko	Częstość nieznana
	Rabdomioliza	Rzadko	Częstość nieznana
	Bóle stawów	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Immuno zależna miopatia martwicza	Częstość nieznana	-
	Zaburzenia ścięgien, niekiedy powikłane zerwaniem	Częstość nieznana	-
	Ból pleców	-	Niezbyt często
	Oslabienie mięśni	-	Niezbyt często
	Ból w kończynie	-	Niezbyt często
	Skurcze mięśni, ból szyi	-	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwimocz	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ástenia	Często	Niezbyt często
	Obrzęk	Częstość nieznana	-
	Obrzęk obwodowy	-	Niezbyt często
	Zmęczenie	-	Często
	Ból w klatce piersiowej, ból	-	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT	-	Często
	Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej (CK) we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	-	Niezbyt często

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz wykrywany testempaskowym, głównie pochodzenia kanalikowego. Zwiększenie ilości białka w moczu (od „brak” lub „śląd” do „+” albo więcej) stwierdzano na pewnym etapie leczenia u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących dawki 10 mg i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. U pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg zwiększenie ilości białka było mniejsze: od „brak” lub „śląd” do „+”. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub samoistnie przemija podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek. U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwimocz, a dane z badań klinicznych wykazały niewielką częstość jego występowania.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, ale szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej. U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK). W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej zwiększy się do wartości $>5 \times \text{GGN}$, leczenie należy przerwać.

Wpływ na wątrobę

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

W przypadku stosowania niektórych statyn opisywano następujące działania niepożądane:

- Zaburzenia seksualne;
- Wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w przypadku długotrwałej terapii.

Częstość zgłaszania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń dotyczących nerek i ciężkich zdarzeń dotyczących wątroby (głównie zwiększona aktywność aminotransferaz) jest większa po podaniu rozuwastatyny w dawce 40 mg.

Wyniki badań laboratoryjnych

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem ezetymibu w monoterapii częstość klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ALAT i (lub) AspAT $\geq 3 \times \text{GGN}$) była podobna dla ezetymibu (0,5%) i placebo (0,3%). W badaniach z zastosowaniem leczenia skojarzonego częstość ta wynosiła 1,3% u pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę oraz 0,4% u pacjentów leczonych samą statyną. Zmiany te były zwykle bezobjawowe, nie wiązały się z zastojem żółci i powracały do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia lub podczas dalszej terapii. W badaniach klinicznych aktywność CK $>10 \times \text{GGN}$ zgłaszano u 4 z 1674 (0,2%) pacjentów otrzymujących sam ezetymib, u 1 z 786 (0,1%) pacjentów otrzymujących placebo, u 1 z 917 (0,1%) pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę oraz u 4 z 929 (0,4%) pacjentów otrzymujących samą statynę. Nie odnotowano częstszego występowania miopatii lub rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących ezetymib w porównaniu z odpowiednim kontrolnym ramieniem badania (placebo lub sama statyna).

4.3.3.3.7 Kompetencje personelu

Brak wymaganych kompetencji.

4.3.3.4 Ezetymib

Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego preparatu Ezoleta, stanowiącego podstawę limitu.¹²³

4.3.3.4.1 Zarejestrowane wskazania

Hipercholesterolemia pierwotna

Produkt leczniczy Ezoleta podawany w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA (statyną) jest wskazany jako leczenie wspomagające wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których nie jest możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów poprzez stosowanie statyny w monoterapii.

Produkt leczniczy Ezoleta w monoterapii jest wskazany jako leczenie wspomagające wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których stosowanie statyny jest niewskazane lub nie jest tolerowane.

Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

Produkt leczniczy Ezoleta podawany dodatkowo u pacjentów wcześniej leczonych statyną lub włączany do leczenia jednocześnie ze statyną jest wskazany w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową (ang. CHD, *Coronary Heart Disease*) i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie (ang. ACS, *Acute Coronary Syndrome*).

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. HoFH)

Produkt leczniczy Ezoleta w skojarzeniu ze statyną jest wskazany jako leczenie wspomagające wraz z dietą u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza LDL).

4.3.3.4.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi, która powinna być kontynuowana w okresie stosowania produktu leczniczego Ezoleta. Zalecana dawka to jedna tabletką 10 mg, raz na dobę.

Produkt leczniczy Ezoleta można przyjmować o dowolnej porze, niezależnie od posiłków.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Ezoleta w skojarzeniu ze statyną należy stosować wskazaną dawkę początkową lub już ustaloną większą dawkę danej statyny. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi stosowania danej statyny.

Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie

W celu dodatkowego zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, ezetymib w dawce 10 mg

¹²³ Ezoleta. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

może być podawany w skojarzeniu ze statyną o udokumentowanych korzyściach sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe

Produkt leczniczy Ezoleta należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub 4 godziny po przyjęciu leku wiążącego kwasy żółciowe.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>9 punktów wg skali Child-Pugh) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ezoleta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie.

4.3.3.4.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inne leki modyfikujące stężenie lipidów; kod ATC: C10A X09

Ezetymib należy do nowej grupy leków zmniejszających stężenie lipidów, które wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetymib działa po podaniu doustnym. Mechanizm działania ezetymibu różni się od mechanizmów działania innych grup leków zmniejszających stężenie cholesterolu (np. statyn, żywic wiążących kwasy żółciowe, pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli pochodzenia roślinnego). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest nośnik steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelicie. Ezetymib wiąże się z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu. Prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków możliwe jest uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W trwającym 2 tygodnie badaniu z udziałem 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu z jelit o 54% w porównaniu z placebo.

4.3.3.4.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W przypadku stosowania produktu leczniczego Ezoleta w skojarzeniu ze statyną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) tej statyny. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ezoleta i statyny w okresie ciąży i karmienia piersią. Produkt leczniczy Ezoleta w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy krwi.

4.3.3.4.5 Przedawkowanie

Ezetymib był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych, w których, dawkę 50 mg na dobę podawano 15 zdrowym ochotnikom przez 14 dni, a dawkę 40 mg na dobę podawano 18 pacjentom z hipercholesterolemią pierwotną przez okres 56 dni. W badaniach na

zwierzętach nie obserwowano działania toksycznego po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 5000 mg/kg ezetymibu u szczurów i myszy oraz 3000 mg/kg u psów. Informowano o kilku przypadkach przedawkowania ezetymibu; większość tych przypadków nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Zgłaszane działania niepożądane nie były ciężkie. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

4.3.3.4.6 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem leczniczym Ezoleta pogrupowano następująco, według częstości występowania: 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych (obserwowanych podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu)

W przeprowadzonych badaniach klinicznych, trwających do 112 tygodni 2396 pacjentom podawano ezetymib w dawce 10 mg na dobę w monoterapii, 11 308 pacjentom w skojarzeniu ze statyną oraz 185 pacjentom w skojarzeniu z fenofibratem. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych w badaniach była podobna do częstości ich występowania podczas stosowania placebo. Stwierdzono również, że liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych była porównywalna w grupie przyjmującej ezetymib i placebo.

Ezetymib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem w monoterapii (n=2396), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących placebo (n=1159) lub u pacjentów ezetymibem w skojarzeniu ze statyną (n=11 308), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących tylko statynę (n=9361).

Tab. 42. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych rozuwastatyny - ChPL Ezoleta.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Ezetymib w monoterapii		
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferaz [ALAT i (lub) AspAT]; zwiększenie aktywności CK we krwi; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy; nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha; biegunka; wzdęcia z oddawaniem wiatrów	często
	niestrawność; choroba refluksowa przełyku; nudności	niezbyt często

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów; kurcze mięśni; ból karku	niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	nagle zaczerwienienie twarzy; nadciśnienie tętnicze	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	często
	ból w klatce piersiowej; ból	niezbyt często
Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu w skojarzeniu ze statyną		
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALAT i (lub) AspAT)	często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	często
	parestezje	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w jamie ustnej; zapalenie błony śluzowej żołądka	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd; wysypka; pokrzywka	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni	często
	bóle pleców; osłabienie mięśni; bóle kończyn	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia; obrzękiobwodowe	niezbyt często
Obserwacje po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu (monoterapia lub leczenie skojarzone ze statyną)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy; parestezje	nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	zapalenie trzustki; zaparcia	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rumień wielopostaciowy	nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni; miopatia/rabdomioliza	nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia	nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy	nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby, kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego	nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja	nieznana

Ezetymib w skojarzeniu z fenofibratem

Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha (często)

W kontrolowanym placebo, klinicznym badaniu wielośrodowym, z podwójnie ślełą próbą, uczestniczyli pacjenci z mieszaną hiperlipidemią. 625 pacjentów leczonych było przez 12 tygodni, a 576 pacjentów przez 1 rok. W badaniu tym, 172 pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat ukończyło 12-tygodniowe leczenie, a 230 pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat (w tym 109 przyjmujących ezetymib w monoterapii przez pierwszych 12 tygodni) ukończyło leczenie trwające 1 rok. Celem badania nie było porównanie leczonych grup pacjentów pod względem występowania rzadkich działań niepożądanych. Wskaźnik występowania (przedział ufności 95%) istotnego klinicznie zwiększenia aktywności aminotransferaz (>3x GGN w kolejnych oznaczeniach) w surowicy wynosił odpowiednio 4,5%

(1,9; 8,8) dla fenofibratu stosowanego w monoterapii i 2,7% (1,2; 5,4) dla ezetymibu podawanego w skojarzeniu z fenofibratem, po dostosowaniu ekspozycji na leczenie. Natomiast wskaźnik cholecystektomii wynosił odpowiednio, dla fenofibratu stosowanego w monoterapii 0,6% (0,0; 3,1) i dla ezetymibu podawanego w skojarzeniu z fenofibratem 1,7% (0,6; 4,0).

Pacjenci z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie

W badaniu IMPROVE-IT z udziałem 18 144 pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg (n=9067, przy czym u 6% pacjentów dawkę ezetymibu i symwastatyny zwiększono do 10 mg + 80 mg) lub symwastatyną w dawce 40 mg (n=9077, przy czym u 27% pacjentów dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg) w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, obserwowano zbliżone profile bezpieczeństwa. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 10,6% u pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną oraz 10,1% u pacjentów leczonych symwastatyną. Częstość występowania miopatii w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,2% i 0,1%. Miopatię zdefiniowano, jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącą $\geq 10 \times$ GGN lub dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszące ≥ 5 i $< 10 \times$ GGN. Częstość występowania rhabdomyolizy w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,1% i 0,2%. Rhabdomyolizę zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącą $\geq 10 \times$ GGN i objawami uszkodzenia nerek, dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszącej ≥ 5 i $< 10 \times$ GGN z objawami uszkodzenia nerek lub CK $\geq 10\ 000$ j.m./l bez objawów uszkodzenia nerek. Częstość występowania kolejnych wzrostów aktywności aminotransferaz ($\geq 3 \times$ GGN) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 2,5% i 2,3%. Działania niepożądane ze strony pęcherzyka żółciowego zgłoszono u 3,1% pacjentów z grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz u 3,5% pacjentów z grupy leczonej symwastatyną. Częstość hospitalizacji z powodu cholecystektomii w obu leczonych grupach wynosiła 1,5%. Raka (zdefiniowany jako dowolny nowy nowotwór złośliwy) zdiagnozowano podczas badania u odpowiednio 9,4% i 9,5% pacjentów.

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek

W badaniu dotyczącym ochrony serca i nerek (ang. SHARP, *Study of Heart and Renal Protection*) z udziałem ponad 9000 pacjentów, przyjmujących skojarzone leczenie ezetymibem w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 20 mg na dobę (n=4650) lub placebo (n=4620), profile bezpieczeństwa były porównywalne w okresie obserwacji wynoszącym średnio 4,9 roku. W tym badaniu rejestrowano tylko ciężkie działania niepożądane i przypadki rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych. Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była porównywalna (10,4% wśród pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną, 9,8% wśród pacjentów przyjmujących placebo). Częstość występowania miopatii/rhabdomyolizy wynosiła 0,2% w przypadku pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną i 0,1% wśród pacjentów przyjmujących placebo. Przypadki zwiększenia aktywności aminotransferaz ($> 3 \times$ GGN) stwierdzono u 0,7% pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną w porównaniu z 0,6% pacjentów przyjmujących placebo. W tym badaniu nie odnotowano

statystycznie istotnego wzrostu częstości występowania określonych wcześniej działań niepożądanych, w tym nowotworów złośliwych (9,4% w grupie leczonej ezetymibem z symwastatyną, 9,5% w grupie przyjmującej placebo), zapalenia wątroby, operacji usunięcia pęcherzyka żółciowego lub powikłań kamicy żółciowej, lub zapalenia trzustki.

Wpływ na parametry laboratoryjne

W badaniach z grupą kontrolną, w których ezetymib był stosowany w monoterapii, częstość występowania istotnego klinicznie zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy [zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) i (lub) asparaginianowej (AspAT) $\geq 3 \times$ GGN w kolejnych oznaczeniach] była podobna w grupie przyjmujących ezetymib (0,5%) oraz placebo (0,3%). W badaniach, w których ezetymib stosowano w skojarzeniu częstość występowania wspomnianego uprzednio zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy wynosiła 1,3% w grupie pacjentów przyjmujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną oraz 0,4% w grupie pacjentów przyjmujących wyłącznie statynę. Zwiększenie aktywności enzymów przebiegało na ogół bezobjawowo; nie stwierdzano cech zastoju żółci. Aktywność aminotransferaz powracała do wartości początkowych po zaprzestaniu przyjmowania leków albo podczas dalszego ich stosowania.

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększenie aktywności CK przekraczające 10 razy górną granicę wartości prawidłowych u 4 spośród 1674 (0,2%) pacjentów stosujących wyłącznie ezetymib w porównaniu z 1 spośród 786 (0,1%) pacjentów stosujących placebo oraz u 1 spośród 917 (0,1%) pacjentów stosujących jednocześnie ezetymib i statyny w porównaniu z 4 spośród 929 (0,4%) pacjentów stosujących wyłącznie statyny. Nie stwierdzono większej liczby przypadków miopatii lub rabdomiolizy związanych ze stosowaniem ezetymibu w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną (placebo lub statyna w monoterapii).

4.3.3.4.7 Kompetencje personelu

Brak wymaganych kompetencji.

5 Różnicowanie i korzyści inklisiranu w porównaniu do inhibitorów PCSK9

Inklisiran reprezentuje innowacyjne podejście do redukcji PCSK9 w stosunku do tradycyjnych inhibitorów PCSK9, takich jak alirokumab i ewolokumab. Innowacyjne podejście ukierunkowane na PCSK9 opiera się na technologii interferencji RNA. Inklisiran to syntetyczny mały interferujący RNA (siRNA), który specyficznie zakłóca translację mRNA PCSK9. Inklisiran charakteryzuje kilka wyjątkowych cech, w tym:

- jest sprzężony z trójantenowymi węglowodanami N-acetylogalaktozami, które wiążą się z receptorami asialo-glikoproteinowymi, o głównej ekspresji w wątrobie, przez co gwarantuje działanie ograniczone dla hepatocytów;
- podawanie jest podskórne; jest to cząsteczka długo działająca, w przeciwieństwie do przeciwciał PCSK9, które mają krótki czas działania wymagający częstych wstrzyknięć. [Santulli 2021]

Tym samym, dużą zaletą inklisiranu, stanowiącą o jego przewadze względem inhibitorów PCSK9, jest sposób podawania. Inklisiran podaje się w miesiącu: 0., 3., a następnie co 6 miesięcy, natomiast ewolokumab i alirokumab - co 2 tygodnie, a więc znacznie częściej. Inklisiran stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapii wiążącej się z lepszym zastosowaniem się do zaleceń lekarskich i trwaniem w ich przestrzeganiu (ang. *adherence and persistence*).

Porównanie inhibitorów PCSK9 i inklisiranu przedstawiono w Tab. 43.

Tab. 43. Porównanie inhibitorów PCSK9 i inklisiranu.

Lek	Inhibitory PCSK9		Inklisiran (Leqvio)
	Ewolokumab (Repatha)	Alirokumab (Praluent)	
Punkt uchwytu (docelowy efekt farmakodynamiczny)	Redukcja stężenia białka PCSK9.	Redukcja stężenia białka PCSK9.	Redukcja stężenia białka PCSK9.
Substancja aktywna leku	Ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG2.	Ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1.	Mały interferujący RNA (siRNA) sprzężony z GalNAc.
Dystrybucja	Głównie w układzie krążenia, niewielka w tkankach (obj. dystr. 3,3 l).	W układzie krążenia (obj. dystr. 0,05 l/kg).	Tkanki (głównie wątroba; obj. dystr. 500 l) Sprzężenie z GalNAc powoduje wiązanie z receptorami ASGPR Celowana dystrybucja (ASGPR występuje na powierzchni hepatocytów - docelowego miejsca działania inklisiranu).
Metabolizm	Jak immunoglobuliny, czyli rozkładany do niewielkich cząsteczek peptydów i aminokwasów.	Jak immunoglobuliny, czyli rozkładany do niewielkich cząsteczek peptydów i aminokwasów.	Przez nukleazy do krótszych nukleotydów.
Eliminacja (okres półtrwania)	11-17 dni.	17-20 dni (12 dni w skojarzeniu ze statyną).	9 godzin.
Miejsce działania	Przestrzeń międzykomórkowa.	Przestrzeń międzykomórkowa.	Cytoplazma hepatocytów.

Lek	Inhibitory PCSK9		Inklisiran (Leqvio)
	Ewolokumab (Repatha)	Alirokumab (Praluent)	
Sposób działania	Selektywne wiązanie krążącej wolnej PCSK9.	Selektywne wiązanie krążącej wolnej PCSK9.	Selektywny rozkład mRNA kodującej PCSK9 (technologia Gene Silencing hamująca syntezę białka na etapie translacji).
Mechanizm działania	Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób 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.	Alirokumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z proproteinową konwertazą subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9). PCSK9 wiąże się z receptorami lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów, co stymuluje degradację receptorów LDLR w wątrobie. Receptor LDLR jest podstawowym receptorem usuwającym krążący LDL-C, w związku z czym zmniejszenie liczby receptorów LDLR przez PCSK9 prowadzi do zwiększenia stężenia LDL-C we krwi. Alirokumab poprzez zahamowanie wiązania się PCSK9 z receptorami LDLR, powoduje zwiększenie liczby dostępnych receptorów LDLR usuwających LDL, przez co zmniejsza stężenie LDL-C.	Inklisiran jest dwuniciowym, małym interferującym kwasem rybonukleinowym (ang. small interfering ribonucleic acid, siRNA) zmniejszającym stężenie cholesterolu, sprzężonym na nici kodującej z trójantenową N-acetylogalaktosaminą (ang. N-acetylgalactosamine, GalNAc), co ma ułatwić jego wychwytywanie przez hepatocyty. W hepatocytach inklisiran wykorzystuje mechanizm interferencji RNA i ukierunkowuje katalityczny rozkład mRNA na konwertazę proproteinową subtylizyny/keksyny typu 9. Takie działanie zwiększa recykling i ekspresję receptorów LDL-C na powierzchni hepatocytów, co nasila wychwytywanie LDL-C i zmniejsza stężenie LDL-C w krążeniu.
Mechanizm działania komentarz	Mechanizm działania nakierowany na wychwytywanie wolnej PCSK9. Nie wpływa na wielkość syntezy PCSK9. Efektywność wychwytywania zależy od liczby wolnych przeciwciał w przestrzeniach międzykomórkowych w wątrobie, a ta jest zmienna w czasie i wynika z okresu półtrwania, odstępów pomiędzy podaniem kolejnych dawek i okresu półtrwania. Maksymalne stężenia w osoczu osiągnięte po 3-4 dniach i w tym czasie obserwuje się maksymalne obniżenie stężenia LDL-C. W miarę spadku stężenia (liczby przeciwciał) obserwowany jest wzrost stężenia LDL-C. Taki wzór ("zęby piły") powoduje przejściowy wzrost stężenia LDL-C pomiędzy kolejnymi dawkami. W tym okresie wzrostu stężenia LDL-C nasila się stres oksydacyjny i proces zapalny w obrębie blaszek miażdżycowych, co zwiększa ryzyko destabilizacji blaszki miażdżycowej.	Mechanizm działania nakierowany na wychwytywanie wolnej PCSK9. Nie wpływa na wielkość syntezy PCSK9. Efektywność wychwytywania zależy od liczby wolnych przeciwciał w przestrzeniach międzykomórkowych w wątrobie, a ta jest zmienna w czasie i wynika z okresu półtrwania, odstępów pomiędzy podaniem kolejnych dawek i okresu półtrwania. Maksymalne stężenia w osoczu osiągnięte po 3-7 dni i w tym czasie obserwuje się maksymalne obniżenie stężenia LDL-C. W miarę spadku stężenia (liczby przeciwciał) obserwowany jest wzrost stężenia LDL-C. Taki wzór ("zęby piły") powoduje przejściowy wzrost stężenia LDL-C pomiędzy kolejnymi dawkami. W tym okresie wzrostu stężenia LDL-C nasila się stres oksydacyjny i proces zapalny w obrębie blaszek miażdżycowych, co zwiększa ryzyko destabilizacji blaszki miażdżycowej.	Inklisiran dzięki GalNAc jest szybko wychwytywany z osocza przez receptory ASGPR na powierzchni hepatocytów i składowany w endosomie, stanowiącym rezeruar inklisiranu w komórce, co tłumaczy długi czas działania pojedynczej dawki leku mimo krótkiego okresu półtrwania. Stąd jest stopniowo uwalniany do cytoplazmy gdzie łączy się z kompleksem wyciszającym indukowanym RNA (RISC). W skład kompleksu RISC włączana jest nić prowadząca siRNA, która rozpoznaje wyłączone mRNA dla PCSK9, inicjując jego dekompozycję. Rezultatem jest stabilne obniżenie stężenia LDL-C bez efektu "zębów piły".

Lek	Inhibitory PCSK9		Inklisiran (Leqvio)
	Ewolokumab (Repatha)	Alirokumab (Praluent)	
Zaburzenia czynności nerek	Nie wymaga zmiany dawkowania.	Ograniczone doświadczenia. U osób z ciężką niewydolnością nerek ekspozycja dwukrotnie większa.	Brak wpływu stopnia niewydolności nerek na dawkowanie. U chorych hemodializowanych nie wykonywać hemodializy przez co najmniej 72 godziny po podaniu inklisiranu.
Zaburzenia czynności wątroby	Łagodne/umiarkowane: obniżenie dostępności o 40-50% bez wpływu na obniżenie stężenia LDL-C. Nie badano u chorych z ciężkimi zaburzeniami wątroby.	Łagodne/umiarkowane: bez wpływu na dostępność. Nie badano u chorych z ciężką niewydolnością wątroby.	Łagodne/umiarkowane: nie ma konieczności modyfikacji dawki. U chorych z umiarkowaną niewydolnością wątroby obserwuje się niższe wyjściowe stężenia PCSK9, co powoduje niższe zmniejszenie LDL-C. Nie badano u chorych z ciężką niewydolnością wątroby.
Skuteczność	Standard leczenia; skuteczna i bezpieczna opcja terapeutyczna zaburzeń gospodarki lipidowej, skuteczność porównywalna do skuteczności inklisiranu.		W badaniu ORION-1 (II faza) stwierdzono, że wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu zareagowali na leczenie (znamienne obniżenie stężenia LDL-C). Odsetek chorych, którzy ukończyli udział w trwającym 18 miesięcy badaniu wyniósł 94,3%. Wyniki badań III fazy potwierdzają, że skuteczność inklisiranu jest niezmienna w zdefiniowanych subpopulacjach chorych.
Profil bezpieczeństwa	Często występujące zdarzenia niepożądane obejmują: grype, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, nadwrażliwość, wysypkę, ból głowy, nudności, ból pleców, ból stawów, ból mięśni oraz reakcje w miejscu podania.	Często występujące zdarzenia niepożądane obejmują: objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych, świąd i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.	Jedynie różnice w porównaniu do placebo dotyczą reakcji w miejscu podania.
Adherencja do terapii	Odsetek chorych przyjmujących statyny zgodnie z zaleceniami to 43% po 6 miesiącach leczenia w prewencji wtórnej. Odsetek chorych utrzymujących zalecenia w leczeniu mAbs to 46% po 12 miesiącach i 24% po 24 miesiącach.		Ponieważ inklisiran jest przeznaczony do podawania przez HCP podczas odbywających się co pół roku wizyt kontrolnych, adherencja do terapii jest zależna od lekarza prowadzącego.

Lek	Inhibitory PCSK9		Inklisiran (Leqvio)
	Ewolokumab (Repatha)	Alirokumab (Praluent)	
Częstość występowania MACE	W okresie 3 lat terapii częstość MACE w grupie chorych przyjmujących co najmniej 80% przepisanych dawek leku (statyny) w porównaniu do grupy chorych przyjmujących poniżej 40% przepisanych dawek była blisko dwukrotnie niższa (25% vs 45%).		Obniżenie częstości występowania MACE o 30% (w oparciu o opracowania wtórne).

6 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji¹²⁴ [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności można w przypadku inkłisiranu przeprowadzić w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL,
- skorygowana w czasie procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie cholesterolu LDL,
- średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej,
- skorygowana w czasie bezwzględna redukcja LDL-C od wartości początkowej,
- zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL,
- bezpieczeństwo.

Warto podkreślić, że mimo że poziom LDL-C jest surogatem klinicznie istotnego punktu końcowego, to związek redukcji poziomu LDL-C z takimi punktami końcowymi jak śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych został bardzo dobrze udowodniony w wielu badaniach. Przykładem jest opracowanie Navarese 2018¹²⁵, w którym uwzględniono 34 badania kliniczne oceniające statyny, ezetymib oraz inhibitory PCSK9. W metaregresji i metaanalizach oceniano związek między wyjściowym stężeniem LDL-C a redukcją punktów końcowych dotyczących śmiertelności i drugorzędowych punktów końcowych, w tym poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE). Co więcej, że refundacja aktualnie dostępnych inhibitorów PCSK9 została przyznana, kiedy jeszcze nie były

¹²⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.

¹²⁵ Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(15):1566-1579.

dostępne wyniki dla twardych punktów końcowych. Zidentyfikowane w ramach przeglądu badania podzielono ze względu na intensywność leczenia hipolipemizującego i w efekcie uzyskano grupę 136 299 pacjentów otrzymujących bardziej intensywne leczenie oraz 133 989 pacjentów otrzymujących mniej intensywne leczenie podwyższonego poziomu LDL-C. Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była niższa w przypadku terapii bardziej intensywnej (7,08% vs 7,70%; RR=0,92 [95% CI: 0,88; 0,96]), ale różniła się w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C. Metaregresja wykazała, że intensywniejsze obniżenie LDL-C było związane z większym spadkiem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w populacji z wyższymi wyjściowymi poziomami LDL-C, ale tylko wtedy, gdy wyjściowe stężenia LDL-C wynosiły 100 mg/dl lub więcej. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych również była niższa w przypadku terapii bardziej intensywnej (3,48% vs 4,07%; RR=0,84 [95% CI: 0,79; 0,89]), ale różniła się w zależności od wyjściowego poziomu LDL-C. Metaregresja wykazała, że intensywniejsze obniżenie LDL-C było związane z większym zmniejszeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z wyższymi wyjściowymi poziomami LDL-C. Największe zmniejszenie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny stwierdzono w badaniach wśród pacjentów z wyjściowymi stężeniami LDL-C 160 mg/dl lub wyższymi. Bardziej intensywne obniżenie LDL-C było również związane z coraz większym zmniejszaniem ryzyka zawału mięśnia sercowego, rewaskularyzacji i MACE. [Navarese 2018]

Innym przykładem jest badanie CTT (Cholesterol Treatment Trialists'),¹²⁶ która jest metaanalizą danych z 27 RCT leczonych statynami i objęła w sumie 174 tys. pacjentów. [CTT] Badanie to wykazało, że redukcja stężenia LDL-C o każdy 1 mmol/l (38,6 mg/dl) powoduje:

- zmniejszenie liczby zgonów ogółem o 10%,
- zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn CV o 20%,
- zmniejszenie liczby wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych o 23%,
- zmniejszenie liczby udarów mózgu o 17%.

Podsumowując, dowody pochodzące z literatury sugerują, że zmiana poziomu LDL-C, mimo iż stanowi surogat, a więc zastępczy punkt końcowy, ma udowodniony silny związek z twardymi punktami końcowymi o największym znaczeniu dla pacjenta, takimi jak śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, czy duże zdarzenia sercowo-naczyniowe. Można zauważyć dodatnią korelację pomiędzy obniżeniem ryzyka a intensywnością terapii hipolipemizującej (tj. im intensywniejsza terapia tym większa redukcja ryzyka), a także wyjściowym poziomem LDL-C (tj. im wyższy wyjściowy poziom, tym większa redukcja ryzyka). Można zatem założyć, iż obniżenie poziomu LDL-C, stanowiące pierwszorzędkowy punkt końcowy we wszystkich badaniach dla inkłisiranu i w większości badań dla komparatorów bezpośrednio przekłada się na przeżycie i poprawę stanu zdrowia pacjentów.

¹²⁶ Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-1405.

7 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, badania dotyczące efektywności praktycznej, a także opracowania wtórne obejmujące przeglądy systematyczne i metaanalizy.

8 Podsumowanie

Celem analizy HTA jest:

- ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania inklisiranu (Leqvio®) w leczeniu:
 - dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w porównaniu do alirokumabu, ewolokumabu oraz standardowej terapii;
 - dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią i bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;
- ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Ocena efektywności klinicznej oraz ocena ekonomiczna zostanie przeprowadzona na tle refundowanych w Polsce w tych wskazanych lekach tj. alirokumabu, ewolokumabu oraz najlepszego leczenia wspomagającego.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 44.

Tab. 44. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>) i poziomem LDL-C >100 mg/dl pomimo intensywnego leczenia statynami. Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego z poziomem LDL-C >100 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami oraz z przebyłym zawałem serca w ciągu ostatnich 24 miesięcy.
Interwencja (I)	Inklisiran (Leqvio®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Alirokumab • Ewolokumab • Terapia standardowa, rozumiana jako statyny w najwyższych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej poziomu cholesterolu LDL, • skorygowana w czasie procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w poziomie cholesterolu LDL, • średnia bezwzględna zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości początkowej, • skorygowana w czasie bezwzględna redukcja LDL-C od wartości początkowej, • zmiany poziomów PCSK9, cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B i C-HDL, bezpieczeństwo:

	<ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane ogółem,• poważne zdarzenia niepożądane,• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• Opracowania pierwotne: randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną;• Opracowania z zakresu efektywności praktycznej;• Opracowania wtórne: przeglądy systematyczne i metaanalizy.

Aneks 1. Program lekowy

LECZENIE INKLISIRANEM PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI LIPIDOWYMI (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none">[REDACTED][REDACTED] <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
---	---	---

<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>		
<p>[REDACTED]</p>		

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>		
---	--	--

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>		
---	--	--

Spis rysunków

Rys. 1. Klasyfikacja hiperlipidemii.	9
Rys. 2. Średnia utrata produktywności pacjenta i opiekuna po OZW i udarze (dni).	45
Rys. 3. Koszty utraty produktywności pacjenta i opiekuna po OZW i udarze (EUR).	46

Spis tabel

Tab. 1. Kryteria rozpoznania hipercholesterolemii.	8
Tab. 2. Kryteria diagnostyczne rozpoznania klinicznego HeFH Dutch Lipid Clinic Network.	19
Tab. 3. Kryteria diagnostyczne rozpoznania klinicznego HeFH MEDPED-WHO.....	20
Tab. 4. Kryteria diagnostyczne hipercholesterolemii rodzinnej Simon Broome register.	21
Tab. 5. Zestawienie obecnych i wcześniejszych wytycznych ESC/EAS.	24
Tab. 6. Docelowe poziomy LDL-C zgodnie z wytycznymi ESC/EAS z 2021 r.	25
Tab. 7. Docelowe stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości zależnie od profilu ryzyka sercowo-naczyniowego wg SFSN PTK 2018.	26
Tab. 8. Pożądane i alarmowe wartości stężenia LDL-C w osoczu/surowicy wg PTL D/PTL 2019.	27
Tab. 9. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego wg PTL D/PTL z 2019 r.	27
Tab. 10. Pożądane i alarmowe wartości stężenia LDL-C w osoczu/surowicy wg PTL 2021. ..	28
Tab. 11. Rekomendowane kategorie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Poziom ryzyka określa występowanie przynajmniej jednego z czynników wymienionych w poszczególnych kategoriach.	29
Tab. 12. Kategorie ryzyka miażdżycy sercowo-naczyniowej i docelowe wartości LDL-C - wytyczne AACE/ACE.....	29
Tab. 13. Zestawienie wartości docelowych poziomów LDL-C w wytycznych.....	30
Tab. 14. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: E78.0.	40
Tab. 15. Rozpowszechnienie HeFH i HoFH wg danych w przeglądzie Mytilinaiou 2018.	40
Tab. 16. Szacowanie liczebności populacji z potencjalną FH.	41
Tab. 17. Wskaźniki epidemiologiczne i obciążenia chorobą z powodu ASCVD - Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ.....	42
Tab. 18. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	59
Tab. 19. Grupy docelowe na podstawie wytycznych klinicznych.	64
Tab. 20. Zakres populacji we wnioskowanym oraz obecnie obowiązującym programie lekowym - różnice.....	66
Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.....	67
Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	68
Tab. 23. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych inkisiranu - ChPL Leqvio.	70
Tab. 24. Ceny Leqvio®.	72
Tab. 25. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	72
Tab. 26. Wcześniejsze opinie Agencji dotyczące terapii opcjonalnych inhibitorami PCSK9 w HeFH.	74

Tab. 27. Badania wykorzystane na użytek analiz Agencji dotyczących terapii opcjonalnych inhibitorami PCSK9 w FH.	75
Tab. 28. Wczesniejsze opinie Agencji dotyczące terapii opcjonalnych inhibitorami PCSK9 w ASCVD.	76
Tab. 29. Badania wykorzystane na użytek analiz Agencji dotyczących terapii opcjonalnych inhibitorami PCSK9 w ASCVD.	77
Tab. 30. Rekomendacje refundacyjne dla inklisiranu.	79
Tab. 31. Rekomendacje refundacyjne dla alirokumabu i ewolokumabu w FH.	80
Tab. 32. Rekomendacje refundacyjne dla inklisiranu.	86
Tab. 33. Rekomendacje refundacyjne dla alirokumabu i ewolokumabu w ASCVD.	87
Tab. 34. Zestawienie wybranych komparatorów.	89
Tab. 35. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).	91
Tab. 36. Charakterystyka komparatorów.	118
Tab. 37. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych alikrokumabu - ChPL Praluent.	123
Tab. 38. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych ewolokumabu - ChPL Repatha.	129
Tab. 39. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych atorwastatyny - ChPL Atrox. ...	133
Tab. 40. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych rozuwastatyny - ChPL Zaranta.	138
Tab. 41. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych rozuwastatyny - ChPL Coroswera.	144
Tab. 42. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych rozuwastatyny - ChPL Ezoleta.	150
Tab. 43. Porównanie inhibitorów PCSK9 i inklisiranu.	154
Tab. 44. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	161

Bibliografia

- AACE 2017 Jellinger PS, Handelsman Y et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease. ENDOCRINE PRACTICE Vol 23 (Suppl 2) April 2017.
- Abifadel 2003 Abifadel M, Varret M, Rab JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003; 34: 154-156.
- Abifadel 2009 Abifadel M, Rabes JP, Devillers M et al. Mutations and Polymorphisms in the Proprotein Convertase Subtilin Kexin 9 (PCSK9) Gene in Cholesterol Metabolism and Disease. *Hum Mutat*, 2009; 30: 520-529.
- ACC/AHA 2019 Arnrtht DK, Blumenthal RS et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596-e646.
- AMI-PL Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Ocena na podstawie Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL 2009-2012. Dostęp online: <https://www-new.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2018/08/Raport-Wyst%C4%99powanie-leczenie-i-prewencja-wt%C3%B3rna-zawa%C5%82%C3%B3w-serca-w-Polsce.pdf>.
- Anderson 2018 Anderson JL, Knowlton KU, May HT, Bair TL, Armstrong SO, Lappé DL, Muhlestein JB. Temporal changes in statin prescription and intensity at discharge and impact on outcomes in patients with newly diagnosed atherosclerotic cardiovascular disease-Real-world experience within a large integrated health care system: The IMPRES study. *J Clin Lipidol*. 2018 Jul-Aug;12(4):1008-1018.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.084. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29703626.
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- AWA Praluent https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AWA/148_AWA_OT.4331.7.2017_PRALUENT_alirokumab_E78.01.pdf, dostęp: 2021.01.08.
- AWA Praluent RDTL Praluent (alirokumab) we wskazaniu: miażdżycy wielopoziomowa (ICD-10: I70) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. 03.2020. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/041/RPT/041_OT.422.19.2020_RDTL_Praluent.pdf, dostęp: 2021.01.15.
- Bandosz 2012 Bandosz P, O'Flaherty M, Drygas W, et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ*. 2012; 344: d8136.
- Bansilal 2016 Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, Garcia-Alonso F, Lizano I, Arnold RJ, Rajda J, Steinberg G, & Fuster V. 2016. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 68, 789-801.
- Bansilal 2016 Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, Garcia-Alonso F, Lizano I, Arnold RJ, Rajda J, Steinberg G, Fuster V. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Aug 23;68(8):789-801. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.005. PMID: 27539170.

- Benjamin 2019 Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, et al. American Heart Association Council On, E., Prevention Statistics, C. & Stroke Statistics, S. 2019. Heart disease and stroke statistics - 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 139, e56-e528.
- Benn 2012 Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A & Nordestgaard BG 2012. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, 3956-64.
- CADTH 2021 Dostęp online: <https://www.cadth.ca/inclisiran>, dostęp: 2021.08.23.
- CCSG 2021 Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, Francis GA, Genest J, Grégoire J, Grover SA, Gupta M, Hegele RA, Lau D, Leiter LA, Leung AA, Lonn E, Mancini GBJ, Manjoo P, McPherson R, Ngui D, Piché ME, Poirier P, Sievenpiper J, Stone J, Ward R, Wray W. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol*. 2021 Aug;37(8):1129-1150. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33781847.
- Chen 2018 Chen CC, Rane PB, Hines DM, Patel J, Harrison DJ, Wade RL. Low-density lipoprotein cholesterol outcomes post-non-PCSK9i lipid-lowering therapies in atherosclerotic cardiovascular disease and probable heterozygous familial hypercholesterolemia patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Dec 13;14:2425-2435. doi: 10.2147/TCRM.S180783. PMID: 30587999; PMCID: PMC6296203.
- Chmara 2010 Chmara M, Wasąg B, Żuk J et al. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations. *Appl Genet*, 2010; 51: 95-106.
- Cosin-Sales 2020 Cosin-Sales J, Freixa R, Bravo M, Ruvira J, Gràcia PB, Calvo Iglesias FE, Escobar C. Impact of different models of improvement of continuity of care on lipid control and the delay of visits to cardiology. *Future Cardiol*. 2020 Jan;16(1):33-41. doi: 10.2217/fca-2018-0083. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31820660.
- CTT Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-1405.
- Danese 2018 Danese MD, Sidelnikov E, Kutikova L. The prevalence, low-density lipoprotein cholesterol levels, and treatment of patients at very high risk of cardiovascular events in the United Kingdom: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*. 2018 Aug;34(8):1441-1447. doi: 10.1080/03007995.2018.1463211. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29627994.
- De Vera 2014 De Vera MA, Bhole V, Burns LC & Lacaille D 2014. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*, 78, 684-98.
- Defesche 2004 Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhuis MA, et al. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4(1):59-65.
- DESCARTES Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, Monsalvo ML, Tsirtsonis K, Kim JB, Scott R, Wasserman SM, Stein EA; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1809-19.

- Dudek 2018 Dudek DZ, Lamotte M, Sawicka M, Krupiarz M, Duma K, Sidelnikov E. PCV62 - The 1-Year Productivity Loss And Indirect Costs After Acute Cardiovascular Events In Poland. Volume 21, SUPPLEMENT 3, S102-S103, October 01, 2018.
- EAS 2021 Aversa M, Banach M, Bruckert E, Drexel H, Farnier M, Gaita D, Magni P, März W, Masana L, Mello E Silva A, Reiner Z, Ros E, Vrablik M, Zambon A, Zamorano JL, Stock JK, Tokgozoğlu LS, Catapano AL. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis*. 2021 May;325:99-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33892925.
- Easton 2009 Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke*. 2009 Jun;40(6):2276-93.
- ESC 2016 Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. Dokument opracowano przy szczególnym udziale Heart Failure Association (HFA) ESC. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 10: 1037-1147.
- ESC/EAS 2019 Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019;00:1-78.
- ESC 2021 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglul L, Tonstad S, Tsioufifis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. PMID: 34458905.
- ESC/PTK 2017 Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS. *Kardiol Pol* 2017; 75, 11: 1065-1160.
- EUROASPIRE Reiner Ž., De Backer G., Fras Z. i wsp.; EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries-Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis* 2016; 246: 243-250.
- Filipiak 2019 Filipiak KJ. Nowe europejskie wytyczne dotyczące dyslipidemii 2019 - krytyczne spojrzenie eksperta. Subiektywne wskazanie dziesięciu najważniejszych zmian. *Lekarz POZ* 5/2019; 357-365.
- FOURIER Sabatine MS et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease (Supplemental Material) *N Engl J Med* 2017.
- FOURIER Sabatine MS et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2018 Aug 21;138(8):756-766.

- FOURIER Bonaca MP 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.
- FOURIER Sabatine MS et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
- FOURIER Sabatine MS et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2018 Aug 21;138(8):756-766.
- FOURIER Bonaca MP 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.
- FOURIER Sabatine MS et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
- GAUSS-1 Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, Wasserman SM, Stein EA. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012 Dec 19;308(23):2497-506.
- GAUSS-2 Sullivan D, Civeira F, Watts GF, Shou MB, Tikkanen MJ, Simons LA, Masana L, Kim JB, Xue A, Stein EA. Intolerance to statins and response to PCSK9 inhibition with AMG 145. *European Heart Journal* 34((Sullivan D.) Department of Clinical Biochemistry, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia): 135.
- GAUSS-2 Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M; GAUSS- Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 17;63(23):2541-8.
- GAUSS-3 Sullivan D, Olson A, Scott R, Kim JB, Xue A, Liu T, Wasserman SM, Stein E. Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects (GAUSS): Interim Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Circulation* 126(23): 2782.
- GAUSS-3 Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Design and rationale of the GAUSS-2 study trial: a double-blind, ezetimibe-controlled phase 3 study of the efficacy and tolerability of evolocumab (AMG 145) in subjects with hypercholesterolemia who are intolerant of statin therapy. *Clin Cardiol*. 2014 Mar;37(3):131-9.
- GAUSS-3 Sullivan D, Olson A, Scott R, Kim JB, Xue A, Liu T, Wasserman SM, Stein E. Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects (GAUSS): Interim Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Circulation* 126(23): 2782
- GAUSS-4 Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 Gauss-2 Study. *Canadian Journal of Cardiology* 30(10): S79.
- G-BA 2021 Dostęp online: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4922/>, dostęp: 2021.08.23.
- GBD 2017 Dostęp online: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>, dostęp: 2021.07.05.
- Guglielmi 2017 Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, Della-Morte D, Parretti D, Cricelli I, Medea G, Sbraccia P, Lauro D, Cricelli C, Lapi F. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis*. 2017 Aug;263:36-41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.018. Epub 2017 May 20. PMID: 28599257.

- Guglielmi 2017 Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, Della-Morte D, Parretti D, Cricelli I, Medea G, Sbraccia P, Lauro D, Cricelli C & Lapi F. 2017. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis*, 263, 36-41.
- GUS 2015 Strzelecki Z., Szymborski J. (Red.): *Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski*. Rządowa Rada Ludnościowa; grudzień 2015. Dostęp online: <https://bip.stat.gov.pl/organizacja-statystyki-publicznej/rzadowa-rada-ludnosciowa/publikacje-rzadowej-rady-ludnosciowej/>.
- GUS zdrowie Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/>, dostęp: 2021.07.05.
- Gwiazda 2014 Gwiazda E, Mastalerz-Migas A, Szyber P. Analiza częstości występowania poszczególnych zaburzeń lipidowych wśród pacjentów z rozpoznaną dyslipidemią. *Family Medicine & Primary Care Review* 2014; 16, 2: 101-102.
- Harvard School Of Public Health Harvard School Of Public Health World Economic Forum. *The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases*. 2011. Dostęp online: http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf Accessed Jul 2020, dostęp: 2021.07.05.
- Hines 2018 Hines DM, Rane P, Patel J, Harrison DJ & Wade RL. 2018. Treatment patterns and patient characteristics among early initiators of PCSK9 inhibitors. *Vasc Health Risk Manag*, 14, 409-418.
- Huang 2009 Huang CC, Fornage M, Lloyd-Jones DM et al. Longitudinal Association of PCSK9 Sequence variations with low-density lipoprotein cholesterol levels the coronary artery risk development in young adults study. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009; 2: 354-361.
- Huang 2016 Huang Q, Grabner M, Sanchez RJ, Willey VJ, Cziraky MJ, Palli SR, Power TP. Clinical Characteristics and Unmet Need Among Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease Stratified by Statin Use. *Am Health Drug Benefits*. 2016 Nov;9(8):434-444. PMID: 28465771; PMCID: PMC5394554.
- Humphries 2006 Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006;43(12):943-9.
- IKARD Dostęp online: <https://www.ikard.pl/choroba-wiencowa.html>.
- Innerarity 1987 Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS et al. Familial defective apolipoprotein B100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 6919-6923.
- Joint Committee For Guideline 2018 Joint Committee For Guideline, R. 2018. 2016 Chinese guidelines for the management of dyslipidemia in adults. *J Geriatr Cardiol*, 15, 1-29.
- Józwiak 2013 Józwiak J. Czynniki ryzyka - dyslipidemia. W: Józwiak J. *Ocena wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w ogólnopolskiej 5-letniej prospektywnej obserwacji kohorty pacjentów POZ*. Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, 2013.
- Jukema 2019 Jukema AL., Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1167-1176.
- Kabłak-Ziembicka 2009 Kabłak-Ziembicka A.: *Wielopoziomowa miażdżycza tętnic. Czynniki prognostyczne zaawansowania i występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz możliwości terapeutyczne*. Rozprawy habilitacyjne Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum, Wydział Lekarski; Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; Wydanie I; Kraków 2009.

- Kaess 2010 Kaess B, Jozwiak J, Mastej M i wsp. Association between anthropometric obesity measures and coronary artery disease: a cross-sectional survey of 16,657 subjects from 444 Polish cities. *Heart* 2010; 96: 131-135.
- Kaess 2014 Kaess BM, Józwiak J, Nelson CP i wsp. The relation of rapid changes in obesity measures to lipid profile - insights from a nationwide metabolic health survey in 444 Polish cities. *PLoS One* 2014; 9: e86837.
- Każmierski 2008 Każmierski R, Nowiński WL. Metody neuroobrazowania w diagnostyce udaru niedokrwiennego mózgu. 2008.
- KCHR Krajowe Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej, dostęp online: http://hipercholesterolemia.com.pl/FH_definicja_patofizjologia_rozpoznanie,54.
- Khalaf 2020 Khalaf K, Johnell K, Austin PC, Tyden P, Midlöv P, Perez-Vicente R, Merlo J. Low adherence to statin treatment during the 1st year after an acute myocardial infarction is associated with increased 2nd-year mortality risk-an inverse probability of treatment weighted study on 54 872 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021 Mar 15;7(2):141-147. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa010. PMID: 32058542; PMCID: PMC7957903.
- Khalaf 2020 Khalaf K, Johnell K, Austin PC, Tyden P, Midlov P, Perez-Vicente R & Merlo J. 2020. Low Adherence to Statin Treatment during the First Year after an Acute Myocardial Infarction is associated with Increased Second Year Mortality Risk- An Inverse Probability of Treatment Weighted Study on 54,872 Patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.*
- Khemanganee 2011 Khemanganee E. Liyanage, John R. Burnett, Amanda J. Hooper & Frank M. van Bockxmeer (2011) Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 48:1, 1-18, DOI: 10.3109/10408363.2011.565585.
- Khera 2016 Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2578-2589.
- Khunti 2018 Khunti K, Danese MD, Kutikova L, Catterick D, Sorio-Vilela F, Gleeson M, Kondapally Seshasai SR, Brownrigg J & Ray, KK. 2018. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe. *JAMA Netw Open*, 1, e185554.
- Khunti 2018 Khunti K, Danese MD, Kutikova L, Catterick D, Sorio-Vilela F, Gleeson M, Kondapally Seshasai SR, Brownrigg J & Ray KK 2018. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe. *JAMA Netw Open*, 1, e185554.
- Konduracka 2008 Konduracka E, Józwiak J, Mastej M i wsp. Prevalence of dislipidemia and general ineffectiveness of its treatment In both primary and secondary prevention of coronary heart disease within family medicine frame-work - results of LIPIDOGram 2005 a nationwide epi-demiological study. *Dislipidemia in Poland - ineffective treatment. Przegl Lek* 2008; 65: 834-7.
- Kotseva 2016 Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(6): 636-648.
- Kotseva 2019 Kotseva K, Gerlier L, Sidelnikov E, et al. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(11):1150-1157.

- LAPLACE(TIMI)
-1 Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J, Hoffman EB, Huang F, Rogers WJ, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. *Circulation*. 2013 Aug 27;128(9):962-9.
- LAPLACE(TIMI)
-2 Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, Liu T, Mohanavelu S, Hoffman EB, McDonald ST, Abrahamson TE, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS; LAPLACE-TIMI 57 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomized, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*. 2012 Dec 8;380(9858):2007-17.
- LAPLACE(TIMI)
-3 Kohli P, Desai NR, Giugliano RP, Kim JB, Somaratne R, Huang F, Knusel B, McDonald S, Abrahamson T, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. Design and rationale of the LAPLACE-TIMI 57 trial: a phase II, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of a monoclonal antibody inhibitor of PCSK9 in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. *Clin Cardiol*. 2012;35(7):385-91.
- LAPLACE(TIMI)
-4 Desai NR, Giugliano RP, Zhou J, Kohli P, Somaratne R, Hoffman E, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS. AMG 145, a monoclonal antibody against PCSK9, facilitates achievement of national cholesterol education program-adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals among high-risk patients: an analysis from the LAPLACE-TIMI 57 trial (LDL-C assessment with PCSK9 monoclonal antibody inhibition combined with statin therapy-thrombolysis in myocardial infarction 57). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 11;63(5):430-3.
- LAPLACE(TIMI)
-5 Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Somaratne R, Huang F, Mohanavelu S, McDonald ST, Abrahamson TE, Wassermann SM, Scott R, Sabatine MS, Brigham and Women's Hosp, Boston, MA, Amgen, Inc, Thousand Oaks, CA, Brigham Women's Hosp, Boston, MA LAPLACE-TIMI 57 Primary Results. *Circulation* 126(23): 2790-2791.
- LAPLACE(TIMI)
-6 Kohli P, Desai NR, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Hoffman EB, Huang F, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS. Abstract 17630: Reduction in Lipoprotein (a) with the PCSK9 Inhibitor AMG145 in Hypercholesterolemic Patients on Background Statin: Results from the LAPLACE-TIMI 57 Trial. *Circulation* 126(21).
- LAPLACE-2 Robinson JG, Rogers WJ, Nedergaard BS, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R. Rationale and design of LAPLACE-2: a phase 3, randomized, double-blind, placebo- and ezetimibe-controlled trial evaluating the efficacy and safety of evolocumab in subjects with hypercholesterolemia on background statin therapy. *Clin Cardiol*. 2014 Apr;37(4):195-203.
- LAPLACE-3 Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1870-82.

- Mach 2020 Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul, Wiklund O & Group, E. S. C. S. D. 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 41, 111-188.
- Maniecka-Bryła 2010 Maniecka-Bryła I, Bryła M, Maciak A. Rozpowszechnienie zaburzeń gospodarki lipidowej wśród uczestników programu profilaktyki wczesnego wykrywania chorób układu krążenia w mieście średniej wielkości. *Medycyna Ogólna*. 2010;16(3):372-390.
- May 2019 May HT, Knowlton K, Anderson J, Lappe ., Bair T. & Muhlestein J. 2019. In patients with atherosclerotic cardiovascular disease, high statin adherence over 5 years of follow-up is associated with improved cardiovascular outcomes: results from the IMPRES Study. *J Am Coll Cardiol*, 73, (9 Suppl 1):98.
- May 2019 May HT, Knowlton K, Anderson J, Lappe D, Bair T & Muhlestein J. 2019. In patients with atherosclerotic cardiovascular disease, high statin adherence over 5 years of follow-up is associated with improved cardiovascular outcomes: results from the IMPRES Study. *J Am Coll Cardiol*, 73, (9 Suppl 1):98.
- Mayo Clinic Dostęp online: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/peripheral-artery-disease/symptoms-causes/syc-20350557>, dostęp: 2021.07.05.
- Mazur 2005 Mazur R, Świerkocka-Miastkowska M. Udar mózgu - pierwsze objawy. *Choroby Serca i Naczyn* 2005, tom 2, nr 2, 84-87.
- Menzin 2017 Menzin J, Aggarwal J, Boatman B, Yu J, Stern K, Harrison DJ, Patel JG. Ezetimibe Use and LDL-C Goal Achievement: A Retrospective Database Analysis of Patients with Clinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease or Probable Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Dec;23(12):1270-1276. doi: 10.18553/jmcp.2017.16414. Epub 2017 Sep 25. PMID: 29172973.
- Morise 2018 Morise AP, Tennant J, Holmes SD, Tacker DH. The Effect of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors on Nonfasting Remnant Cholesterol in a Real World Population. *J Lipids*. 2018 Jul 19;2018:9194736. doi: 10.1155/2018/9194736. PMID: 30105099; PMCID: PMC6076932.
- MPZ 2020 Mapy Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia 2020 (dane za 2019 rok). Dostęp online: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363>; dostęp: 2021.07.05.
- Mrozowski 2002 Mrozowski T. Miażdżyca. *Medycyna Rodzinna* 3-4/2002, s. 128-146.
- Myśliwiec 2013 Myśliwiec M, Walczak M, Małecka-Tendera E, Dobrzańska A, Cybulska B, Filipiak KJ, Mazur A et al. Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. *Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych*. *Kardiologia Polska* 2013; 71, 10: 1099-1105.
- Mytilinaiou 2018 Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, Grammatopoulos DK, Randeva HS. Familial Hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management. *Frontiers in Pharmacology* 9; 2018; 707.
- NATPOL 2011 Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, Bandosz P, Rutkowski M, Stokwizewski J, Gaciong Z, Banach M, Wojtyniak B, Pencina M, Wyrzykowski B. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 3: 213-223.
- Navar 2017 Navar AM, Taylor B, Mulder H, Fievitz E, Monda KL, Fievitz A, Maya JF, Lopez JAG & Peterson ED 2017. Association of Prior Authorization and Out-of-pocket Costs With Patient Access to PCSK9 Inhibitor Therapy. *JAMA Cardiol*, 2, 1217-1225.

Navarese 2018	Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA</i> . 2018;319(15):1566-1579.
NCPE 2021	Dostęp online: http://www.ncpe.ie/drugs/inclisiran-leqvio-hta-id-20051/ , dostęp: 2021.08.23.
NHLBI, NIH	Dostęp online: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/atherosclerosis , dostęp: 2021.07.05.
NICE 2021	Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10703 , dostęp: 2021.09.01.
Norgren 2007	Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA oraz Fowkes FGR w imieniu Grupy Roboczej TASC II. Konsensus dotyczący postępowania w chorobach tętnic obwodowych (TASC II). <i>Acta Angiol</i> . Vol. 13, Supl. D.
Novartis 2020	Inclisiran. Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), familial hypercholesterolemia, and ASCVD-risk equivalents. GLOBAL VALUE DOSSIER Authors: HE-OR Date: 21 September 2020 - dokument dostarczony przez Zleceniodawcę, niedostępny publicznie.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
ODYSSEY FHI, FH II	Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ, i in. (2015) ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. <i>Eur.Heart J</i> . 36(1522-9645 (Electronic)):2996-3003.
ODYSSEY HIGH FH	Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, Pordy R, Stroes E. (2016) Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. <i>Cardiovasc.Drugs Ther</i> .30(1573-7241 (Electronic)):473-483.
ODYSSEY HIGH FH	Kastelein JJP, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, Lorenzato C, Gipe DA, Baccara-Dinet MT. (2014) Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. <i>Cardiovasc Drugs Ther</i> 28(3):281-289.
ODYSSEY LONG TERM	Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, i in. (2015) Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. <i>New England Journal of Medicine</i> 372(16):1489-1499.
ODYSSEY OUTCOMES	Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.
ODYSSEY OUTCOMES	Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes: An Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. <i>Circulation</i> . 2019 May 23.
ODYSSEY OUTCOMES	Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2019;74(9):1167-1176.

- ODYSSEY OUTCOMES Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, Chiang CE, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Kimura T, Kiss RG, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Tricoci P, Xavier D, Zeiher AM, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 5;73(4):387-396.
- ODYSSEY OUTCOMES White HD, Steg PG, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on types of myocardial infarction: in-sights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2801-2809.
- Okerson 2017 Okerson T, Patel J, DiMario S, Burton T, Seare J, Harrison DJ. Effect of 2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guidelines on Statin Treatment Patterns and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017 Mar 17;6(3):e004909. doi: 10.1161/JAHA.116.004909. PMID: 28314797; PMCID: PMC5524020.
- OT.422.19.2020 Praluent (alirokumab) we wskazaniu: miażdżycy wielopoziomowa (ICD-10: I70) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. 03.2020. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/041/RPT/041_OT.422.19.2020_RDTL_Praluent.pdf.
- Pająk 2016 Pająk A, Szafranec K, Polak M, et al. WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn*. 2016; 126(9): 642-652.
- Perak 2016 Perak AM, Ning H, de Ferranti SD, Gooding HC, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM. Long-Term Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in US Adults With the Familial Hypercholesterolemia Phenotype. *Circulation*. 2016 Jul 5;134(1):9-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022335. PMID: 27358432; PMCID: PMC4933328.
- Poluzzi 2011 Poluzzi E, Piccinni C, Carta P, Puccini A, Lanzoni M, Motola D, Vaccheri A, De Ponti F, Montanaro N. Cardiovascular events in statin recipients: impact of adherence to treatment in a 3-year record linkage study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Apr;67(4):407-414. doi: 10.1007/s00228-010-0958-3. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21152908.
- Poluzzi 2011 Poluzzi E, Piccinni C, Carta P, Puccini A, Lanzoni M, Motola D, Vaccheri A, De Ponti F & Montanaro N. 2011. Cardiovascular events in statin recipients: impact of adherence to treatment in a 3-year record linkage study. *Eur J Clin Pharmacol*, 67, 407-414.
- Power 2018 Power TP, Ke X, Zhao Z, Bonine NG, Cziraky MJ, Grabner M, Barron JJ, Quimbo R, Vangerow B & Toth PP 2018. Clinical characteristics, patterns of lipid-lowering medication use, and health care resource utilization and costs among patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*, 14, 23-36.
- PTL 2021 Banach M, Burchardt P, Chlebus K et al. Wytoczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń Lipidowych w Polsce 2021, dostęp online: <https://ptlipid.pl/2021/09/05/wytoczne-ptl-klrwp-ptk-ptdl-ptd-ptnt-diagnostyki-i-leczenia-zaburzeniach-lipidowych-w-polsce-2021/>.
- PTK 2018 Szymański F, Barylski M, Cybulska B., Wożankowska-Kapłon B, i in. (2018) Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce - III Deklaracja Sopocka. Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2018, tom 15, nr 4, 199-210.

- PTLD/PTL 2019 Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, Cybulska B, Józwiak J, Odrowąż-Sypniewska G, Banach M. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej i Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego dotyczące diagnostyki laboratoryjnej zaburzeń gospodarki lipidowej. *Diagn Lab.* 2019; 55(4): 239-256.
- PZH 2018 Raport „Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania”, 2018, red. B. Wojtyniak, P Goryński. Dostęp online: <http://bazawiedzy.pzh.gov.pl/wydawnictwa>, dostęp: 2021.01.15.
- Reiner 2011 Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(12):1168.e1-68.e60
- Reiner 2016 Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, et al. EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries –findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016; 246: 243-250.
- Rozporządzenie MZ 2021 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.
- RUTHERFORD-1 Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, Stein EA. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation.* 2012 Nov 13;126(20):2408-17.
- RUTHERFORD-2 Raal F, Stein E, Scott R, Somartne R, Bridges I, Wasserman SM. Reduction of Ldl-C with Pcsk9Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD): Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation* 126(23): 2781-2782.
- RUTHERFORD-2 Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; RUTHERFORD-Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 Jan 24;385(9965):331-40.
- Sabatine 2018 Sabatine M, De Ferrari G, Giugliano R, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease: analysis from FOURIER. *Circulation.* 2018;138:756-766.
- Shau 2019 Shau WY, Lai CL, Huang ST, Chen ST, Li JZ, Fung S, Tse VC, Lai MS. Statin adherence and persistence on secondary prevention of cardiovascular disease in Taiwan. *Heart Asia.* 2019 Sep 2;11(2):e011176. doi: 10.1136/heartasia-2018-011176. PMID: 31565075; PMCID: PMC6743447.
- Shau 2019 Shau WY, Lai CL, Huang ST, Chen ST, Li JZ, Fung S, Tse VC & Lai MS 2019. Statin adherence and persistence on secondary prevention of cardiovascular disease in Taiwan. *Heart Asia*, 11, e011176.
- Singh 2015 Singh, S., Bittner, V. Familial Hypercholesterolemia—Epidemiology, Diagnosis, and Screening. *Curr Atheroscler Rep* 17, 3 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0482-5>.
- SMC 2021 Dostęp online: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/inclisiran-leqvio-full-smc2358/>, dostęp: 2021.08.23.
- Stoekenbroek 2018 Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, Kastelein JJ. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol.* 2018;14(6):433-442.

- Strepikowska 2009 Strepikowska A, Buciniński A. Udar mózgu - czynniki ryzyka i profilaktyka. Postępy Farmakoterapii. Tom 65; nr 1; 2009.
- Szczeklik 2017 Gajewski P, Szczeklik A. Interna Szczeklika 2017. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2017, wyd. 8.
- Szymański 2014 Szymański FM. Diagnostyka i farmakoterapia pacjentów z chorobą tętnic obwodowych – o czym powinniśmy pamiętać w codziennej praktyce? Diagnosis and pharmacotherapy of patients with peripheral artery disease: what should we remember in everyday practice? Choroby Serca i Naczyń 2014, tom 11, nr 3, 152-158.
- TERCET Dyrbuś K, Osadnik T, Desperak P, Desperak A, Gašior M, Banach M. Evaluation of dyslipidaemia and the impact of hypolipidemic therapy on prognosis in high and very high risk patients through the Hyperlipidaemia Therapy in tERtiary Cardiological cEnTer (TERCET) Registry. Pharmacol Res. 2018;132:204-210.
- Thygesen 2018 Thygesen K, Alpert J, Jaffe AS. et al. Czwarta uniwersalna definicja zawału serca (2018). Kardiologia Polska 2018; 76, 10: 1383-1415; DOI: 10.5603/KP.2018.0203.
- Thompson i Parhofer 2019 Thompson G & Parhofer KG. 2019. Current Role of Lipoprotein Apheresis. Curr Atheroscler Rep, 21, 26.
- Timmis 2019 Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, De Smedt D, Flather M, Zuhlke L, Beltrame JF, Huculeci R, Tavazzi L, Hindricks G, Bax J, Casadei B, Achenbach S, Wright L, Vardas, P. & European Society Of Cardiology. 2020. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. Eur Heart J, 41, 12-85.
- Tomasik 2011 Tomasik T, Jozwiak J, Windak A i wsp. Prevention of coronary heart disease in primary medical care in Poland: results from the LIPIDOGRAM Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011; 18: 287-96.
- Ustawa refundacyjna 2011 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Varret 2008 Varret M, Abifadel M, Rabes JP et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. Clin Genet, 2008; 78: 1-13.
- Wang 2016 Wang, A, Richhariya A, Gandra SR, Calimlim B, Kim L, Quek RG, Nordyke RJ & Toth PP. 2016. Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. J Am Heart Assoc, 5.
- WHO 1998 Familial Hypercholesterolemia. A Report of a WHO consultation. WHO. Geneva, Switzerland, 1998.
- WHO 2008 Dostęp online:
http://gamapserv.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/cholesterol_prevalence/atlas.html, dostęp: 2021.07.05.
- WHO-GHO Dostęp online:
https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/.
- Wierzbicki 2008 Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R; on behalf of the Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. BMJ, 2008; 337: a1095.
- WOBASZ Drygas W, Bielecki W, Kozakiewicz K, Pająk A, Piotrowski W, Tykarski A, Wyrzykowski B, Zdrojewski T w imieniu wykonawców programu WOBASZ. Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności - WOBASZ.
- Zhao 2020 Zhao B, He X, Wu J, Yan S. Adherence to statins and its impact on clinical outcomes: a retrospective population-based study in China. BMC Cardiovasc Disord. 2020 Jun 10;20(1):282. doi: 10.1186/s12872-020-01566-2. PMID: 32522146; PMCID: PMC7288497.

ZN 2021

Dostęp online:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/04/gvs-advies-inclisiran-leqvio>, dostęp: 2021.08.23.