



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Zmiany w opisie programu lekowego B.101

pacjent z bardzo wysokim ryzykiem
chorób układu sercowo-naczyniowego

alirokumab, ewolokumab, inklisiran

opracowanie nr OT.422.0.3.2024

Data ukończenia: 22.02.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 1905.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Zakres prac analitycznych zrealizowanych w raporcie	6
3. Wskazania dla alirokumabu, ewolokumabu, inklisiranu – aktualne i oceniane.....	7
3.1.1. Program lekowy B.101 Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)	7
3.1.2. Proponowany załącznik B.101 Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD 10: E78.01, I21, I22, I25)	7
3.1.3. Wskazania rejestracyjne	8
3.1.3.1. Uwaga Agencji	9
3.1.4. Dane z badań klinicznych	9
3.1.4.1. Alirokumab (dane przedstawione w AWA OT.4331.14.2020)	9
3.1.4.2. Ewolokumab (dane przedstawione w AWA OT.4331.57.2019).....	10
3.1.4.3. Inklisiran (dane przedstawione w AWA OT.4231.64.2021)	11
3.1.4.4. Uwaga Agencji	12
3.1.5. Poprzednie oceny AOTMiT.....	13
3.1.5.1. Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa AOTMiT	13
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
5. Aktualna praktyka leczenia.....	18
5.1. Metodyka badania rzeczywistej praktyki klinicznej – analiza zawartości baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ	18
5.2. Liczebność populacji	18
5.2.1. Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	18
5.2.2. Program B.101	20
5.2.3. Wnioski końcowe	20
5.3. Stan finansowania – program B.101	21
6. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego	22
6.1. Założenia	22
6.1.1. Populacja	22
6.1.2. Udziały	23
6.1.3. Koszty	23
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	24
7. Źródła.....	26
8. Załączniki.....	27
8.1. Aktualne brzmienie programu – załącznik B.101 (od_09.2023)	27
8.2. Proponowane brzmienie programu B.101.....	33

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

30 stycznia 2024 r.
PLR2.4504.208.2023.4.SGÓ

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

zmiana zapisów w załączniku do programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”, modyfikacja brzmienia kryterium kwalifikacji do programu lekowego. w części dotyczącej pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna i podmiot odpowiedzialny:

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	GTIN	Podmiot odpowiedzialny
Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	2 wstrzykiwacze	05909991236618	SANOFI-AVENTIS GROUPE
Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	1 wstrzykiwacz	05909991441166	SANOFI-AVENTIS GROUPE
Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg	2 wstrzykiwacze	05909991224370	AMGEN EUROPE B.V.
Leqvio, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 284 mg	1 amp.-strzyk. 1,5 ml	07613421047276	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) Minister Zdrowia zwraca się z uprzejmą prośbą o przygotowanie materiałów analitycznych, dotyczących zasadności wprowadzenia zmiany w dotychczasowej treści programu lekowego B.101. Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25) oraz na podstawie art. 16a ust. 5 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) wydanie opinii Prezesa Agencji w przedmiotowym zakresie. Zlecenie dotyczy przygotowania materiałów analitycznych, dotyczących

- zmiany jednego z kryterium kwalifikacji do programu lekowego B.101. w części dotyczącej pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (punkt 1.2.3) i polegającej na zmianie podpunktu 1

z:

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

na:

„1) LDL-C **>70 mg/dl** (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i: (...)”.

- oceny zmian populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach programu;
- oceny zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego.

2.2. Zakres prac analitycznych zrealizowanych w raporcie

Z uwagi na ograniczony w zleceniu czas na realizację niniejszego zlecenia wypracowano strategię realizacji podniesionych problemów. Opracowanie zawiera:

- Wskazanie pozycji analizowanych technologii w praktyce – analiza najbardziej aktualnego dokumentu z krajowymi wytycznymi, w przypadku braku aktualnych wytycznych polskich w danym wskazaniu analiza dokumentów zagranicznych.
- Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez analityków Agencji w oparciu o surowe dane sprawozdawcze NFZ zebrane w komunikacie SWIAD¹. Badanie zawiera analizę wielkości potencjalnej populacji, dynamiki zmian, kwoty refundacji całkowitej.
- Analizę obciążenia budżetu płatnika publicznego, w oparciu o przeprowadzone badanie rzeczywistej praktyki. Uwzględniono scenariusze:
 - istniejący, w którym wskazania dla alirokumabu, ewolokumabu, inklisiranu nie ulegają zmianie;
 - nowy, w którym poszerzone zostają kryteria kwalifikacji.

¹ prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiad/>

3. Wskazania dla alirokumabu, ewolokumabu, inklisiranu – aktualne i oceniane

3.1.1. Program lekowy B.101 Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)

Alirokumab, ewolokumab, inklisiran dostępne są dla pacjentów na poniższych zasadach:

- wiek 18 lat i powyżej, brak hiperlipidemii wtórnej, brak homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej, wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią,
- LDL-C >100 mg/dl (2,5 mmol/l)**
pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami
(stosowanego łącznie przez co najmniej 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc)
w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem
lub
w przypadku nietolerancji statyn jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn
- przebyty zawał serca z udokumentowaną miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego
oraz dodatkowym jednym zdarzeniem
(wieńcowym – dodatkowy zawał, wielonaczyniowa choroba wieńcowa, <50l w chwili pierwszego zawału, po zabiegu PCI lub CABG,
miażdżycowym – tętnic obwodowych, tętnic mózgowych).

3.1.2. Proponowany załącznik B.101 Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD 10: E78.01, I21, I22, I25)

Alirokumab, ewolokumab, inklisiran dostępne są dla pacjentów na poniższych zasadach:

- wiek 18 lat i powyżej, brak hiperlipidemii wtórnej, brak homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej, wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią,
- LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l)**
pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami
(stosowanego łącznie przez co najmniej 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc)
w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem
lub
w przypadku nietolerancji statyn jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn
- przebyty zawał serca z udokumentowaną miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego
oraz dodatkowym jednym zdarzeniem
(wieńcowym – dodatkowy zawał, wielonaczyniowa choroba wieńcowa, <50l w chwili pierwszego zawału, po zabiegu PCI lub CABG,
miażdżycowym – tętnic obwodowych, tętnic mózgowych).

3.1.3. Wskazania rejestracyjne

Alirokumab jest wskazany do stosowania

- u dorosłych
 - z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną
 - oraz u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych
 - z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)
- 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.

Ponadto 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.

Ewolokumab jest wskazany do stosowania

- u dorosłych
 - z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią
 - oraz u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat
 - z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii,
- jako uzupełnienie diety: w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Ponadto 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.

Inklisiran 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.

3.1.3.1. Uwaga Agencji

W żadnym z zapisów wskazań rejestracyjnych nie odniesiono się do poziomów cholesterolu frakcji LDL u pacjentów. Zamieszczono jedynie informację o nie osiągnięciu celu terapeutycznego dla wartości tego parametru. W związku z powyższym nie można stwierdzić w sposób jednoznaczny czy oceniane wskazanie wykracza poza brzmienie wskazania rejestracyjnego.

3.1.4. Dane z badań klinicznych

3.1.4.1. Alirokumab (dane przedstawione w AWA OT.4331.14.2020)

Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie, ODYSSEY OUTCOMES;

Źródło finansowania: Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 40 lat; hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa) 1-12 mies. przed randomizacją;
- **LDL-C ≥ 70 mg/dl** lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl lub apoB ≥ 80 mg/dl mierzone po min. 2 tygodniach stabilnego leczenia atorwastatyną 80 mg/dobę, rosuwastatyną 20- 40 mg/dobę lub maksymalną tolerowaną dawką jednej z ww. statyn w tym brak leczenia statynami w przypadku występowania niedopuszczalnych skutków ubocznych.

Charakterystyka populacji:

Łącznie w grupach badanych było po 9 462 pacjentów, w wieku około 59 lat, z udziałem 25% kobiet. Na początku badania średni poziom cholesterolu LDL (\pm SD) wynosił **92 \pm 31 mg/dl** (2,38 \pm 0,80 mmol/l).

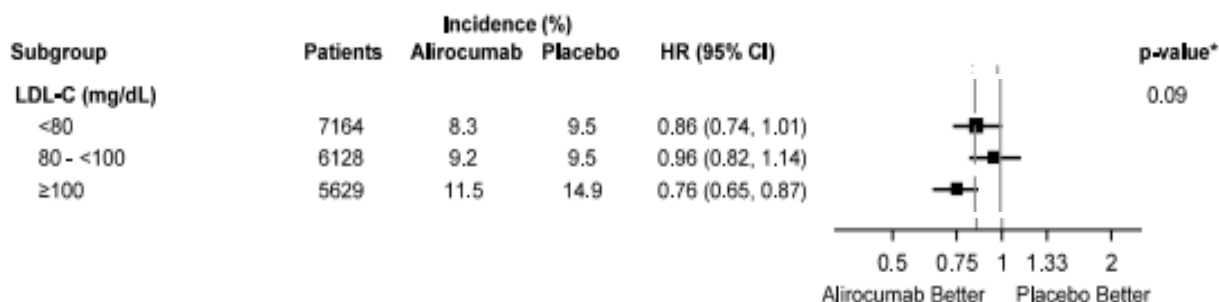
W grupie alirokumabu średnie stężenie cholesterolu LDL po 4, 12 i 48 miesiącach po randomizacji wynosiło odpowiednio

- 40 mg/dl (1,0 mmol/l), 48 mg/dl (1,2 mmol/l) i 66 mg/dl (1,7 mmol/l);

w grupie placebo średni poziom cholesterolu LDL po 4, 12 i 48 miesiącach po randomizacji wyniósł

- 93 mg/dl (2,4 mmol/l), 96 mg/dl (2,5 mmol/l) i 103 mg/dl (2,7 mmol/l).

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES pierwszorzędnym punktem końcowym było występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), zdefiniowanych jako: zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwieny udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji.



Rysunek 1. Wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego badania ODYSSEY OUTCOMES w podgrupach ze względu na początkowy poziom LDL-C

Dane zamieszczone w materiałach dodatkowych do publikacji wiodącej wskazują, że najwięcej pacjentów miało wejściowy poziom LDL-C w zakresie 70-80 mg/dl (38%). Nie odnotowano istotnej statystycznie poprawy wyników w zakresie wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w grupach pacjentów 70-80 oraz 80-100 mg/dl. Istotną statystycznie wyższość alirokumabu względem placebo odnotowano w populacji pacjentów z wejściowym poziomem cholesterolu frakcji LDL ≥ 100 mg/dl, różnica rozpowszechnienia zdarzeń 11,5% vs 14,9%; HR 0,76 (95% CI: 0,65; 0,87).

3.1.4.2. Ewolokumab (dane przedstawione w AWA OT.4331.57.2019)

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, fazy III, FOURIER;

Źródło finansowania: Amgen

Kryteria włączenia:

- kobiety lub mężczyźni w wieku >40 do ≤ 85 lat w czasie wyrażania świadomej zgody; histologicznie lub klinicznie udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa,
- najnowsze wyniki LDL-C oznaczone na czczo ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l) podczas badania przesiewowego po ≥ 2 tyg. stabilnej terapii obniżającej poziom lipidów.

Charakterystyka populacji:

Łącznie 27 564 pacjentów przeszło randomizację do grupy otrzymującej ewolokumab (13 784 pacjentów) lub do grupy placebo (13 780 pacjentów). Średni wiek pacjentów wynosił 63 lata, a 24,6% pacjentów stanowiły kobiety; U 81,1% pacjentów wystąpił zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, u 19,4% udar niekrwotoczny, a u 13,2% objawową chorobę tętnic obwodowych.

Mediana poziomu cholesterolu LDL na początku badania wynosiła **92 mg/dl** (przedział międzykwartylowy, 80 do 109) (2,4 mmol/l [przedział międzykwartylowy, 2,1 do 2,8]).

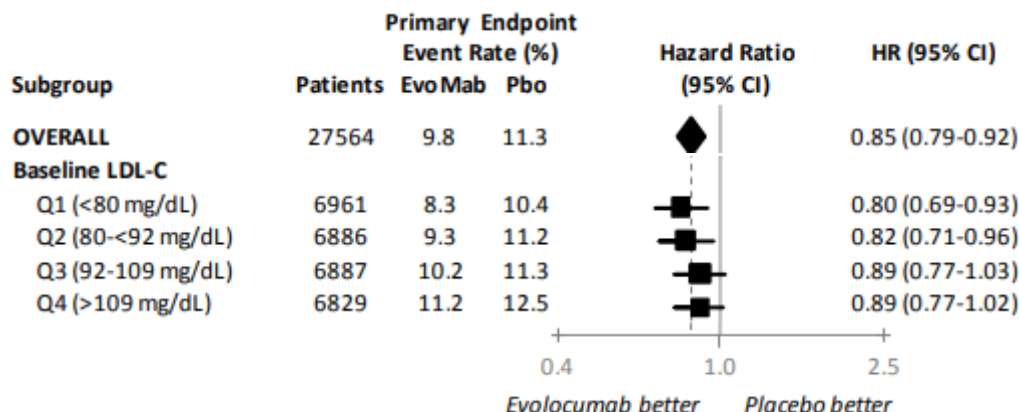
W grupie pacjentów przyjmujących ewolokumab, po 48-tygodniowym okresie obserwacji, stężenie LDL-C było średnio o 59-61% niższe niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Mediana absolutnej redukcji stężenia LDL-C w ramieniu EWO w porównaniu do ramienia PLB wyniosła 56-58 mg/dl. Zaobserwowane różnice były istotne statystycznie.

W populacji ogólnej badania FOURIER, po 48-tygodniowym okresie obserwacji,

- 87% pacjentów z ramienia EWO i 18% pacjentów z ramienia PLB osiągnęło poziom LDL-C ≤ 70 mg/dl,
- 67% pacjentów z ramienia EWO i 0,5% pacjentów z ramienia PLB osiągnęło poziom LDL-C ≤ 40 mg/dl,
- 42% pacjentów z ramienia EWO i $<0,1\%$ pacjentów z ramienia PLB osiągnęło poziom LDL-C ≤ 25 mg/dl.

Wskazane różnice są istotne statystycznie ($p < 0,001$).

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności były poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, zdefiniowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub rewaskularyzacja wieńcowa.



Rysunek 2. Wyniki dla pierwszorzędownego punktu końcowego badania FOURIER w podgrupach ze względu na początkowy poziom LDL-C

Dane zamieszczone w materiałach dodatkowych do publikacji wiodącej wskazują, że najwięcej pacjentów miało wejściowy poziom LDL-C w zakresie 70-80 mg/dl (25%). Nie odnotowano istotnej statystycznie poprawy wyników w zakresie wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego w grupach pacjentów 92-109 oraz >109 mg/dl. Istotną statystycznie wyższość ewolokumabu względem placebo odnotowano w populacji pacjentów z wejściowym poziomem cholesterolu frakcji LDL <92 mg/dl, różnica rozpowszechnienia zdarzeń w grupie 70-80 mg/dl wyniosła 8,3% vs 10,4%, HR 0,80 (95% CI: 0,69; 0,93) a w grupie 80-92 mg/dl wyniosła 9,3% vs 11,2%, HR 0,82 (0,71; 0,96).

3.1.4.3. Inkisiran (dane przedstawione w AWA OT.4231.64.2021)

Dwa badania prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe:

- ORION-10; sponsorowane przez Medicines Company;
- ORION-11; sponsorowane przez Medicines Company.

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 lat; z historią ASCVD (CHD, CVD lub PAD) lub z odpowiednikami ryzyka ASCVD (cukrzyca typu 2, rodzinna hipercholesterolemia (FH), w tym pacjenci, u których 10-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego oszacowane przez Framingham Risk Score for Cardiovascular Disease lub jego odpowiednik ma docelowy poziom LDL-C <100 mg/dl
- poziom LDL-C w surowicy $\geq 1,8$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) u pacjentów z ASCVD lub $\geq 2,6$ mmol/l (≥ 100 mg/dl) dla osób z równoważnym ryzykiem ASCVD w badaniach przesiewowych.

Charakterystyka populacji:

W badaniach ORION-10 i ORION-11 wzięło udział odpowiednio 2 329 i 2 381 pacjentów, randomizacji poddano 1 561 i 1 617 pacjentów. Populacje obejmowały 781 pacjentów przypisanych do grupy inkisiranu i 780 do placebo w badaniu ORION-10 oraz 810 pacjentów przypisanych do inkisiranu i 807 do placebo w badaniu ORION-11. Zdecydowana większość pacjentów ukończyła projekt do wizyty na koniec badania w 540. dniu (odpowiednio 90,6% i 95,2%).

W związku z powyższym te dwa badania dostarczają 2 166 pacjentolat ekspozycji na inkisiran.

Charakterystyka populacji w każdym badaniu była podobna pod względem wieku i odsetka włączonych mężczyzn, ale istniały różnice między badaniami – do badania ORION-10 włączono mniej pacjentów rasy białej, ale większy odsetek pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem, i heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Chociaż do obu badań włączono pacjentów z miażdżycową chorobą układu krążenia, do badania ORION-11

203 pacjentów (12,6%) włączono do kategorii o równoważnym ryzyku, z czego 132 (65,0%) chorowało na cukrzycę, a 30 (14,8%) na cukrzycę heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemię, a u 41 (20,2%) ryzyko chorób układu krążenia przewidywane w ciągu 10 lat wynosiło 20% lub więcej.

W badaniu ORION-10 procentowa zmiana poziomu cholesterolu LDL w 510. dniu wyniosła

- +1,0% w grupie placebo
- -51,3% w grupie inkisiranu,
co skutkowało różnicą między grupami wynoszącą -52,3% (95% CI: -55,7; -48,8; $p < 0,001$).

Skorygowana w czasie zmiana poziomu cholesterolu LDL po 90. dniu do 540. dnia (podobny pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z wartością wyjściową wyniosła

- +2,5% w przypadku placebo
- -51,3% w przypadku inkisiranu,
co stanowi różnicę między grupami wynoszącą -53,8% (95% CI, -56,2; -51,3; $p < 0,001$).

W badaniu ORION-11 procentowa zmiana poziomu cholesterolu LDL w 510. dniu wyniosła

- +4,0% w grupie placebo
- -45,8% w grupie inkisiranu,
co skutkowało różnicą między grupami wynoszącą -49,9% (95% CI, -53,1; -46,6; $p < 0,001$).

Odpowiednia skorygowana w czasie zmiana poziomu cholesterolu LDL wyniosła

- +3,4% w przypadku placebo
- -45,8% w przypadku inkisiranu,
co stanowi różnicę między grupami wynoszącą -49,2% (95% CI, -51,6; -46,8; $p < 0,001$).

3.1.4.4. Uwaga Agencji

Wszystkie badania rejestracyjne dla analizowanych technologii finansowanych w programie B.101 były przeprowadzone w populacji pacjentów rekrutowanej wg kryterium dla frakcji LDL cholesterolu zgodnej z ocenianą propozycją zmian w zapisach programu. Dodatkowo należy zauważyć, że w dokumentach wytworzonych przez AOTMiT zwracano wówczas uwagę na ograniczenia analiz przedłożonych przez wnioskodawców, gdzie nie odnaleziono badań przeprowadzonych bezpośrednio we wnioskowanej populacji.

Aktualnie projekt zakłada *de facto* uchylenie tego ograniczenia przynajmniej pod względem kwalifikacji pacjentów z uwagi na poziom LDL cholesterolu.

3.1.5. Poprzednie oceny AOTMiT

3.1.5.1. Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa AOTMiT

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko RP nr 112/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku.</p>	<p>Rada przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) 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” obejmującej oba dostępne w Polsce inhibitory PCSK9.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska</u></p> <p>Wyniki badań klinicznych przemawiają za objęciem refundacją ewolokumabu w grupie chorych najwyższego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, nie ma jednak uzasadnienia, aby dostępne w Polsce inhibitory PCSK9 stosowane były w kilku odrębnych programach lekowych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 112/2019 z dnia 19 grudnia 2019 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej” pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu oraz wprowadzania instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy maksymalne wydatki płatnika.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Wnioskowana populacja jest nie jest w pełni zgodna z populacją przedstawioną w analizie klinicznej. Wniosek dotyczy pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej w zdefiniowanych populacjach. Odnalezione rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania ewolokumabu, jednak zwracają uwagę na wysokie koszty leczenia. Podobnie jak Rada Przejrzystości Prezes sugeruje rozważenie jednego programu lekowego, obejmujący wnioskowany lek oraz alirokumab finansowany w hipercholesterolemii rodzinnej.</p>
<p>Stanowisko RP nr 46/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirocumabum), w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada stoi na stanowisku, iż alirokumab i ewolokumab powinny być finansowane w ramach jednego programu lekowego i jednej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dostępne dane kliniczne dotyczące efektywności klinicznej alirokumabu u pacjentów z miażdżycą, w tym u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz z chorobą wielonaczyniową, pochodzą z badania ODYSSEY OUTCOMES. 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.</p> <p>Główne argumenty decyzji: skuteczność kliniczna w grupie chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego; efektywność kosztowa; wcześniejsza pozytywna opinia Rady w tym wskazaniu dla ewolokumabu.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 46/2020 z dnia 7 sierpnia 2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu, który zwiększy prawdopodobieństwo uzyskania efektywności-kosztowej alirokumabu.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wyniki badania wskazują na skuteczność alirokumabu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, którym było występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz drugorzędowych punktów końcowych (jakiegokolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwinną serca, poważne zdarzenia niedokrwienne serca, jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienno niezakończony zgonem, wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny). Najważniejsze ograniczenia dotyczą rozbieżności w populacji włączonej do badania a populacją docelową opisaną kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, szczególnie w zakresie wcześniejszego leczenia.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>W programie lekowym jako kryterium kwalifikacji wskazano wcześniejsze stosowanie terapii statyny+ezetymib. W badaniu natomiast schemat ten stosowało 3% pacjentów, przy czym nie wyszczególniono wyników dla tej grupy pacjentów. Analiza wpływu na budżet charakteryzuje się znaczącymi ograniczeniami, które wpływają na jej wiarygodność i sugerują, że rzeczywiste wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe. Zasadne jest zatem pogłębienie RSS, który w pełni zabezpieczy budżet płatnika publicznego przed nadmiernym obciążeniem.</p>
<p>Stanowisko RP nr 23/2022 z dnia 14 marca 2022 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Leqvio (inclisiranum), w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, w ramach wspólnej grupy limitowej z inhibitorami PCSK9 i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Wysokiej jakości dowody naukowe, w tym randomizowane próby kliniczne wskazują na skuteczność inklisiranu u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią oraz w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2022 z dnia 16 marca 2022 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Leqvio, inclisiranum w programie lekowym „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem (...).</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W związku z wysoką heterogenicznością badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego dla profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii lekowych, a jedynie przedstawiono zestawienie numerycznych wartości dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych. Na niepewność wnioskowania w obszarze oceny klinicznej w szczególności wpływa również fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane technologie lekowej i badań oceniających skuteczność praktyczną ocenianej technologii medycznej. Ponadto warto podkreślić, że dotychczas nie potwierdzono wpływu INK na śmiertelność sercowo-naczyniową i całkowitą.</p> <p>Ze względu na te niepewności zaproponowane warunki instrumentu dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczające i ewentualna refundacja powinna wiązać się z pogłębieniem instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Mając na uwadze powyższe, z powodu braku przewagi wnioskowanej technologii nad komparatorem oraz z powodu ograniczeń przeprowadzonych analiz, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie ocenianej terapii ze środków publicznych we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, jedynie w przypadku pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka w taki sposób aby koszt leczenia inklisiranem był niższy od kosztu leczenia alirokumabem i ewolokumabem.</p> <p>Jednocześnie zgodnie z opinią Rady Przejrzystości pozostawiam do rozważenia umieszczenie leku Leqvio (inclisiran) we wspólnej grupie limitowej z inhibitorami PCSK9.</p>

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie aktualnych wytycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z zaburzeniami lipidowymi z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, przeprowadzono 09.02.2024 r. na stronach polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, <https://ptkardio.pl/>
- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, <https://ptlipid.pl/>
- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology), <https://www.escardio.org/>
- Amerykańskie Kolegium Kardiologii (American College of Cardiology), <https://www.acc.org/>
- Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (American Heart Association), <https://www.heart.org/>
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence), <https://www.nice.org.uk/>

W wytycznych polskich i europejskich u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, zaleca się **zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL do wartości <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)** i o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, ESC/EAS 2019).

W wytycznych polskich podkreślono, że w prewencji pierwotnej u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka oraz u pacjentów z FH z ASCVD chorobą sercowo-naczyniową związaną z miażdżycą, jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz **docelowe stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)**. 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 (klasa I, poziom B), (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021).

W wytyczne AHA 2018 wskazano, że u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka z ASCVD i **LDL-C ≥ 70 mg/dl** pomimo leczenia maksymalnymi dawkami statyn, preferowanym lekiem początkowym jest ezetymib, a inhibitory PCSK9 są opcją leczenia wtedy, gdy pacjent stosował statynę i ezetymib.

Należy podkreślić, że w modyfikacji programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”, zaproponowano zmianę poziomu LDL-C z: LDL-C >100 mg/dl (2,5 mmol/l) na LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l), u dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. W wytycznych polskich wskazano, że celem terapeutycznym dla terapii hipolipemizującej (cholesterol LDL-C) przy bardzo dużym ryzyku sercowo-naczyniowego: wynosi LDL-C <55 mg/dl (1,4 mmol/l), natomiast przy dużym ryzyku wynosi LDL-C <70 mg/dl (1,8 mmol/l). Jedynie w wytycznych AHA 2018 wskazano, że u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka z ASCVD poziom LDL-C ≥ 70 mg/dl.

Tabela 2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych</p> <p>Stężenie LDL-C jest podstawowym lipidowym parametrem określającym ryzyko-sercowo-naczyniowe i określa cele leczenia hipolipemizującego (klasa I, poziom A).</p> <p>Profil lipidowy (cholesterol LDL-C) na czczo i nie na czczo: ryzyko sercowo-naczyniowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekstremalne <40 mg/dl (1 mmol/l); • bardzo duże <55 mg/dl (1,4 mmol/l); • duże <70 mg/dl (1,8 mmol/l); • umiarkowane <100 mg/dl (2,6 mmol/l); • małe <115 mg/dl (3,0 mmol/l). <p>Rekomendowane kategorie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego - bardzo duże ryzyko</p> <p>Udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych choroba sercowo-naczyniowa; 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 m²; hipercholesterolemia rodzinna FH z chorobą sercowo-naczyniową lub innym dużym czynnikiem ryzyka; ryzyko $\geq 10\%$ i $\leq 20\%$ wg skali Pol-SCORE. Poziom ryzyka określa występowanie przynajmniej jednego z czynników wymienionych w poszczególnych kategoriach.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<p>Leczenie zaburzeń lipidowych w wybranych populacjach</p> <p>W prewencji pierwotnej u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka oraz u pacjentów z FH z ASCVD jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl).</p> <p><u>Rekomendowane stężenia cholesterolu LDL jako cele leczenia hipolipemizującego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów w prewencji wtórnej z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL do wartości $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) i o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej (klasa I, poziom A). • U pacjentów w prewencji pierwotnej z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, z lub bez FH, zaleca się zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) i o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej (klasa I, poziom C). <p><u>Rekomendacje dotyczące zasad leczenia hipolipemizującego.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (klasa I, poziom A). • 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 (klasa I, poziom B). <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u osób w wieku podeszłym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie statynami w prewencji pierwotnej > 75 lat można rozważyć u osób należących do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka (klasa IIb, poziom B). <p>Rekomendacje dotyczące intensywności leczenia hipolipemizującego z uwzględnieniem terapii skojarzonej w grupie dużego ryzyka sercowo-naczyniowego</p> <table border="1" data-bbox="386 891 1449 1541"> <thead> <tr> <th data-bbox="386 891 555 936">Grupa ryzyka</th> <th data-bbox="555 891 833 936">LDL-C</th> <th data-bbox="833 891 1449 936">Rodzaj terapii</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="386 936 555 1541">Bardzo duże ryzyko</td> <td data-bbox="555 936 833 1541">< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego cholesterolu LDL-C $\geq 50\%$</td> <td data-bbox="833 936 1449 1541"> <p><u>Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (%spadek LDL-C 60-80%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Atorwastatyna 40-80 mg/d + Ezetymib 10 mg/d • Rosuwastatyna 20-40 mg/d + Ezetymib 10 mg/d • Atorwastatyna 40-80 mg/d + Ezetymib 10 mg/d + Kwas bempediowy 180 mg/d2 • Rosuwastatyna 20-40 mg/d + Ezetymib 10 mg/d + Kwas bempediowy 180 mg/d • Rosuwastatyna 10 mg + Ezetymib 10 mg/d + Kwas bempediowy 180 mg/d* • Atorwastatyna 20 mg + Ezetymib 10 mg/d + Kwas bempediowy 180 mg/d <ul style="list-style-type: none"> • Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie • Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie • Rosuwastatyna 5-10 mg/d (+Ezetymib 10 mg/d) + Alirokumab/Ewolokumab/Inklisiran • Atorwastatyna 10- 20 mg/d (+Ezetymib 10 mg/d) + Alirokumab/Ewolokumab/Inklisiran • Simwastatyna 20-40 mg/d (+Ezetymib 10 mg/d) + Alirokumab/Ewolokumab/Inklisiran </td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Klasa zaleceń:</i></p> <p><i>klasa I - istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna; Klasa II - dane z , badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury;</i></p> <p><i>Klasa IIa - przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/ procedury;</i></p> <p><i>Klasa IIb - dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/ procedury;</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych</i></p> <p><i>poziom A - dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz;</i></p> <p><i>poziom B - dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji;</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań; badań retrospektywnych i rejestrów.</i></p>	Grupa ryzyka	LDL-C	Rodzaj terapii	Bardzo duże ryzyko	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego cholesterolu LDL-C $\geq 50\%$	<p><u>Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (%spadek LDL-C 60-80%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Atorwastatyna 40-80 mg/d + Ezetymib 10 mg/d • Rosuwastatyna 20-40 mg/d + Ezetymib 10 mg/d • Atorwastatyna 40-80 mg/d + Ezetymib 10 mg/d + Kwas bempediowy 180 mg/d2 • Rosuwastatyna 20-40 mg/d + Ezetymib 10 mg/d + Kwas bempediowy 180 mg/d • Rosuwastatyna 10 mg + Ezetymib 10 mg/d + Kwas bempediowy 180 mg/d* • Atorwastatyna 20 mg + Ezetymib 10 mg/d + Kwas bempediowy 180 mg/d <ul style="list-style-type: none"> • Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie • Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie • Rosuwastatyna 5-10 mg/d (+Ezetymib 10 mg/d) + Alirokumab/Ewolokumab/Inklisiran • Atorwastatyna 10- 20 mg/d (+Ezetymib 10 mg/d) + Alirokumab/Ewolokumab/Inklisiran • Simwastatyna 20-40 mg/d (+Ezetymib 10 mg/d) + Alirokumab/Ewolokumab/Inklisiran
Grupa ryzyka	LDL-C	Rodzaj terapii					
Bardzo duże ryzyko	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego cholesterolu LDL-C $\geq 50\%$	<p><u>Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (%spadek LDL-C 60-80%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Atorwastatyna 40-80 mg/d + Ezetymib 10 mg/d • Rosuwastatyna 20-40 mg/d + Ezetymib 10 mg/d • Atorwastatyna 40-80 mg/d + Ezetymib 10 mg/d + Kwas bempediowy 180 mg/d2 • Rosuwastatyna 20-40 mg/d + Ezetymib 10 mg/d + Kwas bempediowy 180 mg/d • Rosuwastatyna 10 mg + Ezetymib 10 mg/d + Kwas bempediowy 180 mg/d* • Atorwastatyna 20 mg + Ezetymib 10 mg/d + Kwas bempediowy 180 mg/d <ul style="list-style-type: none"> • Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie • Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie • Rosuwastatyna 5-10 mg/d (+Ezetymib 10 mg/d) + Alirokumab/Ewolokumab/Inklisiran • Atorwastatyna 10- 20 mg/d (+Ezetymib 10 mg/d) + Alirokumab/Ewolokumab/Inklisiran • Simwastatyna 20-40 mg/d (+Ezetymib 10 mg/d) + Alirokumab/Ewolokumab/Inklisiran 					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESC/EAS 2019 (Europa)</p>	<p>Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach - leczenie zaburzeń lipidowych w celu obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego</p> <p><u>Pacjenci z grupy bardzo dużego ryzyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W prewencji pierwotnej u osób z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka należy rozważyć zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl), (klasa IIa). U pacjentów z cukrzycą typu 2 należących do grupy bardzo dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). U pacjentów z T2DM należących do grupy dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl). Statyny zaleca się u pacjentów z T1DM należących do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka, (klasa I). W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, u których za pomocą statyny stosowanej w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto wartości docelowych, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 (klasa I). U pacjentów z FH z grupy bardzo dużego ryzyka (tzn. z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka), u których za pomocą statyny stosowanej w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto wartości docelowych, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9. Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka, jeżeli nie osiągnięto wartości docelowych przy stosowaniu statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem (klasa I). U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C przynajmniej o 50% w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). Jeżeli nie udało się osiągnąć celów leczenia, zaleca się terapię skojarzoną (klasa I). <p>Wytyczne ESC zostały przetłumaczone na język polski i zamieszczono je na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.</p> <p><i>Klasa zaleceń:</i></p> <p><i>klasa I - dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne (zaleca się lub jest wskazane);</i></p> <p><i>klasa II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne;</i></p> <p><i>klasa IIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu (należy rozważyć);</i></p> <p><i>klasa IIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (można rozważyć)</i></p>
<p>NICE 2023 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej</p> <p>W ramach pierwotnej profilaktyki chorób układu krążenia (CVD) należy zidentyfikować osoby, które mogą być obciążone wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych.</p>
<p>AHA 2018 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące cholesterolu</p> <p>U pacjentów bardzo wysokiego ryzyka z ASCVD i LDL-C ≥ 70 mg/dl pomimo leczenia maksymalnymi dawkami statyn preferowanym lekiem początkowym jest ezetymib (klasa IIa; poziom zalecenia B), a inhibitory PCSK9 (klasa IIa; poziom zalecenia A), są opcją tylko wtedy, gdy pacjent stosował statynę i ezetymib (klasa I, poziom wiarygodności B).</p> <p><i>Klasa I (silna) – korzyść znacznie przewyższa ryzyko; zalecane jest leczenie;</i></p> <p><i>Klasa IIa (umiarkowana) – korzyść przewyższa ryzyko; leczenie jest rozsądne;</i></p> <p><i>Poziom A – dowody wysokiej jakości</i></p>
<p>AHA/ACC/AACVPR/ AAPA/ABC/ ACPM/ADA/ AGS/ApHA/ASPC/ NLA/PCNA 2018</p>	<p>Wytyczne dotyczące cholesterolu</p> <p><u>Pacjenci z grupy bardzo dużego ryzyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku ASCVD bardzo wysokiego ryzyka należy przyjąć LDL-C wynoszący 70 mg/dl (1,8 mmol/l), aby rozważyć dodanie do statyn inne opcje. U pacjentów z ASCVD bardzo wysokiego ryzyka odpowiednie jest dodanie ezetymibu do maksymalnie tolerowanej terapii statynami, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się na poziomie ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l). U pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka, u których poziom LDL-C utrzymuje się na poziomie ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) podczas leczenia maksymalnie tolerowaną statyną i ezetymibem, odpowiednie jest dodanie inhibitora PCSK9, chociaż bezpieczeństwo długoterminowe (> 3 lata) jest niepewne, a efektywność kosztowa jest niska przy cenach z połowy 2018 r. <p>U pacjentów z ASCVD z bardzo wysokim ryzykiem, na podstawie progowego stężenia LDL-C ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l), wskazuje się na zasadność dodania terapii innych niż statyny podczas leczenia maksymalną dawką statyny.</p>

5. Aktualna praktyka leczenia

5.1. Metodyka badania rzeczywistej praktyki klinicznej – analiza zawartości baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ

Z uwagi na skierowaną w zleceniu prośbę dotyczącą oceny zmian wielkości populacji docelowej podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Prace prowadzono w bazie LEK², w której gromadzone są informacje o wykorzystaniu refundacji aptecznej.

Ze względu na treść ocenianych wskazań, które analizując zapisy proponowanego załącznika poszerzają kryteria kwalifikacji dla populacji docelowej, przeprowadzono analizę potencjału populacji oraz analizę ograniczoną wyłącznie do pacjentów leczonych w programie lekowym.

5.2. Liczebność populacji

5.2.1. Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza LEK, w której NFZ gromadzi dane dotyczące realizacji refundacji w ramach aptek ogólnodostępnych – produkty lecznicze dostępne na receptę. Następnym etapem było określenie charakterystyki pacjentów na podstawie wszystkich zrealizowanych świadczeń u tych pacjentów, spełniających pierwsze kryterium, prace przeprowadzono w oparciu o bazę SWIAD³, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10.

Kolejne kryteria programu w kontekście liczebności populacji przeprowadzono w oparciu o rodzaj i nazwę grupy JGP sprawozdawanej w przypadku zidentyfikowanej uprzednio populacji pacjentów.

Liczebność populacji wyjściowej z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego określonej jako spełnienie łączne kryteriów wspólnych:

- wiek 18 lat i powyżej;
- okres leczenia statynami trwający co najmniej 3 miesiące, w tym co najmniej 1 miesiąc leczenia skojarzonego (statyna w maksymalnych tolerowanych dawkach + ezetymib):
 - atorwastatyna 80 mg lub rosuwastatyna 40 mg, a następnie atorwastatyna 40-80 mg lub rosuwastatyna 20-40 mg,
 - w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg,
 - uwzględniono zarówno terapię prowadzoną w oparciu o jednoskładnikowe produkty lecznicze jak i o dostępne produkty złożone,
 - ze względu na brak danych pozwalających na określenie całkowitej nietolerancji statyn rozumianej jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące) odstąpiono od modelowania wielkości tej populacji na podstawie danych od płatnika;

² prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-lek/>

³ prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiad/>

- zawał serca, który wystąpił do 24 miesięcy przed końcem okresu obserwacji pacjentów w bazie (30.06.2023 r.) określony jako sprawozdane rozpoznanie zgodne z ICD-10 (rozpoznanie główne w trakcie wykonywania świadczenia I21 i I22 wraz ze wszystkimi możliwymi podkodami) przy świadczeniach związanych z wykonaniem procedury inwazyjnej w ramach JGP dla ostrego zespołu wieńcowego
- oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym
 - *dodatkowo przebyty zawał serca w wywiadzie*, analiza liczebności wiąże się z ograniczeniami dotyczącymi okresu objętego analizą – wystąpienie pierwszego zawału u pacjenta przed rokiem 2014 nie będzie odnotowane w niniejszej analizie;
 - *wiek poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału*, przyjęto wiek w chwili dodatkowego zawału określonego jak wyżej z tożsamymi ograniczeniami wnioskowania;
 - *po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej*, w niniejszej analizie przyjęto za słownikiem JGP, że PCI może być sprawozdawane w grupach E11, E12, E14, E20, E23, E25, E26, z kolei CABG może być zrealizowane w ramach E04, E05, E06 i E07;
 - *choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe*, rozumiana w analizie jako sprawozdanie u pacjenta spełniającego kryterium pierwsze i drugie, świadczenia z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 I70.1, 2, 8, 9 odpowiadającego potwierdzonej miażdżycy naczyń poza wieńcowymi (ICD-10 I70.0 – miażdżycza aorty):
 - program wskazuje na doszczegółowienie jako choroba tętnic obwodowych (PAD), tj. chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85, lub przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych, lub amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej; lub choroba tętnic mózgowych, tj. przebyty udar mózgu niedokrwienny, lub przemijający atak niedokrwienny (TIA).
 - Ze względu na architekturę baz, niemożliwe jest określenie pacjentów z chromaniem przestankowym, uzupełniająco zostanie policzona populacja z rewaskularyzacją (rozumianą jako JGP E04, E05, E06 i E07), amputacjami (JGP H72) oraz udarami niedokrwiennymi (rozpoznanie I63 wraz z podkodami).

Wyniki oszacowań

Okres leczenia statynami trwający co najmniej 3 miesiące, w tym co najmniej 1 miesiąc leczenia skojarzonego (statyna w maksymalnych tolerowanych dawkach + ezetymib) + wiek 18 lat i powyżej + zawał serca, który wystąpił do 24 miesięcy przed końcem okresu obserwacji:

13 783 pacjentów

- dodatkowo przebyty zawał serca w wywiadzie

2 678 pacjentów

- wiek poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału

1 183 pacjentów

- po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej

13 065 pacjentów

- choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe

2 644 pacjentów

Tabela 3. Oszacowania populacji docelowej – pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

n = 13 783 pacjentów	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
dodatkowo przebyty zawał	330	371	364	464	498	616	656	497	-	-
wiek <50 rż w chwili zawału	66	50	54	51	46	52	54	442	754	207
PCI lub CABG	534	565	601	632	584	652	639	4 696	7 675	1 680
choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe	366	414	439	461	514	626	593	837	1 145	791

5.2.2. Program B.101

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między 02.01.2014 r. a 30.06.2023 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Tabela 4. Populacja leczona w ramach programu lekowego B.101

substancje czynne	2019	2020	2021	2022	2023*	suma
ALIROCUMABUM - S.C. 1 MG	81	90	164	317	430	481
EVOLOCUMABUM - INJ. 1 MG	6	29	99	199	258	288
INCLISIRANUM - SC - 1 MG	-	-	-	17	174	175
suma końcowa	85	118	260	528	849	893
dynamika	-	+39%	+120%	+103%	-	-

* na czas sporządzenia niniejszej analizy dla 2023 roku dostępne były dane wyłącznie za pierwsze półrocze

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

Dysponując pełnym zakresem danych wykazano, że z programu lekowego B.101 w ciągu ponad 4 lat realnej dostępności dla pacjentów do leczenia z wykorzystaniem alirokumabu, ewolokumabu i inklisiranu zakwalifikowano **893 pacjentów**. Należy mieć jednak na uwadze, że początkowo program był zarezerwowany wyłącznie dla pacjentów z rodzinną postacią hipercholesterolemii oraz restrykcyjnymi kryteriami włączenia obejmującymi spełnienie kwalifikacji do leczenia aferezą LDL-C >160 mg/dl. Ponadto obwieszczenie wprowadzające program B.101 było obowiązującym od 1 listopada 2018 r., a pierwsze podanie substancji czynnej w programie nastąpiło 13.03.2019 r.

Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego została dodana do programu B.101 wraz z obwieszczeniem obowiązującym od 1 listopada 2020 r. Wówczas definicja pacjenta obejmowała:

- LDL-C >100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami w maksymalnie tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w połączeniu z ezetymibem;
- przebycie zawału do 12 miesięcy przed włączeniem oraz dodatkowy zawał w wywiadzie lub choroba miażdżycowa innych tętnic niż wieńcowe.

Kolejna zmiana weszła w życie z dniem 1 listopada 2022 r., wówczas dodano nową technologię – inklisiran, rozszerzono definicję pacjenta z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego do aktualnie obowiązującego jej brzmienia.

We wrześniu 2023 r. zmiany w programie B.101 dotyczyły rozdziału technologii stosowanych w rodzinnej postaci na heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną oraz homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną, w której dodano pierwszą technologię – lomitapid.

5.2.3. Wnioski końcowe

Należy wskazać, że aktualne brzmienie kryteriów włączenia pacjentów do programu jest na tyle szerokie, że uwzględniając wyłącznie kryterium związane z zawałem, z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych do 2 lat w wywiadzie praktycznie definiuje populację docelową. Zdecydowana większość pacjentów (95%) ma dodatni wywiad w kierunku PCI lub CABG.

Zważywszy na wyniki uzyskane z przeglądu baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ celem wskazania aktualnej maksymalnej populacji docelowej oraz kwalifikowalność pacjentów do leczenia w ramach programu B.101 można stwierdzić bardzo niskie zainteresowanie kliniczne tymi technologiami. Może składać się na to jednak wiele kwestii, które mogą być nie w pełni określone: niskie rozpowszechnienie informacji o programie B.101, przekonanie praktyków o restrykcyjnych kryteriach kwalifikacji, brak zainteresowania po stronie pacjentów i organizacji pacjenckich z zakresu lipidologii i kardiologii.

Wobec powyższego oszacowania wpływu na budżet zostaną przeprowadzone o prognozy na podstawie populacji włączanej do programu lekowego.

5.3. Stan finansowania – program B.101

W celu przedstawienia aktualnych wydatków płatnika publicznego ponoszonych z tytułu finansowania produktów rozliczeniowych w ramach programu lekowego B.101 dokonano analizy sprawozdawczej bazy danych NFZ na podstawie komunikatów SWIAD. Baza danych obejmuje informacje dotyczące wszystkich pacjentów, u których sprawozdano produkty kontraktowe związane z analizowanym programem, ocenie poddano stosowanie substancji czynnych z dokładnością do pojedynczej krotności rozliczonych jednostek. Krotność jest rozumiana w bazie jako liczba miligram substancji czynnej, należy przy tym mieć na uwadze, że NFZ finansuje liczbę substancji czynnej a nie opakowań produktu leczniczego. Przedstawiono również rzeczywistą kwotę refundacji poniesionej przez płatnika, która w odniesieniu do produktów leczniczych jest rozumiana jako cena hurtowa brutto.

Analicyści Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, która nie może być wyższa niż cena określona przez obwieszczenie. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte RSS. Instrumenty, które są oparte np. o payback nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako ceny uwzględniającej RSS.

Tabela 5. Refundacja u pacjentów w programie B.101 [mln zł]

	2019	2020	2021	2022	2023*
dgn	0,00	0,00	0,01	0,04	0,03
hosp. 1d	0,02	0,03	0,07	0,17	0,18
AOS	0,05	0,06	0,1	0,21	0,21
ALIROCUMABUM - S.C. 1 MG	0,8	1,56	1,84	3,69	2,93
EVOLOCUMABUM - INJ. 1 MG	0,02	0,33	0,88	2,29	1,79
INCLISIRANUM - SC - 1 MG	-	-	-	0,11	1,43
suma	0,89	1,98	2,9	6,51	6,57
l. pts.	85	118	260	528	849
ref./pts [zł]	10 378,71	16 803,28	11 133,34	12 317,36	7 714,69

* na czas sporządzenia niniejszej analizy dla 2023 roku dostępne były dane wyłącznie za pierwsze półrocze

dgn – diagnostyka w programie B.101; **hosp. 1d** – hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; **AOS** – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu;

Łączne obciążenie budżetu płatnika generowane przez pacjentów w programie leczenia mięsaków tkanek miękkich w ciągu okresu między rokiem 2014 a pierwszą połową roku 2023 generowało sumę 18,86 mln zł całkowitej refundacji. Średnia wartość refundacji na pacjenta była zróżnicowana. Odnotowano, że średnio pojedynczy pacjent generował obciążenie ponad 21 tys. zł.

6. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego

Celem przeprowadzonej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie zmian w obrębie prognozowanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o zmianie propozycji nowego brzmienia kryteriów kwalifikacyjnych dla programu B.101.

Uwzględniono wyłącznie perspektywę płatnika, przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Analiza uwzględnia scenariusz bazowy,

- leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego z zaburzeniami lipidowymi będzie prowadzone w oparciu o obowiązującą na czas sporządzenia analizy wersję programu.

Oceniany scenariusz prognozowany,

- leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego z zaburzeniami lipidowymi w ramach programu będzie realizowane w oparciu o proponowane modyfikacje.

Dla każdego ze scenariuszy określono wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny na podstawie liczebności populacji. Warianty określono korzystając z danych zgromadzonych w toku prac analitycznych, kierowano się oceną analityków Agencji.

6.1. Założenia

6.1.1. Populacja

Ocena zmian wielkości populacji została przeprowadzona po analizie zapisów proponowanego załącznika w odniesieniu do aktualnego brzmienia treści programu lekowego B.101 oraz wniosków płynących z analizy kwalifikowalności pacjentów do programu względem potencjalnej populacji docelowej. Z uwagi na fakt, że propozycja zakłada zmianę definicji pacjenta z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na podstawie charakterystyki populacji w badaniach rejestracyjnych, gdzie odsetek pacjentów ze stężeniem LDL cholesterolu w zakresie 70-100 mg/dl wyniósł 25-35% przyjęto, że może być to wzrost nowowłączanej populacji o 33-54%.

Scenariusz minimalny zakłada wzrost populacji na podstawie przyjęcia pełnych danych za lata 2019-2022, prognozowanych na podstawie funkcji REGLINX.ETS, gdzie przyszłą wartość oblicza się na podstawie istniejących (historycznych) wartości przy użyciu wersji AAA algorytmu wygładzania wykładniczego (ETS). Przewidywana wartość jest kontynuacją wartości historycznych w określonej dacie docelowej, która powinna być kontynuacją osi czasu. Populacja prognozowana jest zwiększana o odsetek przewidywanej populacji 33-54% dla kolejnych lat analizy.

Scenariusz minimalny zakłada wzrost populacji na podstawie funkcji REGLINX.ETS uwzględniając dane za 2023 rok oszacowane na podstawie ekstrapolacji miesięcznych danych z pierwszej połowy. Populacja prognozowana jest zwiększana o odsetek przewidywanej populacji 33-54% dla kolejnych lat analizy.

Tabela 6. Dane wejściowe do analizy wpływu na budżet – populacja nowowłączana

SCENARIUSZ	PARAMETR	2019	2020	2021	2022	2023	I rok AWB	II rok AWB	
minimalny	pop.bazowa	85	43	148	277	340	420	505	
	prognozowana							561	777
	inkrement							140	272
maksymalny	pop.bazowa	85	43	148	277	640	691	833	
	prognozowana						640	921	1 282
	inkrement							230	449

Zakłada się zwiększenie nowowłączanej populacji do programu o 140-230 pacjentów w pierwszym roku wejścia w życie decyzji oraz 272-449 pacjentów w roku kolejnym. Poważnym ograniczeniem jest nieznaną wzrost kwalifikowalności pacjentów w oparciu o aktualną definicję populacji docelowej.

6.1.2. Udziały

Przeprowadzono analizę aktualnych udziałów technologii finansowanych w programie oraz prognozę rynku substancji czynnych w kolejnych latach analizy. Prognoza udziałów została przeprowadzona również na podstawie funkcji REGLINX.ETS.

Tabela 7. Udziały technologii u pacjentów nowołączanych do PL B.101

TECHNOLOGIA	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
ALIROCUMABUM - S.C. 1 MG	95,29%	76,27%	63,08%	60,04%	50,65%	39,07%	28,82%
EVOLOCUMABUM - INJ. 1 MG	7,06%	24,58%	38,08%	37,69%	30,39%	41,61%	46,91%
INCLISIRANUM - SC - 1 MG	0,00%	0,00%	0,00%	3,22%	20,49%	20,44%	25,27%

6.1.3. Koszty

Koszty w modelu określono na podstawie średnich wartości pochodzących z bazy sprawozdawczo-rozliczeniowej, dla pacjentów, u których leczenie w 2022-2023 roku odbyło się w pełnym cyklu. W związku z analizą obejmującą nowokwalifikowanych pacjentów uwzględniając maksymalny liniowy trend kwalifikacji w ciągu pierwszego roku od wydania pozytywnej decyzji MZ można osiągnąć 54,17% maksymalnego kosztu rocznego generowanego przez populację leczonych uprzednio.

Koszty diagnostyki zostały oszacowane na podstawie danych z bazy sprawozdawczo-rozliczeniowej w oparciu o współczynnik normalizacji względem czasu obserwacji pacjenta w bazie. Koszty diagnostyki dla pacjentów nowołączanych do leczenia w ramach programu zostały oszacowane z uwzględnieniem maksymalnego liniowego trendu kwalifikacji pacjentów.

Koszty podania w modelu rozumiane są jako koszty podania i monitorowania, oszacowane na podstawie danych rzeczywistych z uwzględnieniem aktualnej praktyki. U pacjentów wykorzystywano zarówno realizację podawania i monitorowania w ramach wizyt ambulatoryjnych jak i hospitalizacji jednodniowych.

Tabela 8. Dane wejściowe do modelu - koszty

Roczny znormalizowany koszt leczenia aliokumabem	całkowity	17 762,47 zł
	nowołączani	9 621,93 zł
Roczny znormalizowany koszt leczenia ewolokumabem	całkowity	17 369,90 zł
	nowołączani	9 409,28 zł
Roczny znormalizowany koszt leczenia inkisiranem	I rok (3 podania) całkowity	19 499,88 zł
	I rok (3 podania) nowołączani	10 563,08 zł
Roczny znormalizowany koszt diagnostyki	całkowity	98,50 zł
	nowołączani	53,36 zł
Roczny znormalizowany koszt podawania	całkowity	1 092,17 zł
	nowołączani	591,63 zł

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 9. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – liczebność populacji – inkrement

scenariusz	technologia	nowowłączani		kontynuujący leczenie
		I rok	II rok	II rok
prawdopodobny	SUMA	185	361	177
	ALIROCUMABUM - S.C. 1 MG	72	104	69
	EVOLOCUMABUM - INJ. 1 MG	77	169	73
	INCLISIRANUM - SC - 1 MG	38	91	35
minimalny	SUMA	140	272	134
	ALIROCUMABUM - S.C. 1 MG	55	78	52
	EVOLOCUMABUM - INJ. 1 MG	58	128	55
	INCLISIRANUM - SC - 1 MG	29	69	27
maksymalny	SUMA	230	449	219
	ALIROCUMABUM - S.C. 1 MG	90	129	85
	EVOLOCUMABUM - INJ. 1 MG	96	211	90
	INCLISIRANUM - SC - 1 MG	47	113	44

pacjenci kontynuujący leczenie zostali oszacowani na podstawie wskaźnika dyskontynuacji rocznej w programie B.101 wynoszącego 5%

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet [zł]

	I rok	II rok		
		nowowłączani	kontynuujący	łącznie
wariant prawdopodobny				
SUMA	1 819 212,86 zł	3 553 168,68 zł	2 955 632,75 zł	6 508 801,43 zł
ALIROCUMABUM - S.C. 1 MG	695 468,29 zł	999 681,00 zł	1 224 916,92 zł	2 224 597,92 zł
EVOLOCUMABUM - INJ. 1 MG	724 312,26 zł	1 591 208,52 zł	1 275 718,63 zł	2 866 927,15 zł
INCLISIRANUM - SC - 1 MG	399 432,31 zł	962 279,16 zł	454 997,20 zł	1 417 276,36 zł
wariant minimalny				
SUMA	1 376 701,62 zł	2 680 892,87 zł	2 237 234,60 zł	4 918 127,47 zł
ALIROCUMABUM - S.C. 1 MG	526 300,33 zł	754 266,94 zł	926 964,15 zł	1 681 231,10 zł
EVOLOCUMABUM - INJ. 1 MG	548 128,20 zł	1 200 578,96 zł	955 344,50 zł	2 155 923,46 zł
INCLISIRANUM - SC - 1 MG	302 273,10 zł	726 046,97 zł	354 925,94 zł	1 080 972,91 zł
wariant maksymalny				
SUMA	2 261 724,09 zł	4 425 444,48 zł	3 645 097,43 zł	8 070 541,91 zł
ALIROCUMABUM - S.C. 1 MG	864 636,25 zł	1 245 095,06 zł	1 509 809,95 zł	2 754 905,01 zł
EVOLOCUMABUM - INJ. 1 MG	900 496,32 zł	1 981 838,07 zł	1 563 291,00 zł	3 545 129,07 zł
INCLISIRANUM - SC - 1 MG	496 591,52 zł	1 198 511,35 zł	571 996,48 zł	1 770 507,83 zł

Przeprowadzona przez analityków Agencji analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie zmian w opisie programu lekowego B.101 na zasadzie rozszerzenia kryteriów dla populacji docelowej, może przyczynić się do **zwiększenia wydatków** płatnika publicznego, które będą stabilizować się w kolejnych latach.

Łączne obciążenie budżetu płatnika w wyniku wprowadzenia proponowanych zmian będzie skutkowało dodatkowymi wydatkami w kwocie:

- **1,82 (1,38; 2,26) mln zł w pierwszym**
- **6,51 (4,92; 8,07) mln zł w drugim roku.**

Spis tabel

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	13
Tabela 2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	15
Tabela 3. Oszacowania populacji docelowej – pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	19
Tabela 4. Populacja leczona w ramach programu lekowego B.101	20
Tabela 5. Refundacja u pacjentów w programie B.101 [mln zł]	21
Tabela 6. Dane wejściowe do analizy wpływu na budżet – populacja nowowłączana	22
Tabela 7. Udziały technologii u pacjentów nowowłączanych do PL B.101	23
Tabela 8. Dane wejściowe do modelu - koszty	23
Tabela 9. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – liczebność populacji – inkrement	24
Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet [zł].....	24

Spis ilustracji

Rysunek 1. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego badania ODYSSEY OUTCOMES w podgrupach ze względu na początkowy poziom LDL-C	10
Rysunek 2. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego badania FOURIER w podgrupach ze względu na początkowy poziom LDL-C	11

7. Źródła

<p>AHA 2018</p>	<p>The New 2018 Cholesterol Guidelines Filling Gaps and Expanding Opportunities. <i>Circulation</i>. 2019;139:2805–2808. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038629. June 18/25, 2019.</p> <p>Strona: https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038629</p> <p>(dostęp: 12.02.2024 r.)</p>
<p>AHA/ACC/AACV PR/ AAPA/ ABC/ACPM/ ADA/AGS/ APhA/ASPC/ NLA/PCNA 2018</p>	<p>2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. <i>Circulation</i>. 2019;139:e1082–e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625. e1082 June 18/25, 2019.</p> <p>Strona: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000625</p> <p>(dostęp: 12.02.2024 r.)</p>
<p>ESC 2019</p>	<p>Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe (2019). Grupa Robocza do spraw leczenia dyslipidemii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS).</p> <p>Strona: https://ptkardio.pl/wytyczne/36-wytyczne_esceas_dotyczace_postepowania_w_dyslipidemiach_jak_dzieki_leczeniu_zaburzen_lipidowych_obnizyc_ryzyko_sercowonaczyniowe</p> <p>(dostęp: 12.02.2024 r.)</p>
<p>ESC/EAS 2019</p>	<p>2019 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). <i>European Heart Journal</i> (2020) 41, 111-188.doi:10.1093/eurheartj/ehz455.</p> <p>Strona: https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2019_esc-eas_dyslipidemie_guidelines.pdf</p> <p>(dostęp: 12.02.2024 r.)</p>
<p>NICE 2023</p>	<p>Cardiovascular disease:risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE guideline Published: 14 December 2023.</p> <p>Strona: https://www.nice.org.uk/guidance/ng238/resources/cardiovascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-pdf-66143902851781</p> <p>(dostęp: 12.02.2024 r.)</p>
<p>PTL/KLRWP/ PTK/PTDL/PTD/ PTNT 2021</p>	<p>Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021.</p> <p>Strona: https://tlipid.pl/wp-content/uploads/2021/09/Wytyczne-PTL2021_Wersja-Pre-Print.pdf</p> <p>(dostęp: 12.02.2024 r.)</p>

8. Załączniki

8.1. Aktualne brzmienie programu – załącznik B.101 (od_09.2023)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie:</p> <p>1) dorosłym pacjentem z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:</p> <p>a) <i>alirokumabem</i>,</p> <p>b) <i>ewolokumabem</i>,</p> <p>c) <i>inklisiranem</i>,</p> <p>2) dorosłym pacjentem z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:</p> <p>a) <i>lomitapidem</i>,</p> <p>3) dorosłym pacjentem z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego:</p> <p>a) <i>alirokumabem</i>,</p> <p>b) <i>ewolokumabem</i>,</p> <p>c) <i>inklisiranem</i>,</p> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <p>1) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>2) brak hiperlipidemii wtórnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.3.;</p> <p>3) brak homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.2.;</p> <p>4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1. Alirokumab</p> <p>150 mg alirokumabu podawane co 2 tygodnie lub 300 mg alirokumabu podawane co 4 tygodnie (miesięcznie).</p> <p>1.2. Ewolokumab</p> <p>140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie.</p> <p>1.3. Inkisiran</p> <p>284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.</p> <p>Dawki pominięte:</p> <p>Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie krótszym niż 3 miesiące, należy podać inkisiran i kontynuować podawanie leku zgodnie z pierwotnym harmonogramem.</p> <p>Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie przekraczającym 3 miesiące, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania – inkisiran należy podać po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.</p> <p>1.4. Lomitapid</p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. Po 2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 10 mg, zależnie od akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i tolerancji leku przez pacjenta, a następnie, w odstępach minimum 4 tygodni, do 20 mg, 40 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 60 mg.</p> <p>2. Modyfikacja dawkowania</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1) badanie lipidogramu;</p> <p>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT);</p> <p>3) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>4) dodatkowo w przypadku terapii alirokumabem, ewolokumabem, inklisiranem:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny oraz badanie eGFR,</p> <p>b) oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej (CK);</p> <p>5) dodatkowo w przypadku terapii lomitapidem:</p> <p>a) wynik badania genetycznego potwierdzającego występowanie HoFH w wywiadzie,</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i fosfatazy alkalicznej (ALP),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej,</p> <p>d) oznaczenie stężenia albumin w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczanie aktywności transpeptydazy gamma - glutamylowej (GGTP),</p> <p>f) badania przesiewowe w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>1) monitorowanie bezpieczeństwa leczenia - na każdej wizycie;</p> <p>2) dodatkowo w przypadku terapii lomitapidem:</p> <p>a) stężenie cholesterolu i trójglicerydów przed każdym zwiększeniem dawki lub co miesiąc, wybierając częstszą z tych opcji,</p> <p>b) w pierwszym roku leczenia należy wykonywać badania czynności wątroby (przynajmniej oznaczenie AIAT i AspAT) przed każdym zwiększeniem dawki lub co miesiąc, wybierając częstszą z tych opcji,</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p> <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia</p> <p>1.2.1. dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem</p> <p>1) potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. >8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;</p> <p>2) LDL-C >100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <p>a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg</p> <p>lub</p> <p>b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).</p> <p>1.2.2. dorosłych pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lomitapidem</p> <p>1) potwierdzona diagnoza homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH) na podstawie badania genetycznego;</p> <p>2) brak innych postaci hipercholesterolemii;</p> <p>3) spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia LDL aferezą, a w przypadku pacjentów już leczonych, spełnienie tych kryteriów w momencie rozpoczynania leczenia LDL aferezą;</p> <p>4) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>5) kryteria kwalifikacji do leczenia LDL aferezą: LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <p>a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80 mg lub rosuwastatyna 40 mg, a następnie atorwastatyna 40-80 mg lub rosuwastatyna</p>	<p>zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>	<p>c) po pierwszym roku należy wykonywać badania czynności wątroby przynajmniej co 3 miesiące i przed każdym zwiększeniem dawki,</p> <p>d) badania przesiewowe w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby (co roku).</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>1) badanie lipidogramu.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>W przypadku leczenia:</p> <p>a) <i>alirokumabem</i> lub <i>ewolokumabem</i> - badanie lipidogramu wykonuje się po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy,</p> <p>b) <i>inklisiranem</i> lub <i>lomitapidem</i> - badanie lipidogramu wykonuje się po 6 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) zmiana stężenia LDL-C;</p> <p>b) zmiana stężenia TC;</p> <p>c) zmiana stężenia HDL;</p> <p>d) zmiana stężenia trójglicerydów;</p> <p>e) procentowy spadek liczby zabiegów LDL aferezy.</p> <p>przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>20-40 mg w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowane łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc</p> <p>lub</p> <p>b) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowane przez łącznie 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc</p> <p>lub</p> <p>c) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).</p> <p>1.2.3. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem</p> <p>1) LDL-C >100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <p>a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez co najmniej 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem,</p> <p>lub</p> <p>b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).</p> <p>2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem</p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym:</p> <p>a) wieńcowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> – z dodatkowo przebyłym zawałem serca w wywiadzie <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – wiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału, <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej, <p>b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> – choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: <ul style="list-style-type: none"> i. chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85 <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> ii. przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> iii. amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – choroba tętnic mózgowych, tj.: <ul style="list-style-type: none"> i. przebyty udar mózgu niedokrwienny <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> ii. przemijający atak niedokrwienny (TIA) <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych. <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami</p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 4.</p> <p>3. Zamiana leków</p> <p>W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych albo okoliczności wskazanych w pkt. 4.2., albo ze względu na bezpieczeństwo pacjenta dopuszcza się możliwość zamiany leków:</p> <p>a) alirokumab lub ewolokumab na inklisiran, lub</p> <p>b) inklisiran na alirokumab lub ewolokumab.</p> <p>Niedopuszczalna jest zamiana leków w obrębie tej samej grupy farmakoterapeutycznej, rozumiana jako zamiana leczenia alirokumabem na ewolokumab albo ewolokumabem na alirokumab.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku;</p> <p>2) brak skuteczności terapii:</p> <p>a) w przypadku leczenia alirokumabem lub ewolokumabem: rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 12 miesiącach, a w przypadku leczenia inklisiranem: rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 12 miesiącach, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z podpunktami 1.2.1., 1.2.3., (z wyjątkiem zamiany leku opisanej w pkt. 3), – w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem zamiany leku opisanej w pkt. 3); <p>b) w przypadku leczenia lomitapidem rozumiany jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> – redukcja stężenia LDL-C o < 40%, u pacjentów wymagających redukcji stężenia LDL-C o przynajmniej 40%, albo stężenie LDL-C wyższe niż 2 mmol/L u pacjentów wymagających 		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>mniejszej niż 40% redukcji stężenia LDL-C (w stosunku do wartości wyjściowej określonej w momencie włączenia do programu lekowego), po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 12 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca) - dotyczy pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LDL aferezą;</p> <ul style="list-style-type: none"> - redukcja stężenia LDL-C o < 40%, u pacjentów wymagających redukcji stężenia LDL-C o przynajmniej 40% oraz zmniejszenie o mniej niż 50% liczby wymaganych zabiegów aferezy albo stężenie LDL-C wyższe niż 2 mmol/L u pacjentów wymagających mniejszej niż 40% redukcji stężenia LDL-C oraz zmniejszenie o mniej niż 50% liczby wymaganych zabiegów aferezy (w stosunku do wartości wyjściowej określonej przed rozpoczęciem procedury LDL aferezy), po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 12 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca) - dotyczy pacjentów, u których była stosowana LDL afereza w chwili włączenia do programu lekowego; <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>4) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>		

8.2. Proponowane brzmienie programu B.101

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie:</p> <p>4) dorosłym pacjentom z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:</p> <p>a) <i>alirokumabem</i>,</p> <p>b) <i>ewolokumabem</i>,</p> <p>c) <i>inklisiranem</i>,</p> <p>5) dorosłym pacjentom z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:</p> <p>a) <i>lomitapidem</i>,</p> <p>6) dorosłym pacjentom z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego:</p> <p>a) <i>alirokumabem</i>,</p> <p>b) <i>ewolokumabem</i>,</p> <p>c) <i>inklisiranem</i>,</p> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>5. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>5.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; brak hiperlipidemii wtórnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.3.; brak homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.2.; wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca 	<p>3. Dawkowanie</p> <p>3.1. Alirokumab</p> <p>150 mg alirokumabu podawane co 2 tygodnie lub 300 mg alirokumabu podawane co 4 tygodnie (miesięcznie).</p> <p>3.2. Ewolokumab</p> <p>140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie.</p> <p>3.3. Inklisiran</p> <p>284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.</p> <p>Dawki pominięte:</p> <p>Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie krótszym niż 3 miesiące, należy podać inklisiran i kontynuować podawanie leku zgodnie z pierwotnym harmonogramem.</p> <p>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.</p> <p>3.4. Lomitapid</p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. Po 2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 10 mg, zależnie od akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i tolerancji leku przez pacjenta, a następnie, w odstępach minimum 4 tygodni, do 20 mg, 40 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 60 mg.</p> <p>4. Modyfikacja dawkowania</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>	<p>5. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> badanie lipidogramu; oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT); test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); dotatkowo w przypadku terapii alirokumabem, ewolokumabem, inklisiranem: <ol style="list-style-type: none"> oznaczenie stężenia kreatyniny oraz badanie eGFR, oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej (CK); dotatkowo w przypadku terapii lomitapidem: <ol style="list-style-type: none"> wynik badania genetycznego potwierdzającego występowanie HoFH w wywiadzie, oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i fosfatazy alkalicznej (ALP), oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej, oznaczenie stężenia albumin w surowicy krwi, oznaczanie aktywności transpeptydazy gamma - glutamylowej (GGTP), badania przesiewowe w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. <p>6. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> monitorowanie bezpieczeństwa leczenia - na każdej wizycie; dotatkowo w przypadku terapii lomitapidem: <ol style="list-style-type: none"> stężenie cholesterolu i trójglicerydów przed każdym zwiększeniem dawki lub co miesiąc, wybierając częstszą z tych opcji, w pierwszym roku leczenia należy wykonywać badania czynności wątroby (przynajmniej oznaczenie AIAT i AspAT) przed każdym zwiększeniem dawki lub co miesiąc, wybierając częstszą z tych opcji, po pierwszym roku należy wykonywać badania czynności wątroby przynajmniej co 3 miesiące i przed każdym zwiększeniem dawki,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p> <p>5.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia</p> <p>5.2.1. dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem</p> <p>1) potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;</p> <p>2) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <p>a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg</p> <p>lub</p> <p>b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).</p> <p>5.2.2. dorosłych pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lomitapidem</p> <p>1) potwierdzona diagnoza homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH) na podstawie badania genetycznego;</p> <p>2) brak innych postaci hipercholesterolemii;</p> <p>3) spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia LDL aferezą, a w przypadku pacjentów już leczonych, spełnienie tych kryteriów w momencie rozpoczynania leczenia LDL aferezą;</p> <p>4) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p>		<p>d) badania przesiewowe w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby (co roku).</p> <p>7. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>1) badanie lipidogramu.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>W przypadku leczenia:</p> <p>a) <i>alirokumabem</i> lub <i>ewolokumabem</i> - badanie lipidogramu wykonuje się po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy,</p> <p>b) <i>inklisiranem</i> lub <i>lomitapidem</i> - badanie lipidogramu wykonuje się po 6 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy.</p> <p>8. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) zmiana stężenia LDL-C;</p> <p>b) zmiana stężenia TC;</p> <p>c) zmiana stężenia HDL;</p> <p>d) zmiana stężenia trójglicerydów;</p> <p>e) procentowy spadek liczby zabiegów LDL aferezy.</p> <p>1) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5) kryteria kwalifikacji do leczenia LDL aferezą: LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <p>a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80 mg lub rosuwastatyna 40 mg, a następnie atorwastatyna 40-80 mg lub rosuwastatyna 20-40 mg w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowane łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc</p> <p>lub</p> <p>b) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowane łącznie 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc</p> <p>lub</p> <p>c) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).</p> <p>5.2.3. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem</p> <p>1) LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <p>a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez co najmniej 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem,</p> <p>lub</p> <p>b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych</p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>(PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).</p> <p>2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym:</p> <p>a) wieńcowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> – z dodatkowo przebytym zawałem serca w wywiadzie <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – wiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału, <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej, <p>b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> – choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: <ul style="list-style-type: none"> i. chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85 <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> ii. przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> iii. amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – choroba tętnic mózgowych, tj.: <ul style="list-style-type: none"> i. przebyty udar mózgu niedokrwienny <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> ii. przemijający atak niedokrwienny (TIA) <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych. 		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p> <p>6. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 4.</p> <p>7. Zamiana leków W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych albo okoliczności wskazanych w pkt. 4.2., albo ze względu na bezpieczeństwo pacjenta dopuszcza się możliwość zamiany leków:</p> <p>a) alirokumab lub ewolokumab na inklisiran, lub b) inklisiran na alirokumab lub ewolokumab.</p> <p>Niedopuszczalna jest zamiana leków w obrębie tej samej grupy farmakoterapeutycznej, rozumiana jako zamiana leczenia alirokumabem na ewolokumab albo ewolokumabem na alirokumab.</p> <p>8. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku;</p> <p>2) brak skuteczności terapii:</p> <p>a) w przypadku leczenia alirokumabem lub ewolokumabem: rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o $< 30\%$ po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 12 miesiącach, a w przypadku leczenia inklisiranem: rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o $< 30\%$ po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdym kolejnych 12 miesiącach,</p> <p>potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej:</p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> – w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z podpunktami 1.2.1., 1.2.3., (z wyjątkiem zamiany leku opisanej w pkt. 3), – w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem zamiany leku opisanej w pkt. 3); <p>b) w przypadku leczenia lomitapidem rozumiany jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> – redukcja stężenia LDL-C o < 40%, u pacjentów wymagających redukcji stężenia LDL-C o przynajmniej 40%, albo stężenie LDL-C wyższe niż 2 mmol/L u pacjentów wymagających mniejszej niż 40% redukcji stężenia LDL-C (w stosunku do wartości wyjściowej określonej w momencie włączenia do programu lekowego), po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca) - dotyczy pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LDL aferezą; – redukcja stężenia LDL-C o < 40%, u pacjentów wymagających redukcji stężenia LDL-C o przynajmniej 40% oraz zmniejszenie o mniej niż 50% liczby wymaganych zabiegów aferezy albo stężenie LDL-C wyższe niż 2 mmol/L u pacjentów wymagających mniejszej niż 40% redukcji stężenia LDL-C oraz zmniejszenie o mniej niż 50% liczby wymaganych zabiegów aferezy (w stosunku do wartości wyjściowej określonej przed rozpoczęciem procedury LDL aferezy), po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca) - 		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>dotyczy pacjentów, u których była stosowana LDL afereza w chwili włączenia do programu lekowego;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>4) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>		