Praluent® (alirokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2025

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Sanofi sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **4**

Streszczenie **6**

1 Cel analizy **9**

2 Problem zdrowotny **11**

2.1 Definicja problemu zdrowotnego 11

2.1.1 Hipercholesterolemia 11

2.2 Etiologia i patogeneza 13

2.2.1 Hipercholesterolemia 13

2.3 Rozpoznanie 15

2.3.1 Hipercholesterolemia rodzinna 15

2.3.2 Bardzo wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych 17

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 19

2.4.1 Hipercholesterolemia 19

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 23

2.6 Aktualne postępowanie medyczne 27

2.6.1 Hipercholesterolemia 27

2.6.2 Hipercholesterolemia rodzinna 33

2.6.3 Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym 34

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne 38

3 Schemat PICOS **40**

3.1 Określenie liczebności populacji docelowej 40

3.2 Interwencja 40

3.2.1 Praluent 40

3.3 Komparator 75

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów 75

3.4 Efekty zdrowotne 80

3.5 Rodzaj i jakość dowodów 81

4 Podsumowanie **82**

5 Aneks 1. Kryteria diagnostyczne DLCN **85**

6 Aneks 2. Kryteria diagnostyczne Simona Broome'a **86**

7 Aneks 3. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego **87**

8 Aneks 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej **88**

8.1 Wytyczne praktyki klinicznej w postępowaniu z pacjentami z FH 88

8.1.1 Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 88

8.1.2 Wytyczne IAS 2023 89

8.1.3 Wytyczne ESC/EAS 2019 92

8.1.4 Wytyczne NICE 2019 93
8.1.5 Wytyczne AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/ AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018 97
8.2 Wytyczne praktyki klinicznej w postępowaniu z pacjentami z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym 98
8.2.1 Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 98
8.2.2 Wytyczne ESC/EAS 2019 99
8.2.3 Wytyczne NICE 2023 102
8.2.4 Wytyczne ACC 2022 104
8.2.5 Wytyczne AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/ AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018 106
8.3 Wytyczne dotyczące celów leczenia hipolipemizującego 108
8.4 Podsumowanie rekomendacji dotyczących zasad leczenia hipolipemizującego 109
8.5 Podsumowanie rekomendacji dotyczących leczenia hipolipemizującego w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego 110
9 Aneks 5. Skala Pol-SCORE 113
10 Aneks 6. Program lekowy 114
11 Aneks 7. Refundowane technologie opcjonalne 129
Spis rysunków 130
Spis tabel 131
Bibliografia 133

Wykaz skrótów i akronimów

ACC	ang. *American College of Cardiology*
ACCF	ang. *American College of Cardiology Foundation*
ACCP	ang. *American College of Chest Physicians*
ACE	inhibitory konwertazy angiotensyny
ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome)*
AHA	ang. *American Heart Association*
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ApoB	apolipoproteina B
ASA	kwas acetylosalicylowy (ang. *acetylsalicylic acid*)
ASCVD	miażdżycopochodna choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease)*
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe
CCS	przewlekły zespół wieńcowy (ang. *chronic coronary syndrome*)
CHD	choroba wieńcowa (ang. *coronary heart disease*)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
cTn	troponina sercowa
CV	sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*)
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (ang. *cardiovascular disease*)
EAS	Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (ang. *European Atherosclerosis Society*)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*)
FH	hipercholesterolemia rodzinna (ang. *familial hypercholesterolemia*)
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*)
HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*)
HoFH	homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *homozygous familial hypercholesterolemia*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
KLRwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
LBBB/RBBB	blok lewej odnogi pęczka Hisa/ blok prawej odnogi pęczka Hisa
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. low-*density lipoprotein cholesterol*)
LLT	terapia hipolipemizująca (ang. *lipid-lowering therapy*)
Lp(a)	lipoproteina(a)
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*)
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*

NSTE-ACS	ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST elevation acute coronary syndrome)*
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST elevation myocardial infarction*)
OZW	ostry zespół wieńcowy
PAD	choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. *percutaneous coronary interventions*)
PCSK9	proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin type 9*)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study*)
PTK	Polskie Towarzyswto Kardiologiczne
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)
SC	podskórnie (ang. *subcutaneous*)
SCORE	system metodycznej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. *Systematic Coronary Risk Estimation*)
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. *ST-elevation myocardial infarction*)
TC	cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*)
TG	trójglicerydy (ang. *triglicerides*)
UA	niestabilna dławica piersiowa (ang. *unstable angina*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Streszczenie

Celem niniejszej analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych alirokumabu (Praluent®) w rozszerzonej populacji pacjentów w programie lekowym B.101. Analiza obejmuje następujące subpopulacje:

- dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;
- pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;

oraz

- dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Należy zaznaczyć, że alirokumab jest obecnie refundowany w populacjach dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Wniosek zakłada rozszerzenie kryteriów włączenia dla tych podgrup pacjentów oraz dodanie dodatkowego wskazania refundacyjnego, jakim jest leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Planowane zmiany zostały dokładnie opisane w rozdziale 1 oraz oznaczone w opisie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego w rozdziale 3.2.1.2.1.

Skrócony opis analizowanych problemów zdrowotnych:

Heterozygotyczna

Hipercholesterolemia jest rodzajem dyslipidemii i charakteryzuje się podwyższonym poziomem cholesterolu we krwi. Jest to najczęściej występująca dyslipidemia, a w jej skutkiem jest zwiększenie ryzyka rozwoju miażdżycowych chorób układu krążenia.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

LDL jest frakcją całkowitego cholesterolu zawartą w wielkocząsteczkowym kompleksie — lipoproteinie LDL, która odpowiada za transport cholesterolu z wątroby do mięśni. Cholesterol LDL powoduje odkładanie się w ścianach naczyń krwionośnych złogów tłuszczów i budowanie tzw. blaszki miażdżycowej, w konsekwencji prowadząc do rozwoju miażdżycy. U osób z FH poziom cholesterolu LDL jest podwyższony już od urodzenia. U każdego człowieka poziom cholesterolu wzrasta wraz z wiekiem, jednak w przypadku osób z FH ryzyko powiązane z jego wzrostem jest dodatkowo zwiększone, ze względu na wysoki poziom LDL stwierdzany już w dzieciństwie. U osób z nieleczoną FH ryzyko rozwoju chorób serca jest nawet 20 razy większe niż w przypadku reszty populacji.

Hipercholesterolemia rodzinna (ang. Familial Hypercholesterolaemia, FH) jest chorobą dziedziczną, mającą wpływ na sposób, w jaki organizm przetwarza cholesterol LDL. Wyróżniane są dwa typy FH:

- FH heterozygotyczna (HeFH) — bardziej powszechny typ FH, w którym choroba jest dziedziczona od jednego z rodziców. W ciężkich przypadkach heterozygotycznej FH poziom cholesterolu LDL może osiągnąć wartość ponad 190 mg/dl. U osób z HeFH, u których nie wdrożono leczenia, choroba serca może się rozwinąć już w wieku 30 lat.
- FH homozygotyczna (HoFH) — bardzo rzadka forma FH, w przypadku której choroba jest dziedziczona od obojga rodziców. Poziom cholesterolu LDL u pacjentów z HoFH może osiągnąć nawet wartości powyżej 400 mg/dl krwi. Jeśli choroba nie zostanie wcześnie wykryta i leczona, u osób z HoFH choroba serca może się rozwinąć w ciągu pierwszych 10 lat życia, czasami już w wieku 2 lub 3 lat.

Bardzo wysokie ryzyko sercowo naczyniowe

W niniejszej analizie przyjęto, że bardzo wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest równoznaczne z wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Do ostrych zespołów wieńcowych, będących następstwem hipercholesterolemii i odkładania się blaszki miażdżycowej w naczyniach krwionośnych należą:

- OZW bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI)

Niestabilna dławica piersiowa (UA) jest zespołem klinicznym, którego przyczyną jest świeże bądź narastające ograniczenie przepływu krwi przez tętnicę wieńcową. Ograniczenie przepływu krwi może u części pacjentów prowadzić do martwicy mięśnia sercowego, której objawem jest wzrost stężenia markerów martwicy we krwi, przy czym nie występuje świeże uniesienie odcinka ST w EKG. Następuje wówczas zawał serca bez uniesienia odcinka ST – NSTEMI. Grupa pacjentów z UA/NSTEMI jest niejednorodna, co ma związek ze złożonością patomechanizmów choroby, do których należą: zakrzepica na istniejącej wcześniej i pękającej blaszce miażdżycowej, postępujące zwężenie tętnicy oraz towarzyszący skurcz tętnicy. Wymienione mechanizmy prowadzą do niedotlenienia mięśnia sercowego.

- OZW z uniesieniem odcinka ST (STEMI)

  STEMI jest zespołem klinicznym zwykle wynikającym z powstania skrzepliny w miejscu pęknięcia lub owrzodzenia blaszki miażdżycowej, prowadzącego do zatrzymania lub znacznego ograniczenia przepływu krwi przez tętnicę wieńcową, a w konsekwencji do niedokrwienia mięśnia sercowego (zawał typu 1).

Zarówno u pacjentów z OZW jak i FH wytyczne zalecają zmiany stylu życia oraz wdrożenie farmakoterapii hipolipemizującej. Lekami stosowanymi w pierwszej kolejności są statyny, a w przypadku niewystarczającej redukcji poziomu LDL-C przy terapii statynami wskazane jest włączenie farmakoterapii skojarzonej z ezetymibem. Zgodnie z wytycznymi w przypadku, gdy u pacjentów z FH bądź należących do grupy bardzo wysokiego ryzyka nie udaje się osiągnąć celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zalecane jest stosowanie inhibitora PCSK9.

Alirokumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z proproteinową konwertazą subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9). PCSK9 wiąże się z receptorami lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów, co stymuluje degradację receptorów LDLR w wątrobie. Receptor LDLR jest podstawowym receptorem usuwającym krążący LDL-C, w związku z czym zmniejszenie liczby receptorów LDLR przez PCSK9 prowadzi do zwiększenia stężenia LDL-C we krwi. Alirokumab poprzez zahamowanie wiązania się PCSK9 z receptorami LDLR, powoduje zwiększenie liczby dostępnych receptorów LDLR usuwających LDL, przez co zmniejsza stężenie LDL-C.

W Polsce w ramach programu lekowego B.101 refundowane są obecnie następujące leki z grupy inhibitorów PCSK9:

- Alirokumab, ewolokumab i inklisiran w populacjach dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;

oraz

- Ewolokumab w populacji pediatrycznych pacjentów (w wieku od 10 do 18 lat) z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Kryteria włączenia do programu lekowego dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego są obecnie identyczne dla terapii alirokumabem, ewolokumabem oraz inklisiranem. Założono zatem, że planowane rozszerzenie kryteriów włączenia do leczenia alirokumabem obejmie również ewolokumab i inklisiran. Dodatkowo należy zauważyć, że obecnie w populacji, która zostanie objęta refundacją po wprowadzeniu planowanego rozszerzenia, nie jest refundowany żaden z inhibitorów PCSK9.

W związku z powyższym, w analizie przyjęto, że nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla alirokumabu w rozszerzonych populacjach dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Dlatego też biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2023 roku [Rozporządzenie MZ 2023], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy

porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla alirokumabu w praktyce klinicznej jest placebo.

Dla populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną jako komparator w niniejszej analizie przyjęto ewolokumab.

Niniejszy wniosek zakłada refundację alirokumabu w ramach istniejącego już programu lekowego B.101, pt. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)" z uwzględnieniem proponowanego rozszerzenia wskazań.

1 Cel analizy

Celem niniejszego dokumentu jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych alirokumabu (Praluent®) w rozszerzonej populacji pacjentów w programie lekowym B.101. Analiza obejmuje następujące populacje:

- dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną
- pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;

oraz

- dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Należy zaznaczyć, że alirokumab jest obecnie refundowany w populacjach dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Wniosek zakłada rozszerzenie kryteriów włączenia dla tych podgrup pacjentów oraz dodanie dodatkowego wskazania refundacyjnego, jakim jest leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

W populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wnioskowane są:

- zmiana rodzaju rozpoznania HeFH z pewnego na pewne lub prawdopodobne, co rozumiane jest jako osiągnięcie minimum 6 punktów w skali DLCN oraz
- zmiana progu LDL-C ze 100 mg/dl na 70 mg/dl.

Z kolei w populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego wnioskowane są:

- zmiana kryterium przebytego zawału w ciągu dwóch lat od kwalifikacji do programu na przebyty ostry zespół wieńcowy (OZW) w ciągu 5 lat od kwalifikacji do programu,
- zmiana dodatkowego zawału w wywiadzie na dodatkowy ostry zespół wieńcowy w wywiadzie,
- usunięcie kryterium wskaźnika ABI<0,85 dla chromania przestankowego oraz
- skrócenie czasu leczenia statynami w połączeniu z ezetymibem z 3 miesięcy do 6 tygodni;

Planowane zmiany zostały uwzględnione w projekcie programu lekowego przedstawionym w rozdziale 10 oraz oznaczone w opisie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego w rozdziale 3.2.1.2.1.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego zastosowania alirokumabu w docelowej populacji chorych według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) uwzględniającego:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),

- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S) [AOTMiT 2016].

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

- opis problemu zdrowotnego; z uwzględnieniem epidemiologii, charakterystyki pacjentów pod względem wieku i rokowania;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);

schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

2 Problem zdrowotny

W poniższych rozdziałach dokumentu zaprezentowano opis problemów zdrowotnych, dla których elementem wspólnym jest hipercholesterolemia. Analiza obejmuje trzy specyficzne subpopulacje pacjentów z hipercholesterolemią:

• dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;

• pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;

oraz

• dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Pomiędzy poszczególnymi podgrupami pacjentów występują różnice m.in. w zakresie patogenezy, rozpoznania i obrazu klinicznego choroby. Z tego względu w każdym z podrozdziałów przedstawiono zarówno charakterystykę hipercholesterolemii, jak i bardziej szczegółowy opis poszczególnych subpopulacji.

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

2.1.1 Hipercholesterolemia

Definicja

Hipercholesterolemia (ICD-10 E78.0) jest rodzajem dyslipidemii i charakteryzuje się podwyższonym poziomem cholesterolu we krwi. Jest to najczęściej występująca dyslipidemia, a w jej skutkiem jest zwiększenie ryzyka rozwoju miażdżycowych chorób układu krążenia.

Stężenie cholesterolu LDL (ang. *low-density lipoprotein*, czyli cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości) w osoczu bądź surowicy uznawane za nieprawidłowe u osób zdrowych wynosi ≥3,0 mmol/l (115 mg/dl). Wytyczne światowych towarzystw ESC i EAS wydane w 2019 r. nie podają jednej konkretnej wartości LDL-C (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*) definiującej hipercholesterolemię, wyróżniają natomiast pięć zakresów stężeń LDL-C, które można zestawić z kategoriami ryzyka sercowo-naczyniowego. Zależnie od zakresu LDL-C i kategorii (ryzyko bardzo duże, duże, umiarkowane lub małe) ustalana jest strategia postępowania, polegająca na wdrożeniu zmian w stylu życia, bądź dodatkowym włączeniu leczenia farmakologicznego. Strategie interwencji w zależności od ryzyka zgonu wg skali SCORE i zakresu stężeń LDL-C przedstawiono w Tab. 1 [Yelnik 2021, Dobrowolski 2023]

Tab. 1 Strategia postępowania w zależności od stężenia cholesterolu LDL w surowicy oraz ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych nieleczonych hipolipemizująco

Ryzyko zgonu wg skali SCORE (%)	<1,4 mmol/l (<55 mg/dl)	od 1,4 do <1,8 mmol/l (od 55 do <70 mg/dl)	od 1,8 do <2,6 mmol/l (od 70 do <100 mg/dl)	od 2,6 do <3,0 mmol/l (od 100 do <116 mg/dl)	od 3,0 do <4,9 mmol/l (od 116 do <190 mg/dl)	≥4,9 mmol/l (≥190 mg/dl)
<1						

Od 1 do <5[1]						
Od 5 do <10[2]						
≥10[3]						
Bardzo duże[4]						

[1] lub ryzyko umiarkowane;
[2] lub ryzyko duże;
[3] lub ryzyko bardzo duże ze względu na czynniki ryzyka;
[4] bardzo duże ryzyko zgonu lub prewencja wtórna;
zmiana stylu życia
zmiana stylu życia, w przypadku braku uzyskania kontroli należy rozważyć leczenie farmakologiczne
zmiana stylu życia przy jednoczesnym wdrożeniu leczenia farmakologicznego

Opracowane na podstawie wytycznych ESC i EAS 2019

2.1.1.1 Hipercholesterolemia rodzinna

Hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Familial Hypercholesterolaemia*, FH) (ICD-10 E78.01) jest chorobą dziedziczną, mającą wpływ na sposób, w jaki organizm przetwarza cholesterol LDL, którego zbyt duże stężenie jest niekorzystne dla zdrowia.

LDL jest frakcją całkowitego cholesterolu zawartą w wielkocząsteczkowym kompleksie — lipoproteinie LDL, która odpowiada za transport cholesterolu z wątroby do mięśni. Cholesterol LDL powoduje odkładanie się w ścianach naczyń krwionośnych złogów tłuszczów i budowanie tzw. blaszki miażdżycowej, w konsekwencji prowadząc do rozwoju miażdżycy — z tego względu często określany jest jako „zły cholesterol". U osób z FH poziom cholesterolu LDL jest podwyższony już od urodzenia. U każdego człowieka poziom cholesterolu wzrasta wraz z wiekiem, jednak w przypadku osób z FH ryzyko powiązane z jego wzrostem jest dodatkowo zwiększone, ze względu na wysoki poziom LDL stwierdzany już w dzieciństwie. U osób z nieleczoną FH ryzyko rozwoju chorób serca jest nawet 20 razy większe niż w przypadku reszty populacji. [AHA 2024, Wiercińska 2023]

Wyróżniane są dwa typy FH:

- FH heterozygotyczna (HeFH) — bardziej powszechny typ FH, w którym choroba jest dziedziczona od jednego z rodziców. W ciężkich przypadkach heterozygotycznej FH poziom cholesterolu LDL może osiągnąć wartość ponad 190 mg/dl. U osób z HeFH, u których nie wdrożono leczenia, choroba serca może się rozwinąć już w wieku 30 lat.
- FH homozygotyczna (HoFH) — bardzo rzadka forma FH, w przypadku której choroba jest dziedziczona od obojga rodziców. Poziom cholesterolu LDL u pacjentów z HoFH może osiągnąć nawet wartości powyżej 400 mg/dl krwi. Jeśli choroba nie zostanie wcześnie wykryta i leczona, u osób z HoFH choroba serca może się rozwinąć w ciągu pierwszych 10 lat życia, czasami już w wieku 2 lub 3 lat. [AHA 2024, Wiercińska 2023]

2.1.1.2 Bardzo wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

W niniejszej analizie przyjęto, że bardzo wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest równoznaczne z wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego (OZW) (ICD-10: I21, I22). Do

ostrych zespołów wieńcowych, będących następstwem hipercholesterolemii i odkładania się blaszki miażdżycowej w naczyniach krwionośnych należą:

- OZW bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI)

  Niestabilna dławica piersiowa (UA) jest zespołem klinicznym, którego przyczyną jest świeże bądź narastające ograniczenie przepływu krwi przez tętnicę wieńcową. Ograniczenie przepływu krwi może u części pacjentów prowadzić do martwicy mięśnia sercowego, której objawem jest wzrost stężenia markerów martwicy we krwi, przy czym nie występuje świeże uniesienie odcinka ST w EKG. Następuje wówczas zawał serca bez uniesienia odcinka ST - NSTEMI. Grupa pacjentów z UA/NSTEMI jest niejednorodna, co ma związek ze złożonością patomechanizmów choroby, do których należą: zakrzepica na istniejącej wcześniej i pękającej blaszce miażdżycowej, postępujące zwężenie tętnicy oraz towarzyszący skurcz tętnicy. Wymienione mechanizmy prowadzą do niedotlenienia mięśnia sercowego.

- OZW z uniesieniem odcinka ST (STEMI)

  STEMI jest zespołem klinicznym zwykle wynikającym z powstania skrzepliny w miejscu pęknięcia lub owrzodzenia blaszki miażdżycowej, prowadzącego do zatrzymania lub znacznego ograniczenia przepływu krwi przez tętnicę wieńcową, a w konsekwencji do niedokrwienia mięśnia sercowego (zawał typu 1). [Budaj 2023, Niewiński 2023]

2.2 Etiologia i patogeneza

2.2.1 Hipercholesterolemia

W zależności od patogenezy można wyróżnić następujące rodzaje hipercholesterolemii:

1) Hipercholesterolemia pierwotna:

• wielogenowa — najczęściej spotykany rodzaj hipercholesterolemii, w którym istotną rolę odgrywają czynniki środowiskowe, takie jak nieprawidłowe odżywianie; lub

• monogenowa — rzadziej spotykany rodzaj hipercholesterolemii, do którego należy hipercholesterolemia rodzinna (ang. Familial Hypercholesterolaemia, FH). Najczęściej występują postaci heterozygotyczne choroby (ang. Heterozygous familial hypercholesterolaemia, HeFH), zależne od mutacji genów receptora LDL (najczęstsza mutacja), apolipoproteiny B100, bądź konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9). Bardzo rzadko występują inne mutacje genów powodujące FH, a wszystkie przyczyny genetyczne choroby nie zostały jeszcze wykryte.

2) Hipercholesterolemia wtórna — podwyższony poziom cholesterolu, którego przyczynę mogą stanowić m.in.: cukrzyca, otyłość, paraproteinemia, niedoczynność tarczycy, przewlekła niewydolność nerek, toczeń rumieniowaty układowy, pierwotne zapalenie dróg żółciowych, ciąża, nadmierne spożycie alkoholu, dieta bogata w cukry proste, oraz stosowanie niektórych leków (np. glikokortykosteroidów, ß-blokerów niekardioselektywnych, diuretyków tiazydowych, cyklosporyny, leków przeciwpsychotycznych II generacji). [Dobrowolski 2023]

2.2.1.1 Hipercholesterolemia rodzinna

Ustalono, że za powstanie rodzinnej hipercholesterolemii odpowiadają trzy główne mutacje genetyczne. Można je sklasyfikować jako defekty receptora LDL (najczęstsza przyczyna FH), defekty apolipoproteiny B (ApoB) lub konwertazy probiałkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9). Każda z tych mutacji prowadzi do upośledzenia receptorów LDL i zmniejszenia wychwytu cholesterolu LDL, co skutkuje zwiększeniem jego stężenia we krwi. Przebieg choroby i wiek, w jakim u pacjenta wystąpią objawy choroby sercowo-naczyniowej (CV) różni się w zależności od tego, czy u pacjentów występuje FH homozygotyczna czy heterozygotyczna. Osoby, u których występuje podwójny defekt genowy odziedziczony od dwojga heterozygotycznych rodziców, nie posiadają niemal żadnych prawidłowo działających receptorów LDLR, których zadaniem jest wychwyt LDL. W związku z tym, u tych osób występuje znacznie zawyżony poziom cholesterolu LDL, co prowadzi do choroby sercowo-naczyniowej o wczesnym początku. [Vaezi 2022]

Około 85–90% przypadków rodzinnej hipercholesterolemii jest spowodowanych przez ponad 1600 mutacji genów LDLR. Mutacje APOB są wykrywane u około 10% pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, a spośród nich najczęstszą przyczyną choroby jest mutacja genu Arg3500Gln. Mutacja genu PCSK9 powoduje mniej niż 5% przypadków FH. Badania wskazują, że chorobę może powodować również mniej powszechna mutacja białka adaptorowego STAP1. [Fouchier 2014]

Lipoproteina o małej gęstości transportuje większość cholesterolu w osoczu i wiąże się z błoną komórkową receptora LDLR poprzez dwa ligandy LDL: apolipoproteinę B-100 (apoB-100) i apoE. Kompleks LDL i LDLR przedostaje się do komórek, następnie LDL jest uwalniany, a LDLR wraca do błony komórkowej.Wątroba wydziela probiałko PCSK9, które zewnątrzkomórkowo wiąże się z LDLR i hamuje ponowne przenikanie LDLR do błony komórkowej. Co za tym idzie, PCSK9 prowadzi do zmniejszenia aktywności LDLR i zwiększenia poziomu LDL w surowicy. Występowanie każdej z trzech głównych mutacji genów wspomnianych powyżej skutkuje dysfunkcją wiązania receptorów LDL z cholesterolem LDL, co przyczynia się do zmniejszenia wychwytu i wydajności procesu rozkładania cholesterolu LDL w wątrobie. Ostatecznie konsekwencją mutacji jest wzrost poziomu LDL w surowicy. [Vaezi 2022]

Wady genetyczne receptora LDL

Upośledzenie LDLR powoduje spadek wydajności usuwania LDL z osocza i podwyższenie poziomu LDL-C. Prowadzi to do zwiększenia wychwytu oksydazy LDL przez makrofagi, co skutkuje tworzeniem się komórek piankowatych. Mutacje genu LDLR można podzielić na 5 klas w zależności od mutacji białka:

Klasa 1 – Brak, ze względu na defekt w syntezie LDLR

Klasa 2 – Defekt transportu, w którym upośledzony jest transport LDLR z retikulum endoplazmatycznego do aparatu Golgiego w komórkach.

Klasa 3 – Defekt wiązania, w którym występuje zaburzenie zdolności LDLR do wiązania się z LDL.

Klasa 4 – Defekt internalizacji, w którym receptory LDL nie skupiają się w jamkach pokrytych klatryną, minimalizując w ten sposób wchłanianie LDL przez hepatocyt.

Klasa 5 – Wada recyklingu, w której LDLR nie powraca do błony komórkowej. [Vaezi 2022]

Rodzinna wadliwa apolipoproteina B-100

Zaburzenie to jest związane z defektem wiązania liganda apoB-100 z LDL, który prowadzi do zmniejszenia klirensu LDL z osocza, a w następstwie jest przyczyną wysokiego poziomu LDL w surowicy.

Mutacje genu PCSK9

Mutacje powodujące zwiększoną aktywność PCSK9 prowadzą do zwiększonej degradacji receptora LDL, a w konsekwencji do podwyższenia poziomu LDL w osoczu. Należy również zaznaczyć, że mutacje inaktywujące PCSK9 powodują obniżenie poziomu LDL w osoczu i zmniejszenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca (CHD). [Vaezi 2022]

2.2.1.2 Bardzo wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

Patogenezę ostrych zespołów wieńcowych uwzględnionych w niniejszej analizie – niestabilnej dławicy piersiowej, zawału serca bez uniesienia odcinka ST oraz zawału serca z uniesieniem odcinka ST - przedstawiono w ramach ich definicji w rozdziale 2.1.1.2.

2.3 Rozpoznanie

2.3.1 Hipercholesterolemia rodzinna

2.3.1.1 Diagnostyka i rozpoznanie pojedynczych przypadków FH

Zgodnie z wytycznymi NICE, dotyczącymi rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej u pojedynczych pacjentów:

- Hipercholesterolemię rodzinną można podejrzewać jako możliwą diagnozę u dorosłych z:
    - poziomem cholesterolu całkowitego większym niż 7,5 mmol/l lub
    - osobistą bądź rodzinną historią przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca (zdarzenie przed 60. rokiem życia u danej osoby lub krewnego pierwszego stopnia).
- Należy systematycznie przeszukać dokumentację podstawowej opieki zdrowotnej dla osób:
    - młodszych niż 30 lat, ze stężeniem cholesterolu całkowitego większym niż 7,5 mmol/l oraz
    - w wieku 30 lat lub starszych, ze stężeniem cholesterolu całkowitego większym niż 9,0 mmol/l

  ponieważ są to osoby obarczone najwyższym ryzykiem wystąpienia FH.
- Osobom, z własną bądź rodzinną historią wystąpienia przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca (zdarzenie przed 60. rokiem życia u danej osoby lub krewnego pierwszego stopnia), ale u których nieznany jest poziom cholesterolu całkowitego, można zaproponować pomiar cholesterolu całkowitego.

- Przed rozważeniem rozpoznania FH pracownicy służby zdrowia powinni wykluczyć wtórne przyczyny hipercholesterolemii.
- Aby postawić diagnozę kliniczną FH w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej, należy zastosować kryteria Simona Broome'a lub kryteria Dutch Lipid Clinic Network (DLCN). Oceny powinien dokonywać pracownik służby zdrowia kompetentny w stosowaniu tych kryteriów.
- Pacjent powinien zostać skierowany do placówki specjalizującej się w leczeniu FH w celu przeprowadzenia badań DNA, jeśli spełnia kryteria Simona Broome'a dotyczące rozpoznania możliwego lub pewnego FH lub ma wynik DLCN większy niż 5.
- Pracownicy służby zdrowia powinni mieć świadomość, że brak objawów klinicznych (np. kępek żółtych ścięgien) u dorosłych i dzieci/młodzieży nie wyklucza rozpoznania FH.
- Pracownicy służby zdrowia powinni rozważyć rozpoznanie kliniczne homozygotycznej FH u dorosłych ze stężeniem cholesterolu LDL-C większym niż 13 mmol/l oraz u dzieci i młodych osób ze stężeniem LDL-C większym niż 11 mmol/l. Wszystkim osobom z klinicznym rozpoznaniem homozygotycznego FH należy zaproponować skierowanie do specjalistycznego ośrodka.
- Aby potwierdzić rozpoznanie FH, pracownicy służby zdrowia powinni wykonać 2 pomiary stężenia LDL-C, ze względu na możliwą niestałość parametrów biologicznych i analitycznych.
- Rozważając rozpoznanie FH, pracownicy służby zdrowia posiadający wiedzę specjalistyczną w zakresie FH powinni stosować ujednoliconą terminologię rodowodową, aby udokumentować, jeśli to możliwe, rodowód obejmujący co najmniej trzy pokolenia. Dokumentacja powinna obejmować wiek krewnych, w którym wystąpiła choroba niedokrwienna serca, stężenie lipidów i historię palenia. W przypadku zmarłych krewnych należy udokumentować wiek i przyczynę śmierci oraz historię palenia. Jeśli to możliwe, osoba indeksowana powinna zweryfikować te informacje z innymi członkami rodziny.
- Nie zaleca się ultrasonografii ścięgna Achillesa w diagnostyce FH.
- Nie należy stosować narzędzi szacowania ryzyka choroby niedokrwiennej serca, takich jak QRISK2 i narzędzi opartych na algorytmie Framingham, ponieważ osoby z FH są już w grupie wysokiego ryzyka przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca.
- Wszystkie osoby, u których zidentyfikowano mutację FH należy poinformować, że mają jednoznaczne rozpoznanie FH, nawet jeśli ich stężenie LDL-C nie spełnia kryteriów diagnostycznych.
- Nie wszyscy członkowie rodziny, w której zidentyfikowano mutację DNA, mogli odziedziczyć mutację. Jeżeli badanie DNA wykluczyło FH u członka rodziny, pracownicy służby zdrowia powinni zarządzać ryzykiem choroby niedokrwiennej serca u tej osoby, podobnie jak w populacji ogólnej.
- U dzieci w wieku od 0 do 10 lat, w przypadku których istnieje ryzyko wystąpienia FH ze względu na chorobę 1 rodzica, należy jak najszybciej zaproponować badanie DNA.

Jeżeli do 10. roku życia nie przeprowadzono badań u dziecka z grupy ryzyka, należy zapewnić dodatkową możliwość przeprowadzenia badania DNA.

- U dzieci z ryzykiem homozygotycznej FH z powodu choroby 2 rodziców lub z powodu obecności objawów klinicznych, np. złogów lipidów w skórze (żółtaki, *xanthomata*), należy oznaczyć stężenie LDL-C przed ukończeniem 5. roku życia lub przy najbliższej okazji później. Jeśli stężenie LDL-C jest większe niż 11 mmol/l, należy rozważyć kliniczne rozpoznanie homozygotycznego FH.

2.3.1.2 Identyfikacja pacjentów z FH za pomocą testów kaskadowych

Zgodnie z wytycznymi NICE, dotyczącymi identyfikacji osób z FH za pomocą testów kaskadowych:

- Należy przeprowadzać badania kaskadowe za pomocą testów DNA, aby zidentyfikować dotkniętych chorobą biologicznych krewnych pierwszego, drugiego i, jeśli to możliwe, trzeciego stopnia osób z genetyczną diagnozą FH.
- Pracownicy służby zdrowia powinni skierować wszystkie osoby z FH do lekarza specjalizującego się w FH w celu potwierdzenia diagnozy i rozpoczęcia badań kaskadowych.
- Pracownicy służby zdrowia posiadający wiedzę specjalistyczną w zakresie FH powinni wyjaśnić, co oznacza badanie kaskadowe i omówić jego konsekwencje ze wszystkimi osobami z FH.
- Podejmując testy kaskadowe, pracownicy służby zdrowia powinni znać najnowsze wytyczne dotyczące ochrony danych.

2.3.2 Bardzo wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

Rozpoznanie OZW jest ustalane na podstawie:

- objawów podmiotowych, przede wszystkim silnego bólu w klatce piersiowej
- EKG spoczynkowego 12-odprowadzeniowego – badanie należy wykonać niezwłocznie u każdego pacjenta, ponieważ pozwala ono ustalić rozpoznanie oraz umożliwia podjęcie decyzji o sposobie leczenia – uniesienie odcinków ST wyróżnia pacjentów, u których wymagane jest pilne leczenie reperfuzyjne. W przypadku gdy na podstawie pierwszego EKG nie można rozpoznać STEMI, a u pacjenta nadal występują charakterystyczne objawy i istnieje mocne podejrzenie STEMI należy ponownie wykonywać EKG co 5–10 min bądź monitorować w sposób ciągły położenie odcinków ST.
- oznaczenia troponiny sercowej (bądź ewentualnie innego markera martwicy mięśnia sercowego) we krwi; należy wykonywać testy o dużej czułości, a w celu szybszego potwierdzenia lub wykluczenia zawału serca należy zastosować protokół oparty na pomiarach wyjściowym i po 1 lub 2 h oraz natychmiast zlecić badania laboratoryjne: pełną morfologię krwi, INR i APTT, elektrolity (w tym stężenie magnezu), mocznik i kreatyninę, glukozę, lipidogram.

Do kryteriów rozpoznania świeżego zawału serca należą: wzrost stężenia markera martwicy mięśnia sercowego (zwłaszcza troponiny) we krwi oraz co najmniej jedno z poniższych:

- objawy podmiotowe niedokrwienia mięśnia sercowego
- zmiany EKG świadczące o świeżym niedokrwieniu – nowe zmiany ST-T bądź (prawdopodobnie) nowo powstały blok lewej lub prawej odnogi pęczka Hisa (LBBB/RBBB)
- powstanie patologicznych załamków Q w EKG
- badania obrazowe wykazujące nowy ubytek żywotnego mięśnia sercowego lub nowe odcinkowe zaburzenia ruchu ściany serca
- zakrzep w tętnicy wieńcowej w angiografii lub badaniu autopsyjnym.

Kryteria rozpoznania okołozabiegowego zawału serca obejmują:

- zawał związany z przezskórną interwencją wieńcową (PCI) – wystąpienie wzrostu stężenia troponiny pięciokrotnie przekraczającego wartość odcięcia w ciągu 48 h od zabiegu (lub wzrostu o >20%, w przypadku zwiększonej wartości wyjściowej, która utrzymuje się lub zmniejsza) oraz występowanie objawów podmiotowych niedokrwienia mięśnia sercowego bądź potwierdzenie niedokrwienia w EKG, angiografii lub badaniu obrazowym
- zawał związany z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG) – wystąpienie wzrostu stężenia troponiny przekraczającego dziesięciokrotnie wartość odcięcia w ciągu 48 h od operacji, z dodatkowo stwierdzonymi nowymi patologicznymi załamkami Q lub świeżym LBBB/RBBB bądź z zamknięciem nowego pomostu lub własnej tętnicy wieńcowej, które zostały potwierdzone angiograficznie, bądź z badaniem obrazowym wykazującym nową utratę żywotnego mięśnia sercowego.
- Okołozabiegowy zawał serca można rozpoznać, w przypadku izolowanego pojawienia się nowych patologicznych załamków Q, jeśli stężenie cTn jest podwyższone i wzrasta, jednak nie zostają osiągnięte wartości progowe dla PCI i CABG.

Przebyty zawał serca można rozpoznać, jeśli pojawią się:

- nowe patologiczne załamki Q, dla których nie można stwierdzić innej przyczyny niż niedokrwienie mięśnia sercowego
- ubytek obszaru żywotnego mięśnia sercowego w badaniu obrazowym o obrazie typowym dla etiologii niedokrwiennej
- zmiany w EKG:
    - jakiekolwiek załamki Q w odprowadzeniach V_2–V_3 ≥0,02 s lub zespoły QS w odprowadzeniach V_2 i V_3
    - załamek Q ≥0,03 s i o głębokości ≥1 mm lub zespół QS w odprowadzeniach I, II, aVL, aVF lub V_4–V_6 w jakichkolwiek 2 sąsiadujących odprowadzeniach (I, aVL; V_1–V_6; II, III, aVF); te same kryteria dotyczą odprowadzeń V_7–V_9
    - załamek R ≥0,04 s w odprowadzeniach V_1–V_2 i R/S ≥1 z odpowiednim dodatnim załamkiem T, bez współistniejących zaburzeń przewodzenia.

Niemy zawał serca można rozpoznać, jeśli u osoby bez objawów podmiotowych w rutynowym EKG zostaną stwierdzone nowe patologiczne załamki Q odpowiadające zawałowi serca, lub w badaniach obrazowych pojawią się cechy zawału serca, których nie można bezpośrednio przypisać procedurze rewaskularyzacji wieńcowej. [Budaj 2023, Niewiński 2023]

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.4.1 Hipercholesterolemia

Charakterystycznym objawem hipercholesterolemii jest istotnie zwiększone stężenie LDL-C, które najczęściej można stwierdzić już w pierwszych oznaczeniach. Do objawów przedmiotowych należą żółtaki występujące przede wszystkim w ścięgnie Achillesa i prostownikach palców ręki oraz rąbek rogówkowy (u pacjentów w wieku poniżej 45 lat będący patognomonicznym objawem FH). Wymienione objawy przedmiotowe nie są częste. O hipercholesterolemii rodzinnej mogą świadczyć pośrednio: objawy przedwczesnej miażdżycy (<55. rż. u mężczyzn i <60. rż. u kobiet), przeważnie ujawniające się w postaci choroby niedokrwiennej serca u pacjenta i krewnych 1. stopnia. W przypadku homozygotycznej FH objawy te mogą się pojawić już w dzieciństwie. [Dobrowolski 2023]

2.4.1.1 Hipercholesterolemia rodzinna

U pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zauważalne objawy choroby pojawiają się później niż w przypadku pacjentów będących homozygotami. Wysokie stężenie cholesterolu u tych osób może przez długi czas nie powodować wyraźnych objawów odczuwalnych przez pacjenta. Należy jednak mieć na uwadze niebezpieczeństwo dla osoby chorej, płynące z takiej sytuacji – objawy pojawiają się w momencie, kiedy w organizmie pacjenta występują już zmiany powiązane z długotrwałym nieprawidłowym odkładaniem cholesterolu LDL. Do objawów wynikających z powikłań nieleczonej hipercholesterolemii należą przede wszystkim:

- Bóle dławicowe w klatce piersiowej mające postać rozlanego bólu, często opisywanego przez chorych jako uczucie „dławienia". Tego rodzaju bóle występujące najczęściej po wysiłku świadczą o występowaniu miażdżycy naczyń wieńcowych i choroby niedokrwiennej serca. U pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zmiany miażdżycowe w naczyniach wieńcowych, będące przyczyną choroby niedokrwiennej serca mogą pojawiać się już w wieku 11–23 lat.
- W związku ze zwężeniem naczyń krwionośnych, miażdżyca może być przyczyną nie tylko niedokrwienia serca, ale również innych obszarów i narządów:
    - Niedokrwienie kończyn dolnych skutkuje wystąpieniem chromania przestankowego. Określenie to zazwyczaj odnosi się do bólu mięśni szkieletowych kończyn dolnych, który występuje podczas ćwiczeń. Chromanie przestankowe występuje, gdy nie jest dostępna wystarczająca ilość tlenu niezbędna do zaspokojenia wymagań metabolicznych mięśni szkieletowych. Ból jest najczęściej zlokalizowany w mięśniach uda, biodra, pośladka i łydki i charakteryzuje go

charakter powtarzalny - jest regularnie wywoływany przez chodzenie i łagodzony przez odpoczynek. Nasilenie bólu może czasami korelować ze stopniem zwężenia lub zablokowania tętnic zaopatrujących kończyny dolne. W przypadku zaawansowanej choroby, ból może niekiedy występować nawet w trakcie spoczynku. [Patel 2023]

    - W przypadku niedokrwienia w obszarze kończyn górnych, mogą występować analogiczne objawy w rękach (np. ból pojawiający się w trakcie noszenia ciężarów). Dodatkowo dolegliwościom ze strony kończyn górnych mogą towarzyszyć objawy neurologiczne.
    - Miażdżyca tętnic szyjnych wiąże się z wystąpieniem objawów neurologicznych, takich jak zawroty głowy i zasłabnięcia, a także prowadzi do wystąpienia ryzyka udaru niedokrwiennego.
    - Niedokrwienie jelit skutkuje bólami brzucha, początkowo występującymi po posiłkach. W przypadku zaawansowanej choroby niedokrwiennej może wystąpić zawał krezki, będący powikłaniem często skutkującym zgonem pacjenta.

- Nawracające zapalenia i dolegliwości bólowe ze strony ścięgien, przede wszystkim ścięgna Achillesa.
- Kępki żółte - zmiany skórne w postaci nagle pojawiających się żółtych bądź żółtobrunatnych kropek na skórze. Są one wynikiem odkładania złogów cholesterolu i występują przede wszystkim wokół oczu, na skórze łokci, kolan, pośladków oraz na ścięgnach. Zmiany mogą również występować w postaci żółtaków - nieco większych guzków skórnych, które pojawiają się w sposób stopniowy i najczęściej są zlokalizowane nad dużymi stawami. Żółtaki są zmianami powstającymi z wiekiem, ostatecznie ujawniają się u około 75% osób z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Guzki powstałe w wyniku odkładania złogów cholesterolu mogą również być zlokalizowane na ścięgnach oraz strukturach otaczających kość. Najczęściej występują w ścięgnie Achillesa oraz na grzbiecie dłoni. Mogą wykazywać działanie drażniące, w wyniku czego może następować wyzwolenie procesu zapalnego, co z kolei prowadzi do nawracających zapaleń oraz bólu w obrębie ścięgna Achillesa. Odkładanie się złogów cholesterolu w tkankach okolicy oczu powoduje powstawanie żółtaków powiek.

Rokowania są powiązane z tym, jak szybko zostanie wykryta choroba, kiedy zostaną wdrożone zmiany stylu życia oraz leczenie farmakologiczne obniżające poziom lipidów. U osób z nieleczoną FH ryzyko rozwoju chorób serca jest nawet dwudziestokrotnie większe niż w przypadku reszty populacji. W badaniu Tada 2022 wykazano, że pacjenci z FH zdiagnozowaną za pomocą kaskadowego badania przesiewowego w wieku 39 lat mieli znacznie lepsze rokowania, pomimo łagodniejszego leczenia niż pacjenci, którzy otrzymali odpowiednią opiekę medyczną dopiero w wieku 57 lat.

Ze względu na znaczne niedodiagnozowanie choroby, które szczególnie dotyczy osób młodych, istnieje ograniczona liczba badań porównujących rokowania dla dzieci i dorosłych. W badaniu Luirink 2019 wykazano, że pacjenci pediatryczni z FH, u których terapię statynami rozpoczęto w wieku 13 lat, wykazywali znacznie lepsze rokowania niż ich rodzice, którzy rozpoczęli farmakoterapię na znacznie późniejszym etapie życia. Należy zauważyć, że jedyny pacjent pediatryczny, u którego rozwinęła się dławica piersiowa, przerwał wcześniej

leczenie statynami. W badaniu Tada 2022 potwierdzono, że pacjenci z FH zdiagnozowaną w dzieciństwie mieli znacznie lepsze rokowania niż ci zdiagnozowani w wieku dorosłym, pomimo faktu, że u dorosłych osiągnięto niższe poziomy cholesterolu LDL w wyniku bardziej intensywnych terapii obniżających poziom lipidów. [AHA 2024, Wiercińska 2023, Tada 2022, Luirink 2019]

2.4.1.2 Bardzo wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

OZW bez uniesienia odcinka ST

Objawy podmiotowe obejmują ból w klatce piersiowej lub równoważnik dławicy piersiowej. Inaczej niż w przypadku przewlekłych zespołów wieńcowych (PZW), ból nie ustępuje w ciągu 5 min po ustaniu działania czynników, przez które został wywołany lub przyjęciu azotanu s.l. Ból trwa dłużej i może się pojawić również w spoczynku. Dodatkowo może występować kołatanie serca.

Klasyfikacja dolegliwości bólowych w UA/NSTEMI:

- dławica spoczynkowa – ból wieńcowy występujący w spoczynku, trwający dłużej niż 20 minut
- dławica nowo powstała – ból wieńcowy, który pojawił się pierwsze raz w ciągu ostatnich 3 miesięcy, o nasileniu klasy II-III wg CCS.
- dławica narastająca – ma miejsce kiedy ból wieńcowy odczuwany dotychczas przez chorego występuje coraz częściej i jest wywoływany przez coraz mniejszy wysiłek fizyczny, trwa dłużej, występuje jego nasilenie o co najmniej o jedną klasę CCS i odpowiada co najmniej III klasie CCS. [Budaj 2023, Niewiński 2023]

Tab. 2 Klasyfikacja dławicy piersiowej na podstawie jej nasilenia wg Canadian Cardiovascular Society (CCS)

Klasyfikacja dławicy piersiowej wg CCS
Klasa I – zwyczajna aktywność fizyczna (taka jak chodzenie po płaskim terenie, wchodzenie po schodach) nie wywołuje dławicy. Dławica występuje przy większym, gwałtowniejszym lub dłużej trwającym wysiłku fizycznym, związanym z pracą lub rekreacją.
Klasa II – niewielkie ograniczenie zwyczajnej aktywności fizycznej. Dławica występuje: - przy szybkim chodzeniu po płaskim terenie lub szybkim wchodzeniu po schodach - przy wchodzeniu pod górę - przy chodzeniu po płaskim terenie lub wchodzeniu po schodach, po posiłkach, gdy jest zimno, wieje wiatr, pod wpływem stresu emocjonalnego lub tylko w ciągu kilku godzin po przebudzeniu - po przejściu >200 m po terenie płaskim i przy wchodzeniu po schodach na więcej niż jedno piętro w normalnym tempie i w zwykłych warunkach.
Klasa III – znaczne ograniczenie zwykłej aktywności fizycznej. Dławica występuje po przejściu 100–200 m po terenie płaskim lub przy wchodzeniu po schodach na jedno piętro w normalnym tempie i w zwykłych warunkach.
Klasa IV – jakakolwiek aktywność fizyczna wywołuje dławicę. Może ona występować w spoczynku.

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST

STEMI występuje najczęściej między godziną 6.00 rano a 12.00 w południe. Część pacjentów umiera jeszcze przed dotarciem do szpitala, przy czym głównym powodem zgonu jest migotanie komór. W około 10% przypadków przebieg zdarzenia jest skąpoobjawowy, natomiast rozpoznanie jest ustalane na podstawie wyników EKG i badań obrazowych. Rozpoznanie w takim przypadku może zostać postawione po upływie kilku dni, tygodni, a nawet miesięcy.

Do objawów podmiotowych STEMI należą:

- ból w klatce piersiowej, zwykle bardzo silny, opisywany jako piekący, dławiący, gniotący lub ściskający (w 10% przypadków ostry, kłujący, przypominający ból opłucnowy); odczuwany na większym obszarze (lokalizacja i promieniowanie takie jak w bólu dławicowym; czas trwania powyżej 20 minut; objawy nieustępujące po przyjęciu azotanu s.l). Lokalizacja bólu może obejmować nadbrzusze środkowe lub w prawy górny kwadrant brzucha, bólowi mogą towarzyszyć nudności, a w skrajnych przypadkach wymioty (najczęściej w przypadku zawału ściany dolnej). U osób starszych lub chorych na cukrzycę ból może być mniej charakterystyczny bądź wcale nie występować.
- duszność - najczęściej występująca u osób w podeszłym wieku lub z rozległym zawałem serca powodującym ostrą niewydolność lewej komory. Duszności może towarzyszyć kaszel z odkrztuszaniem (w skrajnych przypadkach obrzęku płuc - pienista, różowo podbarwiona plwocina)
- osłabienie, zawroty głowy, stan przedomdleniowy lub omdlenie - zwykle występujące w wyniku małego rzutu lub arytmii
- kołatanie serca - w przypadku tachyarytmii
- silny niepokój lub lęk, występujące zwłaszcza u chorych z silnym bólem w klatce piersiowej.

Do objawów przedmiotowych STEMI należą:

- stan podgorączkowy (rzadziej gorączka) - u większości pacjentów występujący w ciągu pierwszych 24-48 h, zwykle w przypadku rozległego zawału serca
- bladość skóry i poty występujące zwykle przy silnym bólu; sinica obwodowa - w rozwijającym się wstrząsie kardiogennym
- tachykardia (najczęściej >100/min; zwolnienie po ustąpieniu bólu); niemiarowość (najczęściej wywołana przez dodatkowe pobudzenia komorowe); bradykardia (u 10% chorych; najczęściej występująca w zawale ściany dolnej)
- zmiany osłuchowe w sercu - cwał sercowy, często występujący przejściowy szmer skurczowy, który jest wywoływany przez poszerzenie lewej komory bądź dysfunkcję mięśnia brodawkowatego spowodowaną niedokrwieniem, najczęściej występujący w zawale ściany dolnej. Może występować nagle pojawiający się, głośny szmer skurczowy słyszalny nad koniuszkiem, z towarzyszącym mrukiem, najczęściej wywołany pęknięciem mięśnia brodawkowatego lub podobny szmer, najlepiej słyszalny wzdłuż lewego brzegu mostka w pęknięciu przegrody międzykomorowej. W przypadku rozległego zawału może być słyszalny szmer tarcia osierdziowego.

- rzężenia nad płucami w niewydolności lewej komory
- objawy niewydolności prawokomorowej – hipotensja i poszerzone żyły szyjne występujące w przypadku zawału prawej komory. Objaw może towarzyszyć zawałowi ściany dolnej.

Dzięki częstemu stosowaniu leczenia reperfuzyjnego oraz dostępności nowych, skutecznych opcji farmakoterapii uzyskano poprawę rokowania w okresie szpitalnym. Nadal jednak ryzyko zgonu lub zawału dla pacjentów z OZW w okresie poszpitalnym pozostaje istotne. Do oceny tego ryzyka przy wypisie ze szpitala wykorzystywana jest skala GRACE. Czynnikami branymi pod uwagę w trakcie oceny ryzyka są: wiek pacjenta, spoczynkowa częstotliwość rytmu serca, skurczowe ciśnienie tętnicze, stężenie kreatyniny w surowicy, klasa niewydolności serca, zatrzymanie krążenia przy przyjęciu, zmiany odcinka ST, wyjściowe stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego, PCI w trakcie hospitalizacji, CABG w trakcie hospitalizacji oraz przebyty zawał serca. W skali GRACE można otrzymać od 0 do 372 punktów, a ryzyko powiązane z wynikiem przedstawiono w poniższej tabeli. [Budaj 2023, Niewiński 2023]

Tab. 3 Ryzyko zgonu po wystąpieniu OZW według skali GRACE

Liczba punktów	Ryzyko	Klasa ryzyka
Ryzyko zgonu w szpitalu w zależności od łącznej liczby punktów przy przyjęciu		
≤108	<1%	małe
109–140	1–3%	pośrednie
>140	>3%	duże
Ryzyko zgonu w ciągu 6 mies. w zależności od łącznej liczby punktów przy wypisie		
≤88	<3%	małe
89–118	3–8%	pośrednie
>118	>8%	duże

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.5.1 Hipercholesterolemia rodzinna

2.5.1.1 Chorobowość i zapadalność

Dane zagraniczne

Częstość występowania HeFH tradycyjnie uważano za około 1:500 osób w większości grup etnicznych na całym świecie. Co ciekawe, wskaźnik ten nie został ustalony na podstawie danych populacyjnych, ale wyprowadzony metodą matematyczną. Zastosowano równanie dwumianowe Hardy'ego-Weinberga w celu ekstrapolacji danych o częstości występowania rzadszej homozygotycznej postaci FH, a konkretnie 10 przypadków zaobserwowanych w Londynie w Wielkiej Brytanii, na populację liczącą 10 milionów osób. [Brunham 2021, Nordestgaard 2013, Vallejo-Vaz 2018]

Ponieważ dla większości krajów pierwsze oszacowania częstości występowania HeFH były wynikiem ekstrapolacji ograniczonej liczby danych z wybranych populacji lub określonych podgrup do populacji ogólnej, mogą one nie być tak precyzyjne jak bardziej współczesne szacunki. Na przykład częstość występowania HeFH w Danii była szacowana na około 1:950 osób na podstawie danych z końca lat 70., jednak nowsze analizy z dużego badania populacji ogólnej w Kopenhadze (CGPS) wykazały, że HeFH może występować nawet u około 1:217 osób. [Benn 2016, Brunham 2021, Vallejo-Vaz 2018]

Współczesne dane sugerują, że HeFH występuje częściej niż wcześniej sądzono i dotyczy około 1:200–300 osób na świecie, co może oznaczać, że może nią być dotkniętych nawet ponad 30 milionów osób na całym świecie. HoFH jest z kolei znacznie rzadsze niż HeFH, od 1:1 000 000 osób, w oparciu o historyczne dane dotyczące rozpowszechnienia, do 1:160 000–300 000, jak sugerują ostatnie badania. [Brunham 2021, Vallejo-Vaz 2018]

Należy również mieć na uwadze, że częstość występowania choroby może się różnić w zależności od pochodzenia etnicznego i geograficznego, przy czym wyższa częstość występowania jest zgłaszana np. w subpopulacjach pochodzących od niewielkiej populacji założycielskiej (np. Afrykanerzy w Republice Południowej Afryki, chrześcijańscy Libańczycy, niektóre grupy Kanadyjczyków francuskiego pochodzenia). [Brunham 2021, Vallejo-Vaz 2018]

Ponadto wiarygodna ocena rzeczywistej częstości występowania FH w populacji ogólnej jest utrudniona przez szereg czynników, takich jak: brak dużych, standaryzowanych i porównywalnych rejestrów krajowych; zmienność w praktyce klinicznej; brak jednolitych kryteriów diagnozy FH, ograniczona dostępność testów genetycznych, niezgodność między osobami zidentyfikowanymi na podstawie diagnozy klinicznej i genetycznej, możliwość wystąpienia mutacji, które nie są jeszcze znane, oraz przypadek „poligenowej" hipercholesterolemii; różnice w strategiach przesiewowych i inicjatywach mających na celu identyfikację pacjentów z FH i krewnych, brak zapewnienia zasobów oraz obawy dotyczące ich wykonalności i opłacalności; brak świadomości i edukacji na temat FH wśród pracowników służby zdrowia, innych dostawców usług opieki zdrowotnej i decydentów; oraz błędna klasyfikacja zgonów ze względu na przyczyny alternatywne. [Brunham 2021, Vallejo-Vaz 2018]

Dane polskie

Zgodnie z publikacją Myśliwiec 2014, częstość występowania heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w populacji europejskiej wynosi 1:500 osób. W Polsce jest to choroba wysoce niedodiagnozowana — szacuje się, że rozpoznawanych jest jedynie 20% przypadków hipercholesterolemii [Sharifi 2016].

Biorąc pod uwagę dane z polskiej publikacji Myśliwiec 2014 przyjęto, że chorobowość HeFH w Polsce wynosi 1:500 osób. Wykorzystując dane GUS dotyczące liczby urodzeń w ciągu ostatnich pięciu lat oszacowano wskaźnik rocznej zapadalności na HeFH, wynoszący ok. 615 nowych przypadków rocznie. Dane dotyczące średniej liczby urodzeń oraz wskaźników chorobowości i zapadalności przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 4 Liczba urodzeń w latach 2020-2024 według danych GUS [GUS Piramida wieku]

Rok	Liczba urodzeń
2020	348 390

2021	325 070
2022	299 320
2023	266 970
2024	297 440
Średnia	**307 438**

Tab. 5 Wskaźniki chorobowości i zapadalności dla HeFH

Wskaźnik	Wartość	Źródło
Chorobowość	1:500 osób	Myśliwiec 2014
Średnia liczba urodzeń	307 438 urodzeń/rok	GUS Piramida wieku
Zapadalność	615 nowych przypadków/rok	Obliczenia własne

2.5.1.2 Śmiertelność

Precyzyjne oszacowanie śmiertelności dla FH jest niemożliwe, ponieważ hipercholesterolemia rodzinna nie stanowi bezpośredniej przyczyny zgonu. W rejestrach jako przyczynę zgonu odnotowuje się zdarzenia sercowo naczyniowe, do których może prowadzić FH, takie jak zawał bądź niestabilna dławica piersiowa. Śmiertelność dla tych zdarzeń opisano w rozdziale 2.5.2.2.

Dodatkowo odnaleziono badanie Marco-Benedí 2022 mające na celu analizę śmiertelności wśród osób z heFH w porównaniu z ich krewnymi niechorującymi na heFH oraz niespokrewnionymi członkami rodzin (np. współmałżonkami). Dane blisko spokrewnionych członków rodzin osób chorych oraz niespokrewnionych osób z grupy kontrolnej (w tym osób zmarłych) zebrano z wykorzystaniem kwestionariusza i przeglądu dokumentacji medycznej.

Przeanalizowano 813 członków rodzin, z których 26,4% zmarło. Wśród zmarłych średni wiek zgonu wynosił 69,3 lat w przypadku występowania heFH, 73,5 lat w przypadku braku heFH i 73,2 lat w przypadku osób niespokrewnionych, a odnotowane różnice nie były statystycznie istotne. Choroby sercowo-naczyniowe były przyczyną zgonu 59,7% osób z heFH, 37,7% osób bez heFH i 37,4% osób niespokrewnionych (P=0,012). Współczynnik ryzyka zgonu z powodu CVD był 3,02 razy wyższy (95% CI, 1,90-4,79) u osób z heFH w porównaniu z dwiema pozostałymi grupami (bez heFH i niespokrewnionymi), które nie różniły się pod względem ryzyka.

Inne odnalezione badanie, opisane w publikacji O'Riordan 2023 miało na celu ocenę ryzyka powiązanego z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w zróżnicowanej populacji z poważnie podwyższonym poziomem cholesterolu LDL. Analiza objęła 18 740 pacjentów (średni wiek 53,9 lat; 38,1% kobiet) zapisanych do Montefiore Health System w latach 2010-2020, u których co najmniej jeden pomiar cholesterolu LDL wynosił 190 mg/dl lub więcej. Prawie połowa pacjentów miała nadciśnienie (47%), podczas gdy cukrzyca występowała u jednej trzeciej pacjentów (31%). Ponadto 20% miało przewlekłą chorobę nerek, 29% paliło papierosy, a 11% miało wcześniej stwierdzoną chorobę niedokrwienną serca. Średnie wyjściowe poziomy LDL i całkowitego cholesterolu wynosiły odpowiednio 212 i 298 mg/dl. Trzy czwarte pacjentów przyjmowało statyny, w tym 93,0% w ramach profilaktyki wtórnej. W przypadku osób z wcześniej stwierdzoną chorobą niedokrwienną serca 14,9% otrzymywało ezetymib, a 4,7% inhibitor PCSK9.

W 9-letnim okresie obserwacji śmiertelność z dowolnej przyczyny wynosiła odpowiednio 9,3%, 8,5%, 6,9% i 6,1% u pacjentów czarnoskórych, białych, latynoskich i azjatyckich niebędących Latynosami. Wyższe poziomy cholesterolu LDL wiązały się z wyższym ryzykiem śmiertelności. W analizie stratyfikującej pacjentów z możliwą, prawdopodobną i pewną diagnozą rodzinnej hipercholesterolemii (FH) przy użyciu kryteriów Dutch Lipid Clinical Network, wskaźnik śmiertelności po 9 latach dla osób z możliwą FH wynosił 3,9%, podczas gdy dla osób z prawdopodobną i pewną FH wynosił odpowiednio 21,9% i 38,7%.

2.5.2 Bardzo wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

W niniejszej analizie przyjęto, że bardzo wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest równoznaczne z wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Dane dotyczące wskaźników zapadalności, chorobowości i śmiertelności dla OZW zaczerpnięto z zestawienia „Śmiertelność zawału serca i ostrych zespołów wieńcowych" [NFZ Zawały]. W zestawieniu przedstawiono informacje o liczbie przypadków zawału serca oraz ostrych zespołów wieńcowych wraz ze śmiertelnością w latach 2010–2023.

2.5.2.1 Chorobowość

Zgodnie z publikacją [NFZ Zawały] liczba osób, u których w latach 2011–2023 wystąpił co najmniej jeden przypadek OZW i żyły w dniu 03.04.2024 wyniosła 706 186.

2.5.2.2 Zapadalność i śmiertelność

Dane dotyczące zapadalności i śmiertelności w latach 2011–2023 przedstawiono w Tab. 6 i na Rys. 1.

Tab. 6 Wskaźniki zapadalności i śmiertelności dla OZW według [NFZ Zawały]

Rok wystąpienia OZW	Zapadalność (liczba przypadków OZW)	Liczba przypadków OZW, dla których zaobserwowano zgon w danej liczbie lat	Oszacowana śmiertelność dla danego roku
2011	123 329	17 253	14%
2012	126 459	17 724	14%
2013	125 685	16 820	13%
2014	128 051	16 591	13%
2015	126 946	15 877	13%
2016	127 835	15 743	12%
2017	123 963	15 926	13%
2018	106 122	14 435	14%
2019	103 937	14 207	14%
2020	84 027	13 869	17%
2021	86 417	13 549	16%
2022	88 604	12 683	14%
2023	86 014	10 690	12%

Rys. 1 Zapadalność na OZW i liczba zgonów w kolejnych latach na podstawie [NFZ Zawały]

Dodatkowo, dysponując danymi [NFZ Zawały] oszacowano śmiertelność dla kolejnych pięciu lat po wystąpieniu OZW. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 7 Śmiertelność w ciągu pierwszych pięciu lat po wystąpieniu OZW na podstawie [NFZ Zawały]

Śmiertelność	
Roczna	13,7%
2-letnia	18,2%
3-letnia	22,3%
4-letnia	26,2%
5-letnia	30,0%

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

2.6.1 Hipercholesterolemia

2.6.1.1Zasady ogólne

Sposób leczenia oraz wartości docelowe stężenia LDL-C są zależne od indywidualnego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego danego pacjenta. Do metod leczenia hipercholesterolemii należą w pierwszej kolejności odpowiednia dieta oraz zwiększenie aktywności fizycznej. W przypadku gdy zmiana stylu życia nie pozwala na osiągnięcie docelowych wartości LDL-C należy wdrożyć leczenie hipolipemizujące. [Dobrowolski 2023]

2.6.1.2 Leczenie dietetyczne

W celu obniżenia poziomu cholesterolu LDL należy ograniczyć spożycie:

- nasyconych kwasów tłuszczowych, takich jak tłuszcze zwierzęce, olej palmowy i olej kokosowy poniżej 7% dziennego zapotrzebowania energetycznego (<15 g/d, przy diecie 2000 kcal). Nasycone kwasy tłuszczowe należy zastąpić wielonienasyconymi ω-6 i jednonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (tłuszcze roślinne).
- izomerów trans nienasyconych kwasów tłuszczowych, obecnych najczęściej w gotowych wyrobach cukierniczych. [Dobrowolski 2023]

2.6.1.3 Leczenie farmakologiczne

2.6.1.3.1 Statyny

Statyny są lekami pierwszego wyboru w leczeniu hipercholesterolemii, mają wpływ przede wszystkim na zmniejszenie stężenia LDL-C, z kolei ich wpływ na poziom triglicerydów (TG) i HDL-C jest umiarkowany. U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym lub z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczenie statynami powinno być wdrożone niezwłocznie. W innych przypadkach przed wdrożeniem leczenia statynami należy oznaczyć stężenia lipidów oraz aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i kinazy kreatynowej (CK) w osoczu oraz rozważyć oznaczenie stężenia HbA1c bądź stężenia glukozy w surowicy. Przeciwwskazaniami do leczenia statynami są czynna choroba wątroby, aktywność ALT/AST w surowicy ≥3 × ggn, ciąża i karmienie piersią. Do przeciwwskazań nie należą przewlekła choroba wątroby ani wyrównana marskość, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, stan po przeszczepieniu wątroby, autoimmunologiczne (niestatynowe) zapalenie wątroby. Istotnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić w czasie stosowania statyn są:

- wzrost aktywności ALT lub AST w surowicy występujący u 0,5–2% pacjentów, który jest zależny od dawki leku. Po zmniejszeniu dawki statyny zwykle następuje powrót do wartości wyjściowych. Samo zwiększenie ALT i/lub AST może nie mieć znaczenia klinicznego, wobec czego należy przeprowadzić dokładniejszą ocenę czynności wątroby, obejmującą oznaczenie stężenia albuminy, czasu protrombinowego i stężenia bilirubiny bezpośredniej. Zwiększenie aktywności ALT i/lub AST z towarzyszącą hiperbilirubinemią może świadczyć o klinicznie istotnym ostrym uszkodzeniu wątroby. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia poziom ALT przekracza ggn ≥3 × nie należy rozpoczynać farmakoterapii statyną. U pacjentów długo leczonych statynami należy wykonać oznaczenie ALT w przypadku wystąpienia objawów hepatotoksyczności takich jak ból w prawym podżebrzu, nietypowe zmęczenie, osłabienie lub żółtaczka. W przypadku gdy ALT wynosi ≥3 × ggn należy odstawić statynę lub zmniejszyć jej dawkę i ponownie oznaczyć ALT po 4–6 tyg. Po powrocie wartości ALT do normy można rozważyć ponowne podanie leku.
- ból mięśni występujący u 10–15% pacjentów, w przypadku którego należy oznaczyć aktywność CK
- miopatia występująca u <0,2% pacjentów, która objawia się bolesnością, osłabieniem i/lub tkliwością mięśni oraz wzrostem aktywności CK w surowicy >10 × ggn. Bardzo

rzadko może występować ciężkie zapalenie mięśni, które może doprowadzić do rabdomiolizy z mioglobinurią i ostrej martwicy nerek, jeśli leczenie statyną nie zostanie natychmiast przerwane. Zdarzenia te występują najczęściej w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia. Zalecane jest rutynowe oznaczanie aktywności CK w surowicy przed rozpoczęciem leczenia. W trakcie leczenia należy oznaczać aktywność CK tylko wtedy, gdy wystąpi bolesność, tkliwość lub osłabienie mięśni.

W przypadku gdy pacjent zgłasza tkliwość lub ból mięśni należy wykluczyć częste przyczyny tych dolegliwości, takie jak duży wysiłek fizyczny bądź przyjmowanie leku wchodzącego w interakcję ze statyną. Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia działań niepożądanych statyn należą m.in. wiek powyżej 80 lat, drobna budowa ciała, upośledzona czynność nerek, choroba wątroby, niedoczynność tarczycy, choroby zapalne mięśni, operacje, nadużywanie alkoholu, wyczynowe uprawianie sportu oraz przyjmowanie jednocześnie: fibratu (szczególnie gemfibrozylu), azolowych leków przeciwgrzybiczych (flukonazolu, itrakonazolu, ketokonazolu), antybiotyków makrolidowych lub innych leków hamujących metabolizm statyn. Należy przerwać leczenie statyną, w przypadku utrzymywania się nietolerowanych objawów mięśniowych (nawet gdy aktywność CK w surowicy jest w normie). [Dobrowolski 2023]

2.6.1.3.2 Ezetymib

Ezetymib należy stosować głównie w leczeniu skojarzonym ze statyną — jest to lek dołączany do terapii statyną w pierwszej kolejności. Wskazanie do stosowania ezetymibu występuje również u pacjentów ze znaczną hipercholesterolemią w celu osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C. U pacjentów z nietolerancją statyn może być użyteczny w monoterapii, (jednak działa słabiej niż statyny) albo w skojarzeniu z inhibitorem PCSK9. [Dobrowolski 2023]

2.6.1.3.3 Inhibitory PCSK9

Do inhibitorów PCSK9 należą:

- przeciwciała monoklonalne przeciwko PCSK9 - alirokumab i ewolokumab (wstrzyknięcia s.c. raz na 2 tyg.; alirokumab ew. w dawce 300 mg raz na 4 tyg.), wskazane zgodnie z wytycznymi ESC 2019:
    - u chorych obciążonych bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (tj. z chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycowym bądź z hipercholesterolemią rodzinną współistniejącą z chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy lub z innym głównym czynnikiem ryzyka), u których nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C pomimo zastosowania terapii statynami w maksymalnej tolerowanej dawce w połączeniu z ezetymibem
    - w przypadku nietolerancji statyn
- lek hamujący syntezę PCSK9 w wątrobie - inklisiran (wstrzyknięcia s.c., 2. dawka 3 mies. po 1. dawce, a następne co 6 mies.) - zatwierdzony przez EMA do stosowania w pierwotnej hipercholesterolemii (rodzinnej heterozygotycznej i nierodzinnej) oraz dyslipidemii mieszanej.

2.6.1.3.4 Żywice jonowymienne

Do żywic jonowymiennych należą: cholestyramina, kolestypol oraz kolesewelam. Są one stosowane w monoterapii, w przypadku nietolerancji bądź przeciwwskazań do terapii statynami, oraz jako terapia skojarzona ze statyną w razie niepełnej skuteczności leczenia samymi statynami. Kolesewelam jest jedynym lekiem dopuszczonym u kobiet ciężarnych z FH. Przeciwwskazaniem do stosowania żywic jonowymiennych jest wysokie stężenie TG w osoczu (>5,6 mmol/l [500 mg/dl]; wg niektórych ekspertów >3,4 mmol/l [300 mg/dl]). Do działań niepożądanych powiązanych ze stosowaniem leków z tej grupy należą: uciążliwe dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego – zaparcia, odbijania, ból brzucha, wzdęcia (rzadziej wywoływane przez kolesewelam); upośledzenie wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz innych leków, takich jak ß-blokery, diuretyki tiazydowe, tyroksyny, digoksyny, doustne antykoagulanty. Inne leki należy przyjmować 1 h przed lub 4 h po przyjęciu żywicy.

2.6.1.3.5 Kwas bempediowy

Kwas bempediowy hamuje lipazę ATP-cytrynianową, co prowadzi do zahamowania syntezy cholesterolu w wątrobie. Jest stosowany w monoterapii, w przypadku nietolerancji bądź przeciwwskazań do terapii statynami, oraz w terapii skojarzonej ze statyną w razie niepełnej skuteczności leczenia samą statyną. Kwas bempediowy można również podawać w skojarzeniu z ezetymibem.

2.6.1.3.6 Lomitapid

Lomitapid jest inhibitorem mikrosomalnego białka transportującego TG w hepatocycie. W UE został dopuszczony w leczeniu homozygotycznej FH.

2.6.1.3.7 Inne metody

Afereza LDL (pozaustrojowe usuwanie LDL) w homozygotycznej FH lub w ciężkiej heterozygotycznej FH u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową. Zabiegi powtarzane są co 2 tyg., a ponadto chorzy poddawani aferezie LDL powinni być leczeni silną statyną w dużej dawce (np. atorwastatyną 80 mg/d lub rozuwastatyną 40 mg/d); terapia może być skojarzona z inhibitorem PCSK9.

2.6.1.3.8 Przykłady

W poniższej tabeli przedstawiono przykłady preparatów z wyżej wymienionych grup leków wraz z zalecanym dawkowaniem.

Tab. 8 Przykłady i dawkowanie preparatów z poszczególnych grup leków stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii

Lek i preparaty	Dawkowanie[a]
Statyny	
atorwastatyna Apo-Atorva, Atoris, Atorvagen, Atorvastatin Aurovitas, Atorvastatin Bluefish AB, Atorvastatin Genoptim, Atorvasterol, Atorvox, Atractin, Atrox, Lambrinex, Larus, Sortis, Storvas CRT, Torvacard, Torvalipin, Tulip	10–80 mg 1 × dz.

rozuwastatyna ApoRoza, Crestor, Crosuvo, Ridlip, Romazic, Rosucard, Rosutrox, Rosuvastatin Medical Valley, Roswera, Suvardio, Zahron, Zaranta	5–40 mg 1 × dz.
fluwastatyna Lescol(i), Lescol XL(i)	20–80 mg 1 × dz.
lowastatyna Liprox, Lovasterol, Lovastin	20–80 mg 1 × dz.
pitawastatyna Pitamet	
simwastatyna Apo-Simva, Simcovas, Simorion, Simratio, Simvacard, Simvachol, Simvacor, Simvagamma, Simvagen, SimvaHEXAL, Simvastatin Aurovitas, Simvastatin Bluefish, Simvasterol, Vasilip, Vastan, Ximve, Zocor	5–40 mg 1 × dz.
prawastatyna	10–40 mg 1 × dz.
Inhibitory wchłaniania cholesterolu	
ezetymib Coltowan, Esetin, Etibax, Ezehron, Ezen, Ezetimibe Aurovitas, Ezetimibe Genoptim, Ezoleta, Ezolip, Lipegis	10 mg 1 × dz.
fibraty	
fenofibrat	
postać niemikronizowana Grofibrat	początkowo 100 mg 3 × dz. dawka podtrzymująca 200 mg/d
postać mikronizowana Apo-Feno 200M, Biofibrat, Fenardin, Grofibrat 200, Grofibrat M, Grofibrat S, Lipanthyl 200 M, Lipanthyl 267 M, Lipanthyl NT 145, Lipanthyl Supra 160, Lipanthyl Supra 215 mg	145, 160, 200, 215 lub 267 mg 1 × dz.
ciprofibrat Lipanor	100 mg 1 × dz.
żywice jonowymienne	
kolesewelam Cholestagel	w monoterapii 1,875 g (3 tabl.) 2 × dz. lub 3,75 g 1 × dz. (maks. 4,375 g/d); w leczeniu skojarzonym 2,5–3,75 g/d (maks. 3,75 g/d)
cholestyramina Vasosan P(i)	początkowo 4 g 1–2 × dz., następnie zwiększaj dawkę stopniowo o 4 g/d (maks. 24 g/d w dawkach podzielonych)
inhibitory PCSK9	
ewolokumab Repatha[b]	140 mg s.c. 2 ×/mies.
alirokumab Praluent[b]	150 mg s.c. 2 ×/mies. lub 300 mg s.c. 1 ×/mies.
inklisiran Leqvio[b]	300 mg s.c., 2. dawka 3 mies. po 1. dawce, a następne co 6 mies.
inne	
kwas bempediowy Nilemdo(i)	180 mg 1 × dz.
lomitapid Lojuxta(i)	5–60 mg 1 × dz.
preparaty złożone	

atorwastatyna + amlodypina Amlator	10/5, 10/10, 20/5 lub 20/10 mg 1 × dz.
atorwastatyna + peryndopryl Euvascor	10/5, 10/10, 20/5, 20/10, 40/5, 40/10 mg 1 × dz.
atorwastatyna + peryndopryl + amlodypina Triveram	10/5/5, 20/5/5, 20/10/5, 20/10/10 lub 40/10/10 mg 1 × dz.
atorwastatyna + ezetymib Atozet	40/10 lub 80/10 mg 1 × dz.
Mizetam, Tulip Combo	10/10, 20/10 lub 40/10 mg 1 × dz.
Zentasta	10/10, 20/10, 40/10 lub 80/10 mg 1 × dz.
rozuwastatyna + amlodypina Zahron Combi	10/5, 20/5, 10/10 lub 20/10 mg 1 × dz.
rozuwastatyna + walsartan Valarox	10/80, 10/160, 20/80 lub 20/160 mg 1 × dz.
rozuwastatyna + ezetymib Rosulip Plus	10/10, 20/10 mg 1 × dz.
Coroswera	5/10, 10/10, 20/10, 40/10 mg 1 × dz.
Ezehron Duo, Rozesta, Suvardio Plus	5/10, 10/10, 20/10 mg 1 × dz.
rozuwastatyna + peryndopryl + indapamid Roxiper	10/4/1,25, 10/8/2,5, 20/4/1,25, 20/8/2,5 mg 1 × dz.

[a] p.o., jeśli nie zaznaczono inaczej

[b] lek dostępny w Polsce w ramach programu lekowego

Uwaga: kolejność wymienionych leków wynika z częstości ich stosowania.

(i) – lek niedostępny w Polsce; zazwyczaj możliwy import docelowy

PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9

2.6.1.3.9 Redukcja stężenia LDL-C osiągana w zależności od zastosowanej farmakoterapii

Redukcja stężenia LDL-C jest zależna od intensywności farmakoterapii i wynosi średnio:

- ~30% przy umiarkowanie intensywnej terapii statynami (atorwastatyna 10–20 mg/d, pitawastatyna 2–4 mg/d, rozuwastatyna 5–10 mg/d, simwastatyna 20–40 mg/d, prawastatyna 40 mg/d, lowastatyna 40 mg/d)
- ~50% przy intensywnej terapii statynami (atorwastatyna 40–80 mg/d, rozuwastatyna 20–40 mg/d)
- ~65% przy intensywnej terapii statynami w skojarzeniu z ezetymibem
- ~60% przy terapii inhibitorami PCSK9
- ~75% przy intensywnej terapii statynami w skojarzeniu z inhibitorem PCSK9

- ~85% przy intensywnej terapii statynami w skojarzeniu z ezetymibem i inhibitorem PCSK9. [Dobrowolski 2023]

2.6.2 Hipercholesterolemia rodzinna

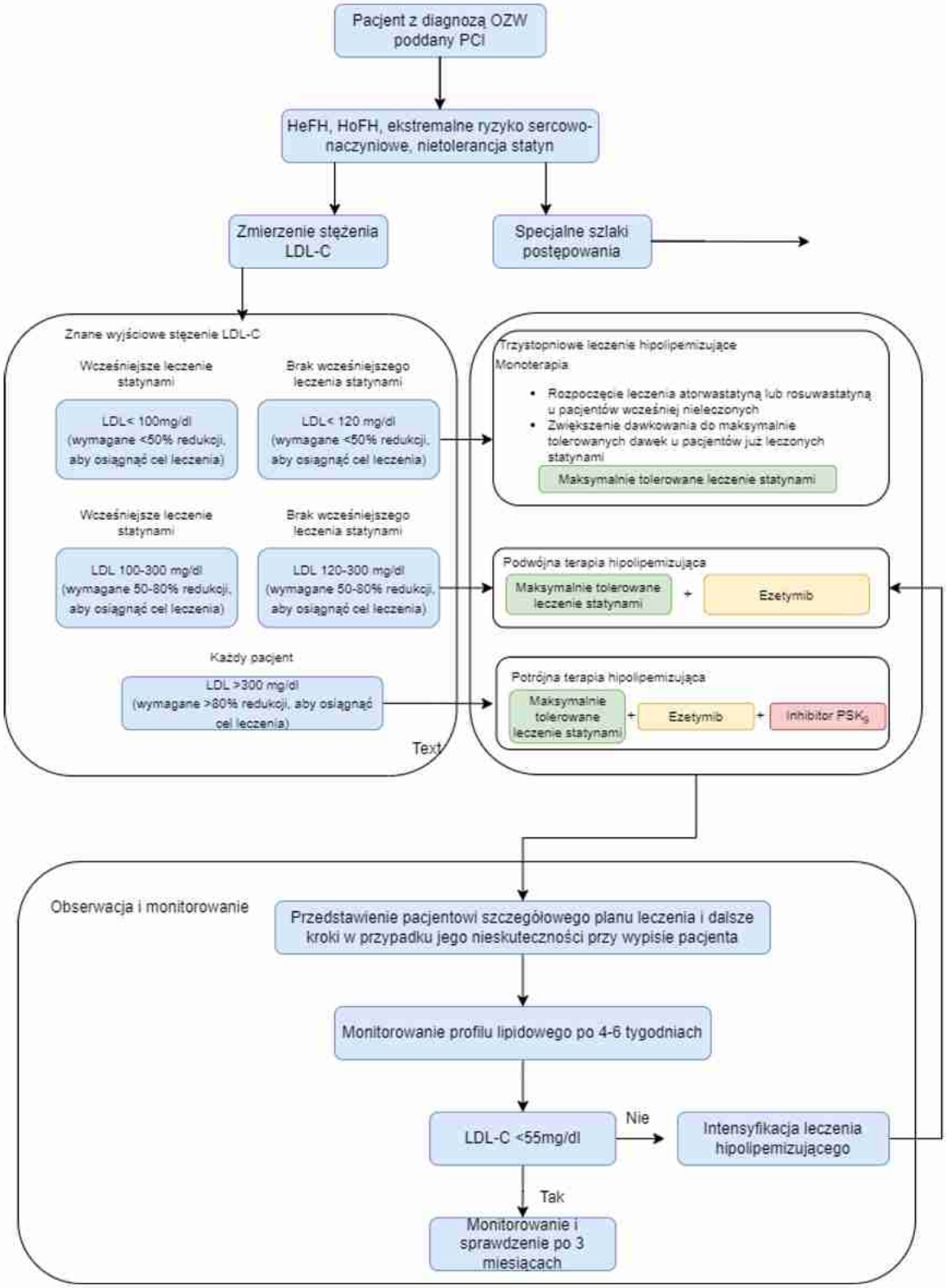
Zgodnie z wytycznymi PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021:

- W przypadku FH najistotniejsze jest wdrożenie skutecznego leczenia zmniejszającego stężenie LDL-C, które pozwala istotnie zmniejszyć ryzyko choroby niedokrwiennej serca (CAD).
- U pacjentów z FH bez innych poważnych czynników ryzyka oraz pacjentów z FH oraz z ASCVD (miażdżycopochodną chorobą sercowo-naczyniową) lub z innym poważnym czynnikiem ryzyka sugerowane jest dążenie do uzyskania określonych celów terapeutycznych dla pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka [< 55 mg/dl (1,4 mmol/l)].
- U pacjentów z FH i OZW, w zależności od wyjściowych wartości LDL-C, należy rozważyć natychmiastową terapię złożoną:
    - podwójną (intensywne leczenie statynami + ezetymib); lub
    - potrójną (z inhibitorem PCSK9)
- Zaleca się rozpoczęcie leczenia natychmiast po postawieniu rozpoznania FH. Niezbędnym, jednak niewystarczającym działaniem terapeutycznym jest modyfikacja stylu życia pacjenta. Terapia farmakologiczna powinna obejmować silną statynę w dużej dawce: atorwastatynę (40–80 mg/dobę) lub rosuwastatynę (20–40 mg/dobę), z naciskiem na najwyższe dostępne dawki obu statyn.
- U pacjentów z FH z ASCVD należących do grupy bardzo wysokiego ryzyka jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDLC o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDLC < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl).
- W przypadku gdy nie jest możliwe osiągnięcie celów leczenia w wyniku monoterapii statyną, zaleca się terapię skojarzoną z ezetymibem.
- W prewencji pierwotnej u pacjentów z FH należących do grupy bardzo wysokiego ryzyka należy dążyć do zmniejszenia stężenia LDLC o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowego stężenia LDLC < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl).
- W przypadku gdy u pacjentów z FH należących do grupy bardzo wysokiego ryzyka nie udaje się osiągnąć celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zalecane jest stosowanie inhibitora PCSK9.
- W wieku 5 lat zaleca się rozpoczęcie diagnostyki w kierunku FH u dzieci, a w przypadku podejrzenia HoFH nawet wcześniej.
- U dzieci z rozpoznaną FH zaleca się włączenie leczenia statyną w wieku 8, najpóźniej 10 lat, wraz z edukacją w zakresie odpowiedniej diety. W wieku > 10 lat docelowe stężenia LDL-C powinny być < 3,4 mmol/l (< 130 mg/dl).

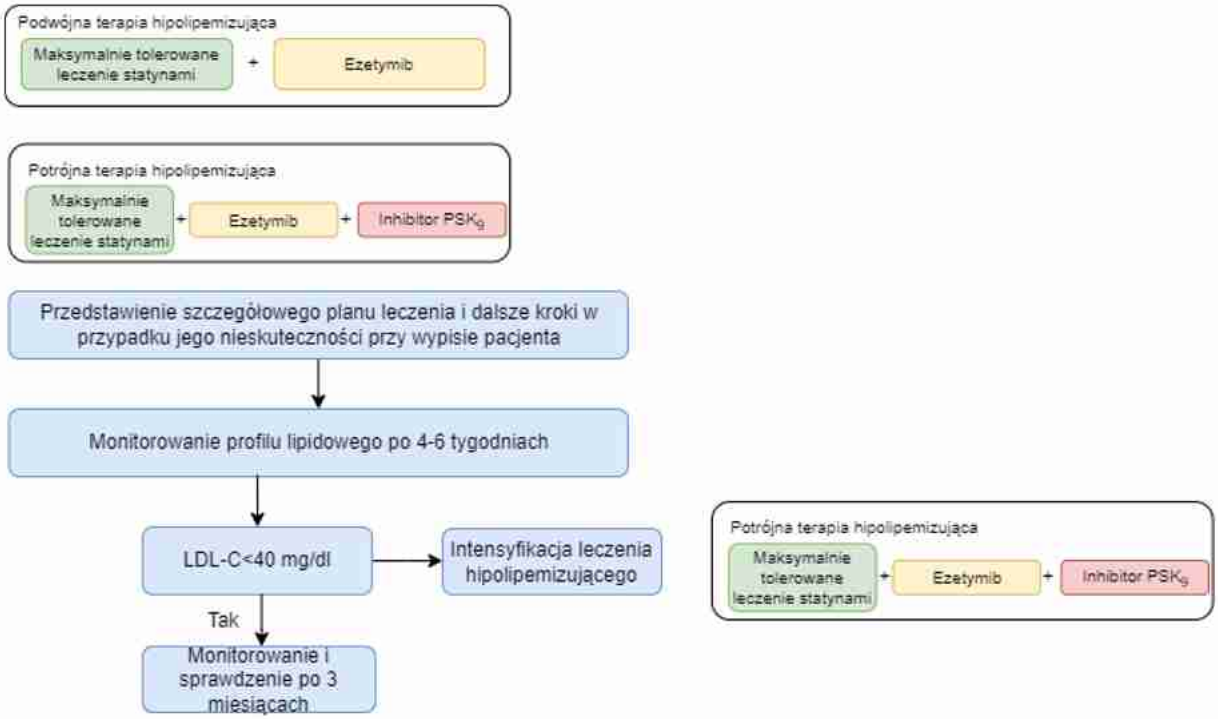
2.6.3 Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Specyficzne zasady dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów, u których wystąpiło OZW przedstawiono na poniższych diagramach. Diagramy opracowano na podstawie wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021.

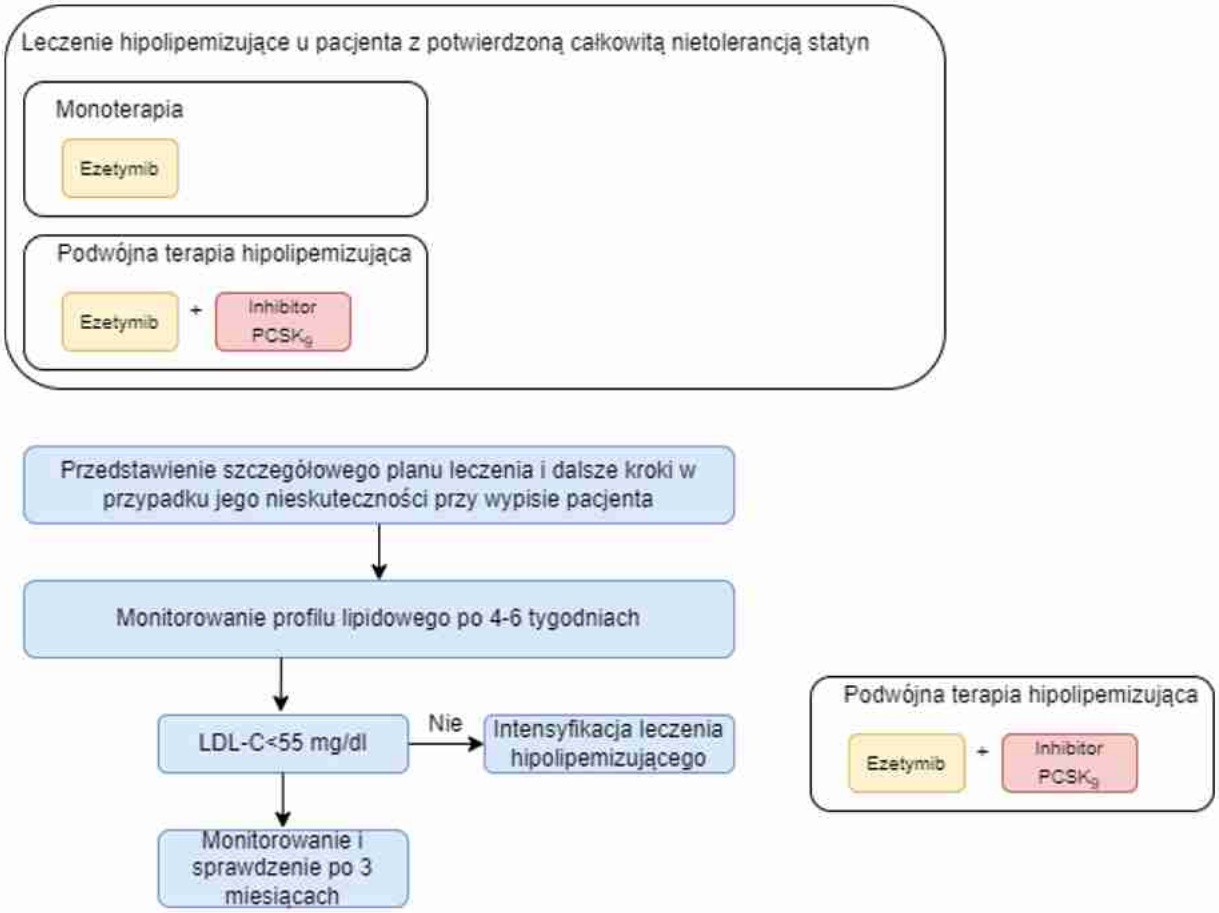
Rys. 2 Algorytm intensywnego złożonego leczenia hipolipemizującego u pacjentów z OZW w grupie bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka



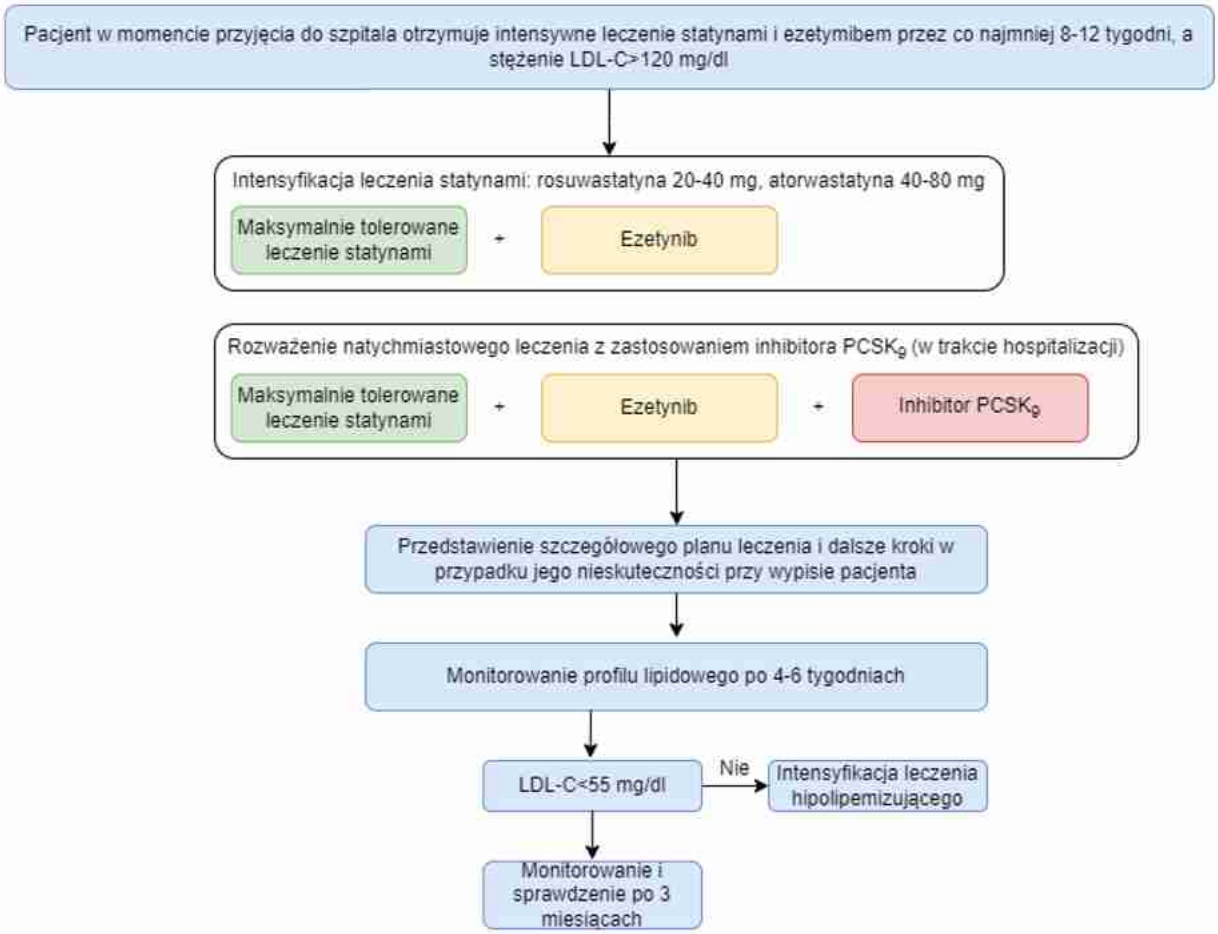
Rys. 3 Algorytm intensywnego złożonego leczenia hipolipemizującego u pacjentów w grupie ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego



Rys. 4 Algorytm leczenia hipolipemizującego u pacjentów z OZW z nietolerancją statyn



Rys. 5 Algorytm intensywnego złożonego leczenia hipolipemizującego u pacjentów z OZW leczonych optymalnie w okresie przedszpitalnym



2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 27.05.2025 r. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- *European Society of Cardiology* (ESC)/ European Atherosclerosis Society (EAS) [ESC/EAS 2019, ESC 2023],
- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP)/Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD)/Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL)/Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK)/Polskie Towarzystwo Lipidologiczne (PTL)/Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, PTK 2023]
- International Atherosclerosis Society (IAS 2023)
- *American College of Cardiology* (ACC) [ACC 2022]
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* [NICE 2010, NICE 2023],
- American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC), American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR), American Association Academy of Physician Assistants (AAPA), Association of Black Cardiologists

(ABC), American College of Preventive Medicine (ACPM), American Diabetes Association (ADA), American Geriatrics Society (AGS), American Pharmacists Association (APhA), American Society for Preventive Cardiology (ASPC), National Lipid Association (NLA), and Preventive Cardiovascular Nurses Association (PCNA) [AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018]

W rozdziale 8 zaprezentowano najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

3 Schemat PICOS

3.1 Określenie liczebności populacji docelowej

Populację docelową stanowią:

• dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

• pacjenci pediatryczni w wieku od 8 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;

oraz

• dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Dokładny sposób szacowania liczebności dla każdej z subpopulacji przedstawiono w dokumencie analizy wpływu na budżet płatnika publicznego [BIA Praluent 2024].

Podsumowanie łącznej liczebności populacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9. Liczebność populacji

Rok analizy	Populacja dorosłych pacjentów z HeFH	Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego	Populacja pediatryczna z HeFH
I rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2 Interwencja

Analizowaną interwencją jest alirokumab (Praluent®).

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu alirokumabu do obrotu została wydana w dniu 23 września 2015 r.

Alirokumab w leczeniu hipercholesterolemii został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) w dniu 24 lipca 2015 r.

3.2.1 Praluent

3.2.1.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 10 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące alirokumabu. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) [ChPL Praluent]. W projekcie programu lekowego schemat dawkowania leku jest zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Praluent 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, opakowanie 2 x 1 wstrzykiwacz, kod EAN 05909991236618 Praluent 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, opakowanie 1 x 1 wstrzykiwacz, kod EAN 05909991441166
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10AX14.
Substancja czynna	Alirokumab
Wnioskowane wskazania	• Leczenie dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną • Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. heterozygous familial hypercholesterolaemia, HeFH) oraz • Leczenie dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.
Dawkowanie	Zgodnie z ChPL Praluent zalecana dawka w leczeniu HeFH u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych jest zależna od masy ciała pacjenta: • U pacjenta ważącego poniżej 50 kg zalecana dawka wynosi 150 mg alirokumabu podawanego podskórnie co 4 tygodnie, a jeśli konieczna jest dodatkowa redukcja stężenia LDL-C* zalecana dawka wynosi 75 mg alirokumabu podawanego podskórnie co 2 tygodnie. • U pacjenta ważącego 50 kg lub więcej zalecana dawka wynosi 300 mg alirokumabu podawanego podskórnie co 4 tygodnie, a jeśli konieczna jest dodatkowa redukcja stężenia LDL-C* zalecana dawka wynosi 150 mg alirokumabu podawanego podskórnie co 2 tygodnie.
Droga podania	Podskórnie

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

* Stężenie lipidów można ocenić 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia lub dostosowaniu dawki i odpowiednio dostosować dawkę.

HeFH — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*); IDL — lipoproteiny o pośredniej gęstości; LDL-C — cholesterol o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LDLR — receptory lipoprotein o małej gęstości; PCSK9 — proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin type 9*); VLDL — lipoproteiny resztkowe.

Opracowano na podstawie ChPL Praluent.

3.2.1.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 11 przestawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	**Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 24 lipca 2015 r.** **Europejska Agencja Leków: 23 września 2015 r.**
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana Produkt leczniczy Praluent jest wskazany do stosowania u dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną oraz u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. heterozygous familial hypercholesterolaemia, 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. Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego Produkt leczniczy Praluent jest wskazany do stosowania u dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu

	zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka: - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny, z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów lub bez nich - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub dla których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wmagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. [ChPL Praluent]

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego.

Opracowano na podstawie ChPL Praluent.

3.2.1.1.2 Przeciwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: histydyna, sacharoza, polisorbat 20 [ChPL Praluent].

3.2.1.1.3 Przedawkowanie

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

3.2.1.1.4 Monitorowanie stosowania technologii

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

3.2.1.1.5 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi przy stosowaniu zalecanych d wek, są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (6,1%), objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych (2,0%) oraz świąd (1,1%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u pacjentów stosujących alirokumab były reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Profil bezpieczeństwa w badaniu ODYSSEY OUTCOMES był zgodny z ogólnym profilem bezpieczeństwa opisanym w kontrolowanych badaniach klinicznych 3 fazy.

Nie obserwowano różnicy dotyczącej profilu bezpieczeństwa pomiędzy dwiema dawkami (75 mg i 150 mg) stosowanymi w badaniach 3 fazy. [ChPL Praluent].

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane były opisywane u pacjentów leczonych alirokumabem w analizie zbiorczej kontrolowanych badań klinicznych i (lub) podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu (patrz Tab. 12).

Częstości dla wszystkich działań niepożądanych zidentyfikowanych na podstawie badań klinicznych, obliczono w oparciu o ich występowanie w połączonych danych z badań klinicznych fazy 3. Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tab. 12. Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość, alergiczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd	pokrzywka, wyprysk pieniążkowaty	obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia**		choroba grypopodobna

* w tym przede wszystkim ból w części ustnej gardła, katar, kichanie

** w tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i (lub) tkliwość

Opracowano na podstawie ChPL Praluent.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

W badaniu oceniającym wpływ na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych (ODYSSEY OUTCOMES) reakcje w miejscu wstrzyknięcia również występowały częściej u pacjentów leczonych alirokumabem niż u pacjentów otrzymujących placebo (3,8% alirokumab wobec 2,1% placebo).

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne były opisywane częściej w grupie otrzymującej alirokumab (8,1% pacjentów) niż w grupie kontrolnej (7,0% pacjentów), głównie ze względu na różnicę w częstości występowania świądu. Obserwowane przypadki świądu miały na ogół charakter łagodny i przemijający. Dodatkowo w kontrolowanych badaniach klinicznych opisywano występowanie rzadkich i niekiedy ciężkich reakcji alergicznych, takich jak nadwrażliwość, wyprysk pieniążkowaty, pokrzywka i alergiczne zapalenie naczyń (patrz punkt 4.4). W badaniu oceniającym wpływ na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych (ODYSSEY OUTCOMES) ogólnoustrojowe reakcje alergiczne były podobne u pacjentów leczonych alirokumabem i tych otrzymujących placebo (7,9% alirokumab wobec 7,8% placebo). Nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania świądu.

3.2.1.1.6 Kompetencje personelu

Lek wstrzykuje się pod skórę. Wstrzyknięcia mogą być wykonywane samodzielnie przez pacjenta lub przez inną osobę (opiekuna). Ważne jest, aby nie próbować wykonania wstrzyknięcia sobie lub innej osobie bez odbycia wcześniejszego przeszkolenia przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

3.2.1.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Alirokumab jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.101 w leczeniu dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Zgodnie z informacjami podanymi przez wnioskodawcę, według stanu na październik 2024 r. alirokumab w dawce 150 mg (opakowanie zawierające dwa wstrzykiwacze) jest refundowany w osiemnastu państwach. Są to: Austria, Belgia, Chorwacja, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Islandia, Niemcy, Norwegia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja oraz Włochy.

Alirokumab w dawce 300 mg (opakowanie zawierające jeden wstrzykiwacz) jest refundowany w jedenastu państwach. Są to: Austria, Chorwacja, Czechy, Francja, Grecja, Holandia, Niemcy, Rumunia, Słowacja, Słowenia oraz Włochy.

3.2.1.2.1 Warunki refundacji dla alirokumabu

Niniejszy wniosek zakłada refundację alirokumabu w ramach istniejącego już programu lekowego B.101, pt. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)" z uwzględnieniem proponowanego rozszerzenia wskazań.

Wnioskowany sposób finansowania leku przedstawiono poniżej (por. rozdział 10). Kolorem zaznaczono zmiany w stosunku do istniejącego już programu lekowego.

Tab. 13. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena bez RSS	Praluent®, 150 mg, op. 2 wstrzykiwacze, CHB: [redacted] Praluent®, 300 mg, op. 1 wstrzykiwacz, CHB: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	1181.0, Alirocumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

CHB — cena hurtowa brutto; PLN — polski złoty

Tab. 14. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W leczeniu: • dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną • pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną; • oraz • dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Na podstawie przygotowanego projektu programu lekowego: **1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji** 1) wiek 18 lat i powyżej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.5. programu lekowego; 2) brak hiperlipidemii wtórnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.4. programu lekowego; 3) brak homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.5. programu lekowego; 4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią - dotyczy kobiet w wieku rozrodczym; 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. **1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia:** **1.2.1. dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem** 1) prawdopodobna lub pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > = 6 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;

2) LDL-C > 70 mg/dl (1,8 mmol/l) w przypadku terapii alirokumabem albo LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) w przypadku terapii ewolokumabem lub inklisiranem, pomimo stosowania diety i:

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

lub

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);

albo

3) pacjenci, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni ewolokumabem zakwalifikowani do programu lekowego zgodnie z podpunktem 1.2.5. programu lekowego **lub pacjenci, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni alirokumabem zgodnie z podpunktem 1.2.6.** po osiągnięciu pełnoletniości, którzy podlegają przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych bez konieczności spełnienia kryteriów ogólnych kwalifikacji (1.1.).

1.2.2. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem

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

a) intensywnego leczenia statynami przez co najmniej 6 tygodni (w tym leczenia skojarzonego z ezetynibem) w maksymalnych tolerowanych dawkach, u pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C <70 mg/dl (1,8 mmol/l)

b) lub

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).

2) ostry zespół wieńcowy, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym:

a) wieńcowym:

– z dodatkowo przebytym ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie

lub

– wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach

lub

– wiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego ostrego zespolu wieńcowego,

lub

	– po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej, b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: – choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: i. **zdiagnozowana objawowa PAD (chromanie przestankowe)** lub ii. wskaźnik kostka-ramię (ABI) <0,85 lub iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub iv. amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub – choroba tętnic mózgowych, tj.: i. przebyty udar mózgu niedokrwienny lub ii. przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowowych. **1.2.3. pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem** 1) wiek 8 - 18 lat; 2) potwierdzona diagnoza hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali Dutch Lipid Clinic Network w przypadku heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) 3) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i: a) zoptymalizowanego leczenia statynami zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące), lub 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).

3.2.1.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla alirokumabu

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań, w których obecnie jest finansowany alirokumab (leczenie dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego) i wprowadzenie finansowania w nowym wskazaniu (leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku od

8 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną). Wniosek zakłada dalsze finansowanie alirokumabu ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.101. Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN. W związku z powyższym, alirokumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) [Ustawa refundacyjna 2011].

Analizowana technologia ma być dostępna w ramach istniejącej już grupy limitowej „1181.0, Alirocumab". Wnioskowaną urzędową cenę zbytu alirokumabu (Praluent®) przyjęto zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia [Obwieszczenie MZ].

Tab. 15. Wnioskowane ceny leku Praluent® — wariant bez RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] CH, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
Praluent®, 150 mg, op. 2 wstrzykiwacze,	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Praluent®, 300 mg, op. 1 wstrzykiwacz,	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na szaro zaznaczono podstawę limitu w grupie.

Objaśnienia wyliczeń:

[2] = [1] + marża hurtowa[a] (6% * [1]),

[3] = [2] + VAT (8% z [2]),

[4] — na podstawie ceny podstawy limitu w grupie.

CHB — cena hurtowa brutto; CZN — cena zbytu netto; CH — cena hurtowa; PLN — polski złoty; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka; WLF — wysokość limitu finansowania.

[a] W przypadku leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w ramach programów lekowych, wysokość marży hurtowej nie może być wyższa niż 2000 zł.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia (MZ) oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Ustawa Refundacyjna 2011].

[redacted]

Poniżej przedstawiono wnioskowane ceny leku Praluent® w wariancie uwzględniającym mechanizm dzielenia ryzyka.

Tab. 16. Wnioskowane ceny leku Praluent® — wariant z RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] CH, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN

Praluent®, 150 mg, op. 2 wstrzykiwacze	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Praluent®, 300 mg, op. 1 wstrzykiwacz	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na szaro zaznaczono podstawę limitu w grupie.

Objaśnienia wyliczeń:

[2] = [1] + marża hurtowaa (6% * [1]),

[3] = [2] + VAT (8% z [2]),

[4] – na podstawie ceny podstawy limitu w grupie.

CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; CH – cena hurtowa; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka; WLF – wysokość limitu finansowania.

a W przypadku leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w ramach programów lekowych, wysokość marży hurtowej nie może być wyższa niż 2000 zł.

3.2.1.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Finansowanie ocenianej interwencji ze środków publicznych we wskazaniach objętych wnioskowaniem było poprzednio oceniane przez AOTMiT. Dostępny jest ponadto jeden wniosek wraz z rekomendacją Prezesa AOTM i stanowiskami Rady Przejrzystości dotyczący stosowania preparatu Praluent® (alirokumabu) w leczeniu miażdżycy wielopoziomowej. Poprzednio wydane stanowiska i rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania analizowanego produktu leczniczego przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii preparatem Praluent®.

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Praluent (alirokumab), w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)” **Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 r.** **Rekomendacja nr 9/2018 z dnia 17 stycznia 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii**	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, kod EAN: 5909991236618, w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zmiany tytułu programu na „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej”, ograniczenia populacji do chorych leczonych LDL aferezami, sprecyzowania warunków jego zakończenia oraz obniżenia kosztów leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka. Rada Przejrzystości nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Rada zgłasza następujące uwagi do zapisów programu lekowego: ○ Nieprawidłowy jest tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)” pod warunkiem zapewnienia użyteczności kosztowej terapii. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona w porównaniu z placebo wykazała znamienne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie redukcji stężenia cholesterolu (zarówno procentowego jak i wartości

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)"	rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)", gdyż alirokumab nie jest jedynym inhibitorem PCSK9. Wskazany kod rozliczania świadczenia nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. ○ Wnioskowana dawka produktu leczniczego Praluent to 150 mg (program lekowy także odnosi się jedynie do tej dawki), jednak Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent zakłada rozpoczęcie podawania alirokumabu od dawki 75 mg oraz możliwość indywidualnego dostosowywania dawki, w zależności od profilu pacjenta. Pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego mają szczególnie wysoki poziom stężenia LDL-C i dla nich właściwa wydaje się dawka 150 mg. Pomimo mało prawdopodobnej redukcji dawki w tej grupie, takiej ewentualności nie można całkowicie wykluczyć. <u>Uzasadnienie:</u> <u>Dowody naukowe:</u> Skuteczność wnioskowanej terapii oceniono w badaniach ODYSSEY HIGH FH, dla populacji pacjentów leczonych farmakologicznie oraz ODYSSEY ESCAPE u pacjentów stosujących LDL-aferezę. Alirokumab skutecznie obniżał stężenie LDL-C w obu badaniach i umożliwiał zaprzestanie aferez u 63% chorych i zmniejszenie ich częstości u pozostałych chorych. Były to jednak badania na małych grupach chorych (odpowiednio 107 i 62), z których nie wszyscy otrzymywali wcześniej optymalne, skojarzone leczenie statynami i ezetymibem. Dodatkowo, były to badania krótkotrwałe(odpowiednio 78 tygodni i 8 tygodni, z dodatkowymi 8 tygodniowym okresem obserwacji), wykonane na znacznie szerszej grupie, niż wnioskowana (LDL-C >160 mg/dL). W badaniach nie analizowano żadnych twardych punktów końcowych takich jak np. przeżycie i powikłania sercowo-naczyniowe. Jakość życia nie uległa zmianie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku są reakcje w miejscu	bezwzględnych). W zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami. Należy mieć jednak na uwadze, że włączone do analiz badania dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana. Ponadto badania włączone do analizy odbiegały charakterystyką pacjentów od wnioskowanego programu lekowego, jak również różniły się w tym zakresie między sobą. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w populacji stosującej leczenie farmakologiczne terapia dodana alirokumabem jest droższa i skuteczniejsza. Natomiast w populacji leczonych LDL-aferezą terapia jest dominująca. Zaznaczenia wymaga jednak fakt, że model ekonomiczny charakteryzuje się wieloma ograniczeniami szczegółowo opisanymi w dalszej części rekomendacji. Zastrzeżenia budzi przede wszystkim przyjęcie stałego efektu terapii w populacji pacjentów leczonych LDLaferezą, jak również wykonywanie zabiegów LDL-aferezy co 2 tygodnie, co może nie odpowiadać rzeczywistym warunkom klinicznym. Ponadto struktura modelu nie uwzględnia wszystkich potencjalnie istotnych stanów, jak np. przemijający atak niedokrwienny lub stabilna dławica piersiowa oraz ma ograniczone możliwości uwzględnienia następujących po sobie zdarzeń sercowo-naczyniowych, których ilość i tempo zachodzenia w czasie zmieniają prawdopodobieństwo zaistnienia kolejnych zdarzeń. Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Należy mieć jednak na uwadze niepewności związane z liczebnością populacji docelowej, gdyż analizy opierają się głównie na danych zagranicznych i opiniach ekspertów. W opinii Prezesa zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do wysokości progu opłacalności, tak aby technologia była użyteczna kosztowo niezależnie od stosowanej terapii podstawowej.

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	wstrzyknięcia, zapalenie mięśni i objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych oraz świąd. Nieznana jest długotrwała skuteczność leku i jego tolerancja, wiadomo jednak, że może indukować wytwarzanie przeciwciał. Problem ekonomiczny: Analiza ekonomiczna wskazała, że stosowanie alirokumabu jest droższe i skuteczniejsze niż dotychczas stosowane terapie u leczonych zachowawczo i jest skuteczne i tańsze niż zabiegi LDL aferezy (koszt jednostkowy LDL-aferezy to 5 616,00 zł). Należy jednak zwrócić uwagę, że analiza ekonomiczna charakteryzowała się założeniami, które wpływają na obniżenie jej wiarygodności, obejmującymi m.in. bardzo niepewną liczbę chorych. Ponadto, założone w analizach tempo wysycania rynku wnioskowanym lekiem wydaje się być zbyt wolne. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie alirokumabu obok terapii podstawowej nie jest kosztowo-użyteczne (ICUR wynosi 264 105 do 344 120 zł w różnych grupach chorych). Główne argumenty decyzji: Program dotyczy stosowania alirokumabu u chorych , czyli u chorych z dużym lub bardzo dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. W dwóch badaniach klinicznych udowodniono efektywność leku w obniżaniu stężenia LDL-C, ale nie wiadomo jaki jest wpływ ALI na twarde punkty końcowe (powikłania sercowo-naczyniowe, śmiertelność itp). Brak jest też długotrwałych badań skuteczności i bezpieczeństwa leku (wiadomo, że może on indukować powstawanie przeciwciał i wywołać zapalenie mięśni). Ostrożność nakazuje ograniczenie programu do populacji leczonej aferezami (kilkadziesiąt chorych), pod warunkiem obniżenia kosztów alirokumabu do poziomu efektywności kosztowej. Alirokumab jest zalecany (z ograniczeniami) przez 3 organizacje, w tym NICE i nie jest zalecany przez 3 inne organizacje. Z 30 krajów EU i EFTA, jest on refundowany tylko w Niemczech.	

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 55/2020 z dnia 9 marca roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Praluent (alirokumab) we wskazaniu: miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70) **Opinia nr 28/2020 z dnia 12 marca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Praluent (alirokumab) we wskazaniu: miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej**	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Praluent (alirokumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, we wskazaniu: miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70). Uzasadnienie: Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek: W 2013 r. w Polsce z przyczyn kardiologicznych zmarło ponad 177 tys. osób, co stanowiło 45,8% wszystkich zgonów. Miażdżyca stanowiła ponad 20% zgonów wśród chorób sercowo-naczyniowych. Do jej następstw zalicza się między innymi przedwczesne zgony, niezdolność do pracy jak również obniżenie jakości życia. Szczególnie zagrożoną zawałem serca i udarem mózgu grupą pacjentów są osoby z miażdżycą tętnic wieńcowych, w szczególności po przebytym zawale serca, miażdżycą zlokalizowaną w innych łożyskach naczyniowych i poziomem cholesterolu LDL≥ 100 mg%. Skuteczność kliniczna i praktyczna: 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. Wyniki badania wskazują, że w grupie leczonej alirokumabem ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych jest istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie otrzymującej placebo (HR=0,85 (95% CI: 0,78; 0,93); p<0,001). Natomiast w odniesieniu do poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) oraz zgonów, w subpopulacjach pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym oraz z wieloma wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą pacjentów stosujących alirokumab a grupą otrzymujących placebo. Nie stwierdzono także istotnych różnic pod względem	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784, z późn. zm) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Praluent (alirokumab) we wskazaniu: miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Praluent (alirokumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu miażdżyca wielopoziomowa (ICD-10: I70). Zgodnie z otrzymanym zleceniem oceniana technologia miałaby być zastosowana u pacjentów z miażdżycą wielopoziomową, z przebytym więcej niż 1 epizodem sercowo-naczyniowym, bez stwierdzonej hipercholesterolemii rodzinnej oraz wcześniejszym leczeniem statynami oraz ezetynibem. W ramach analizy skuteczności klinicznej alirokumabu odnaleziono badania, w których przedstawione zostały wyniki dla subpopulacji pacjentów z wskazaniem zbieżnym z wnioskowanym. W randomizowanym badaniu ODYSSEY OUTCOMES wyniki w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był ciężkie niepożądane zdarzenie sercowonaczyniowe-MACE (zdefiniowane jako: zgon w wyniku choroby wieńcowej, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, zakończony i zakończony zgonem udar niedokrwienny mózgu i niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji), wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy alirokumabem a placebo w subpopulacjach zbliżonych do wnioskowanych. Odnalezione analizy post-hoc badań randomizowanych (Bruckert 2019,

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	MACE w subpopulacji z chorobą wielonaczyniową, z chorobą tętnic obwodowych (PAD) i chorobą wieńcową (CAD), z CAD i chorobą naczyń mózgowych (CeVD) oraz u pacjentów z CAD, PAD i CeVD. Równocześnie w subpopulacjach z CAD i CeVD oraz z CAD, PAD i CeVD, w grupie stosującej alirokumab stwierdzono mniejszy odsetek zgonów niż w grupie placebo, natomiast w subpopulacji z CAD i CeVD różnice nie były istotne statystycznie. Alirokumab efektywnie obniża poziom LDL-C. Zarówno w badaniach Bruckert, 2019 jak i Vallejo-Vaz 2019 stwierdzono istotną przewagę alirokumabu pod względem obniżania poziomu LDL-C nad statynami i ezetymibem. Z kolei badanie efektywność praktycznej PEARL wykazało, że 24 tygodniowa terapia alirokumabem pozwala na uzyskanie poziomu LDL-C poniżej 70mg% u około 50% pacjentów Terapia alirokumabem pozwalała na stałą redukcję LDL-C w trakcie badania, redukcja obserwowana była od 2 tygodnia leczenia. Wytyczne kliniczne wskazują, iż po niepowodzeniu terapii statynami oraz terapii skojarzonej statynami i ezetymibem, u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, w tym u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy należy wdrożyć leczenie inhibitorami PCSK9. <u>Konkurencyjność cenowa:</u> Komparatorem dla wnioskowanej terapii jest inny lek o takim samym mechanizmie działania - ewolokumab, którego koszt 3 miesięcznej terapii jest wyższy. <u>Podsumowanie:</u> Stosowanie inhibitorów PCSK9, w tym alirokumabu jest rekomendowanym postepowaniem w przypadku braku możliwości osiągnięcia docelowego poziomu LDL-C u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wyniki badań wskazują na pozytywny efekt leczenia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczynio-	Vallejo-Vaz 2019) wskazują, że u pacjentów stosujących alirokumab obniżył się poziom LDL-C względem wartości początkowych., jednak tylko w publikacji Bruckert 2019 wyniki były istotne statystycznie. Chociaż wytyczne kliniczne zalecają terapię z zastosowaniem inhibitorów PCSK9 to nie odnoszą się wprost do populacji zgodnej ze zleceniem Ministra Zdrowia (MZ) (odnoszą się do populacji po niepowodzeniu leczenia statynami i ezetymibem, w tym u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka z ostrymi zespołami wieńcowymi czy u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych). Mając to na uwadze, jak również przedstawione wyniki badań, należy uznać za niepewne to, czy w populacji określonej zleceniem MZ będzie widoczny jakikolwiek efekt terapeutyczny alirokumabu, wobec czego finansowanie leku w tak zdefiniowanej populacji Prezes Agencji uznaje za niezasadne.

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	wych a rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie leków z tej grupy w przypadku nieskuteczności leczenia hipolipemizującego przy pomocy statyn, fibratów i ezetimibu. Niemniej należy zauważyć, że wyniki analiz dotyczących alirokumabu w subpopulacjach pacjentów z miażdżycą wielonaczyniową oraz z bardzo wysokim ryzykiem nie są jednoznaczne. Ponadto produkty wnioskowane w procedurze RDTL dotyczą sytuacji ratowania życia lub zdrowia pacjentów, gdy wszystkie finansowane ze środków publicznych leki były nieskuteczne co w rozpatrywanym przypadku nie jest oczywiste. W rozpatrywanym przypadku, konieczne jest wykazanie, że inne stosowane terapie hipolipemizujące nie pozwoliły na osiągnięcie odpowiedniej redukcji poziomu LDL-C. <u>Główne argumenty decyzji:</u> Brak informacji o efektach dotychczasowego leczenia, wystarczających dla uznania, że leczenie było prawidłowe i nieskuteczne (dawki leków, stężenia markerów biochemicznych).	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Praluent (alirocumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego” **Rekomendacja nr 46/2020 z dnia 7 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w spra-**	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirocumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN 05909991236618, 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. <u>Dowody naukowe</u>: 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. Wyniki badania wskazują, że w grupie leczonej ali-	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 alirokmabu . Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab), we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy skuteczności klinicznej alirokumabu (jako terapii dodanej do leczenia statynami i ezetynibem) przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo oparte o randomizowane badanie ODDYSEY OUTCOMES. Wyniki badania wskazują na skuteczność alirokumabu w zakresie pierwszorzędowego punktu

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
wie objęcia refundacją produktu leczniczego: Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”	rokumabem ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych jest istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie otrzymującej placebo (HR=0,85 (95% CI: 0,78; 0,93); p< 0,001). Natomiast w odniesieniu do poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) oraz zgonów, w subpopulacjach pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym oraz z wieloma wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą pacjentów stosujących alirokumab, a grupą otrzymujących placebo. Nie stwierdzono także istotnych różnic pod względem MACE w subpopulacji z chorobą wielonaczyniową, z chorobą tętnic obwodowych (PAD) i chorobą wieńcową (CAD), z CAD i chorobą naczyń mózgowych (CeVD) oraz u pacjentów z CAD, PAD i CeVD. Równocześnie w subpopulacjach z CAD i CeVD oraz z CAD, PAD i CeVD, w grupie stosującej alirokumab stwierdzono mniejszy odsetek zgonów niż w grupie placebo, natomiast w subpopulacji z CAD i CeVD różnice nie były istotne statystycznie. W tym badaniu brak danych naukowych wskazujących na skuteczność alirokumabu u pacjentów leczonych statynami i ezetymibem. Alirokumab skutecznie obniża stężenie LDL-C. Zarówno w badaniach Bruckert 2019 jak i Vallejo-Vaz 2019 stwierdzono istotną przewagę alirokumabu pod względem obniżania stężenia LDL-C nad statynami i ezetymibem. Z kolei badanie efektywności praktycznej PEARL wykazało, że 24 tygodniowa terapia alirokumabem pozwala na uzyskanie stężenia LDL-C poniżej 70mg% u około 50% pacjentów Terapia alirokumabem pozwalała na stałą redukcję stężenia LDL-C w trakcie badania, redukcja obserwowana była już od 2 tygodnia leczenia. Wytyczne kliniczne wskazują, iż po niepowodzeniu terapii statynami oraz terapii skojarzonej statynami i ezetymibem, u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, w tym u pacjentów z rozpoznaną chorobą	końcowego, którym było występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz drugorzędowych punktów końcowych (jakiegokolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwienną serca, poważne zdarzenia niedokrwienne serca, jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe, zgon z jakiejkolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienny niezakończony zgonem, wystąpienie zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. Mimo wykazanej w badaniu skuteczności terapii należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, z których najważniejsze dotyczą rozbieżności w populacji włączonej do badania a populacją docelową opisaną kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, szczególnie w zakresie wcześniejszego leczenia. 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 wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Należy zaznaczyć, że 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. Warto także dodać, że w 2019 r. w Agencji oceniany był drugi lek z grupy inhibitorów PCSK9 (ewolokumab) w zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu. Obie terapie są zalecane przez wytyczne. Zasadne jest zatem utworzenie wspólnego programu lekowego dla obu substancji, jak również finansowanie leków w ramach wspólnej grupy limitowej.

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	sercowo-naczyniową na tle miażdżycy należy wdrożyć leczenie inhibitorami PCSK9. Wytyczne ESC wspominają o uwarunkowaniach ekonomicznych stosowania tej terapii w różnych krajach Europy. Główne argumenty decyzji: • Skuteczność kliniczna w grupie chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. • Zadawalająca efektywność kosztowa. • Wcześniejsza pozytywna opinia Rady w tym wskazaniu dla ewolokumabu.	

3.2.1.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla alirokumabu w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu Praluent®. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 28.05.2025 r. Przeszukano strony następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia, PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), http://www.health.gov.au oraz http://www.pbs.gov.au
- Francja, HAS (*Haute Autorité de Santé*), http://www.has-sante.fr/
- Holandia, Zorginstitut Nederland, http://www.zorginstituutnederland.nl/
- Irlandia, NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*), http://www.ncpe.ie/
- Kanada, CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), http://www.cadth.ca
- Niemcy, IQWIG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Norwegia, The Knowledge Centre for the Health Services, https://www.fhi.no/sys/ks/
- Nowa Zelandia, PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*), http://www.pharmac.health.nz
- Szkocja, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), http://www.scottishmedicines.org.uk
- Szwecja, SBU (*Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service*) http://www.sbu.se/en/; https://www.tlv.se/
- Walia, AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), http://www.awmsg.org/
- Wielka Brytania, NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), http://www.nice.org.uk/

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dorosłych pacjentów

Praluent® w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych pacjentów otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną w Australii, Francji, Holandii, Irlandii, Kanadzie, Niemczech, Szkocji, Szwecji, Walii i Wielkiej Brytanii. W Nowej Zelandii nie wydano jeszcze decyzji w sprawie wniosku o refundację w tym wskazaniu.

W Holandii, Irlandii, Kanadzie, Szkocji, Szwecji oraz Wielkiej Brytanii Praluent® otrzymał rekomendację warunkową. W każdym z tych przypadków jako warunek refundacji podawano obniżenie ceny.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci i młodzieży w wieku od 8 lat

Praluent® w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną we Francji i Niemczech. W Nowej Zelandii nie wydano jeszcze decyzji dotyczącej refundacji preparatu.

Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Praluent® w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną w Australii, Francji, Holandii, Irlandii, Kanadzie, Niemczech, Szkocji, Szwecji, Walii i Wielkiej Brytanii. W Nowej Zelandii nie wydano jeszcze decyzji dotyczącej refundacji preparatu.

W Holandii, Irlandii, Kanadzie, Szkocji, Szwecji oraz Wielkiej Brytanii Praluent® otrzymał rekomendację warunkową. W każdym z tych przypadków jako warunek refundacji podawano obniżenie ceny.

Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Praluent® we wnioskowanych wskazaniach.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Australia, PBAC, 2019	Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna (he-FH) połączona z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	pozytywna	PBAC zalecił refundację alirokumabu w leczeniu pacjentów z he-FH o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym (pacjenci z chorobą miażdżycową i/lub bardzo wysokim poziomem LDL) na podstawie minimalizacji kosztów w odniesieniu do ewolokumabu. PBAC zalecił, aby warunki refundacji alirokumabu dla pacjentów z heFH zawierały takie same ograniczenia i równoważną cenę, jak w przypadku ewolokumabu zatwierdzonego w marcu 2018 r. PBAC nie zalecił umieszczenia alirokumabu w wykazie leków refundowanych dla pacjentów z hipercholesterolemią nierodzinną (inną niż FH) z ostrym zespołem wieńcowym i cukrzycą ze względu na nieodpowiednio zdefiniowaną populację pacjentów wysokiego ryzyka oraz wysoki i niepewny przyrostowy współczynnik kosztów-efektywności. PBAC uznał, że badanie ODYSSEY OUTCOMES potwierdziło, że alirokumab jest skutecznym lekiem o wiarygodnych wynikach dla parametrów sercowo-naczyniowych. Populacja wymagała jednak bardziej dopracowanych kryteriów kwalifikowalności w proponowanym wykazie PBS, biorąc pod uwagę obawy dotyczące modelowania ekonomicznego i wysokich oszacowań kosztowych.
Australia, PBAC, 2020	Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna (he-FH) i hipercholesterolemia nierodzinna	pozytywna	PBAC zalecił umieszczenie alirokumabu w wykazie leków refundowanych w leczeniu hipercholesterolemii nierodzinnej u pacjentów z miażdżycową chorobą układu krążenia i dodatkowymi czynnikami wysokiego ryzyka. PBAC uznał, że kwestie poruszone na posiedzeniu w marcu 2019 r. dotyczące proponowanego ograniczenia, komparatora, szacowanej opłacalności oraz konsekwencji finansowych zostały odpowiednio uwzględnione w ponownym przedłożeniu i zalecił umieszczenie leku w wykazie na podstawie minimalizacji kosztów w porównaniu z ewolokumabem. PBAC zalecił, aby alirokumab został objęty Porozumieniem dotyczącym podziału ryzyka dla ewolokumabu w tym samym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Australia, PBAC, 2023	Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna (he-FH) i hipercholesterolemia nierodzinna	pozytywna	W ramach wniosku kategorii 4 zwrócono się o umieszczenie alirokumabu (Praluent®) 300 mg w 2 ml jednorazowym wstrzykiwaczu automatycznym (alirokumab AI) na tych samych warunkach, co alirokumab 75 mg w 1 ml i 150 mg w 1 ml wstępnie napełnionych wstrzykiwaczach do wstrzyknięć podskórnych (alirokumab PFP) wymienionych w wykazie PBS w leczeniu rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii (he-FH) i nierodzinnej hipercholesterolemii. PBAC zalecił umieszczenie alirokumabu AI w wykazie leków refundowanych w takich samych wskazaniach jak w przypadku alirokumabu PFP.
Francja, HAS, 2019	Profilaktyka wtórna ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów, u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu lipidów pomimo zoptymalizowanego leczenia hipolipemizującego	pozytywna	HAS rekomenduje refundację alirokumabu wyłącznie w połączeniu ze zoptymalizowanym leczeniem hipolipemicznym w populacjach kwalifikujących się do refundacji. Stwierdzono wysoką korzyść kliniczną w profilaktyce wtórnej ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów, u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu lipidów pomimo zoptymalizowanego leczenia hipolipemizującego. Nie wykazano klinicznej wartości dodanej w strategii terapeutycznej. Korzyści kliniczne uzasadniające zwrot kosztów dla innych populacji w ramach profilaktyki wtórnej rozpoznanej miażdżycowej choroby układu krążenia są niewystarczające.
Francja, HAS, 2022	Alirokumab jest wskazany do stosowania: • u dorosłych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, niewłaściwie kontrolowaną i wymagającą leczenia LDL-aferezą, • u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną (LDL-c ≥ 0,7 g/L) miażdżycową chorobą układu krążenia potwierdzoną przebytym OZW (profilaktyka wtórna),	pozytywna	<u>Pozytywna opinia o refundacji w przypadku przeciwwskazań lub stwierdzonej nietolerancji statyn i/lub ezetymibu:</u> • u dorosłych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, niewłaściwie kontrolowaną i wymagającą leczenia LDL-aferezą, • u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną (LDL-c ≥ 0,7 g/L) miażdżycową chorobą układu krążenia potwierdzoną przebytym OZW (profilaktyka wtórna),

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
	w skojarzeniu ze zoptymalizowaną terapią hipolipemizującą lub samodzielnie w przypadku przeciwwskazań lub znanej nietolerancji zarówno statyn, jak i ezetymibu.		w skojarzeniu ze zoptymalizowaną terapią hipolipemizującą lub samodzielnie w przypadku przeciwwskazań lub znanej nietolerancji zarówno statyn, jak i ezetymibu. **Korzyści kliniczne:** <u>Istotne</u> Komitet uważa, że korzyści kliniczne ze stosowania preparatu PRALUENT (alirokumab) są znaczne w przypadku przeciwwskazań lub znanej nietolerancji statyn i/lub ezetymibu w wyżej wymienionych grupach pacjentów. **Kliniczna wartość dodana:** Brak klinicznej wartości dodanej Komitet wziął pod uwagę wstępne dane wykazujące wpływ alirokumabu na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo, poprzez złożony punkt końcowy, u pacjentów objętych profilaktyką wtórną z niedawnym OZW w wywiadzie (badanie ODYSSEY OUTCOMES). Jednak ze względu na brak solidnych danych wykazujących korzyści w zakresie zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją statyn i/lub ezetymibu, Komitet uważa, że PRALUENT (alirokumab) w skojarzeniu ze zoptymalizowaną terapią hipolipemizującą lub w przypadku znanej nietolerancji nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w przypadku przeciwwskazań lub znanej nietolerancji statyn i/lub ezetymibu w wyżej wymienionych grupach pacjentów.
Francja, HAS, 2022	Alirokumab jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży od 8. roku życia z niedostatecznie kontrolowaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) (LDL-c > 130 mg/dL) przy zastosowaniu doustnego leczenia hipolipemizującego w maksymalnej tolerowanej dawce, jako uzupełnienie diety	pozytywna	**<u>Rozszerzenie wskazania.</u>** Pozytywna opinia dotycząca refundacji w populacji pediatrycznej wyłącznie u dzieci i młodzieży od 8. roku życia z niedostatecznie kontrolowaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) (LDL-

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
	oraz w połączeniu ze zoptymalizowaną terapią obniżającą poziom lipidów lub w monoterapii w przypadku przeciwwskazań lub udowodnionej nietolerancji zarówno statyn, jak i ezetymibu.		c > 130 mg/dL) przy zastosowaniu doustnego leczenia hipolipemizującego w maksymalnej tolerowanej dawce, jako uzupełnienie diety oraz: • w połączeniu ze zoptymalizowaną terapią obniżającą poziom lipidów; • lub w monoterapii w przypadku przeciwwskazań lub udowodnionej nietolerancji zarówno statyn, jak i ezetymibu. Opinia niekorzystna dla refundacji w innych sytuacjach klinicznych objętych wskazaniem w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu dla populacji pediatrycznej. **<u>Miejsce w strategii terapeutycznej</u>** PRALUENT (alirokumab) należy stosować jako leczenie trzeciego rzutu u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszej z niedostatecznie kontrolowaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (LDL-c > 130 mg/dl) przy doustnym leczeniu hipolipemizującym w maksymalnej tolerowanej dawce, jako uzupełnienie środków higieniczno-dietetycznych oraz w połączeniu ze zoptymalizowaną terapią doustną obniżającą poziom lipidów. PRALUENT (alirokumab) można stosować w monoterapii u dzieci i młodzieży od 8. roku życia z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną jedynie w przypadku przeciwwskazań lub potwierdzonej nietolerancji zarówno statyn, jak i ezetymibu. <u>Specjalne zalecenia</u> Komisja zaleca wyjątkowy status leku i ostrzega przed ryzykiem niewłaściwego stosowania w populacjach niekwalifikujących się do leczenia, w tym w szczególności u dzieci i młodzieży nieotrzymujących zoptymalizowanego leczenia hipolipemizującego.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			Podczas kolejnych ocen Komisja zwróci szczególną uwagę na faktyczne warunki stosowania preparatu PRALUENT (alirokumab).
Francja, HAS 2024	Zastosowanie u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HFHe) niewystarczająco kontrolowaną (LDL-c > 130 mg/l) doustnym leczeniem obniżającym poziom lipidów w maksymalnej tolerowanej dawce	pozytywna	Komisja uznaje, że korzyści kliniczne preparatu PRALUENT (alirokumab) 75 mg, 150 mg i 300 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań są istotne wyłącznie w pediatrii, u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HFHe) niewystarczająco kontrolowaną (LDL-C > 130 mg/l) doustnym leczeniem obniżającym poziom lipidów w maksymalnej tolerowanej dawce, jako uzupełnienie diety i: • w połączeniu ze zoptymalizowaną terapią obniżającą poziom lipidów; • lub w monoterapii w przypadku przeciwwskazań lub udowodnionej nietolerancji zarówno statyn, jak i ezetimibu. Komisja uznaje, że korzyści kliniczne preparatu PRALUENT (alirokumab) 75 mg, 150 mg i 300 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań są niewystarczające, aby uzasadnić finansowanie publiczne w innych sytuacjach klinicznych objętych wskazaniem w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu dla populacji pediatrycznej.
Holandia, *Zorginstituut Nederland*, 2016	leczenie pierwotnej hipercholesterolemii	Pozytywna (z warunkami)	*Zorginstituut* doradza stosowanie alirokumabu (Praluent®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii <u>Wzajemna substytucyjność</u> W oparciu o obowiązujące kryteria alirokumab można stosować zamiennie z ewolokumabem (Repatha®), również będącym przeciwciałem PCSK9. Od 1 kwietnia 2016 r. ewolokumab zostanie uwzględniony w Załączniku 1B GVS. Włączenie następuje po wynegocjowaniu przez Ministra obniżenia ceny, ze względu na znaczny wpływ na budżet i niekorzystny wynik analizy oplacalności dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka oraz pacjentów z nietolerancją statyn.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			W zarejestrowanym wskazaniu alirokumab ma wartość terapeutyczną równoważną ewolokumabowi. Alirokumab ma podobny obszar wskazań jak ewolokumab. Alirokumab nie jest skuteczny u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Opinia *Zorginstituut* *Zorginstituut* rekomenduje ministrowi umieszczenie alirokumabu w Załączniku 1A w nowej grupie, w której ma się znajdować również ewolokumab (Repatha®). Zawarto porozumienie finansowe dotyczące ewolokumabu, w celu zagwarantowania dostępności i przystępności cenowej pakietu podstawowego. Instytut Opieki Zdrowotnej nie ma wglądu w zawarte umowy, ale punktem wyjścia do włączenia alirokumabu do GVS musi być fakt, że nie wiążą się z nim żadne dodatkowe koszty w porównaniu z ewolokumabem. Instytut Opieki Zdrowotnej radzi zatem negocjować także cenę alirokumabu (Praluent®). Ponadto należy nałożyć warunki dotyczące zwrotu alirokumabu. Odpowiedź ministra Minister Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu przyjął opinię Instytutu. Alirokumab (Praluent®) będzie refundowany od 1 czerwca 2016 r. Jest on umieszczony w Załączniku 1A GVS w zestawie razem z ewolokumabem (Repatha®). W przypadku obu produktów obowiązują dodatkowe warunki dotyczące obniżenia ceny leku opisane w Załączniku 2.
Holandia, *Zorginstituut Nederland, 2023*	Leczenie hipercholesterolemii (rodzinnej i nierodzinnej)	pozytywna (z warunkami)	Zalecenie GVS dotyczące rozszerzenia warunków z Załącznika 2 dla ewolokumabu (Repatha®) i alirokumabu (Praluent®) w leczeniu wysokiego poziomu cholesterolu *Zorginstituut* zalecił Ministrowi Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu (VWS) zmianę warunków Załącznika 2 dla inhibitorów PCSK9, ewolokumabu (Repatha®) i alirokumabu (Praluent®). Dzieje się tak pod warunkiem, że cena spadnie. Ewolokumab i alirokumab można stosować w leczeniu niektórych pacjentów z wysokim poziomem cholesterolu. Leki

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			są już objęte Systemem Refundacji Leków (GVS), w związku z czym podlegają refundacji dla określonej grupy pacjentów. Minister Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu zdecydował się zastosować do opinii Instytutu Ochrony Zdrowia i rozszerzył Załącznik 2 dla ewolokumabu (Repatha®) i alirokumabu (Praluent®). Przedłużenie warunków Załącznika 2 dla alirokumabu będzie obowiązywać od 1 grudnia 2023 r. Przedłużenie warunków Załącznika 2 dla ewolokumabu będzie obowiązywać od 1 stycznia 2024 roku. <u>Stan kliniczny, w którym produkt może być stosowany:</u> Inhibitory PCSK9, ewolokumab (Repatha®) i alirokumab (Praluent®), można stosować u pacjentów z hipercholesterolemią (rodzinną i nierodzinną).
Irlandia, NCPE, 2021	leczenie zarówno pierwotnej hipercholesterolemii (heterozygotycznej rodzinnej i nierodzinnej), jak i mieszanej dyslipidemii	pozytywna (po ponownej ocenie i negocjacjach)	Po ocenie wniosków firmy przez NCPE, alirokumab (Praluent®) nie jest uważany za opłacalny w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i dyslipidemii mieszanej i dlatego nie zaleca się jego refundacji. (2016 r.) HSE ponownie zleciło pełną analizę HTA dla tego produktu na dzień 20 marca 2018 r. HSE zatwierdziło refundację leku po poufnych negocjacjach cenowych, kwiecień 2021 r.
Kanada, CADTH, 2016	Leczenie heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej oraz dyslipidemii u dorosłych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych	pozytywna (z warunkami)	<u>**Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna**</u> <u>Rekomendacje:</u> Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (CDEC) zaleca, aby alirokumab był refundowany jako uzupełnienie diety i maksymalnej tolerowanej terapii statynami u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH), którzy wymagają dodatkowego obniżenia stężenia cholesterolu LDL-C, jeśli spełnione są następujące kryteria kliniczne:

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			1. U pacjenta potwierdzono rozpoznanie HeFH 2. Pacjent nie jest w stanie osiągnąć docelowego poziomu LDL-C określonego w aktualnych wytycznych 3. Pacjent otrzymuje obecnie optymalnie tolerowany standard opieki (maksymalne tolerowane dawki statyn (MTS) z ezetimibem lub bez niego) Warunki refundacji: 1. Obniżenie ceny **Miażdżycowa choroba układu krążenia** Rekomendacje: CDEC zaleca, aby alirokumab był refundowany jako uzupełnienie diety i maksymalnej tolerowanej terapii statynami u dorosłych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV), którzy wymagają dodatkowego obniżenia stężenia LDL-C, jeśli spełnione są następujące kryteria kliniczne: 1. Pacjent nie jest w stanie osiągnąć docelowego poziomu LDL-C określonego w aktualnych wytycznych 2. Pacjent otrzymuje obecnie optymalnie tolerowany standard opieki (MTS z ezetimibem lub bez niego) Warunki refundacji: 1. Obniżenie ceny
Niemcy, IQWIG, 2024	leczenie dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią oraz u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)	pozytywna	Nowy obszar stosowania alirokumabu (wg rozporządzenia z dnia 15 listopada 2023 r.): Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana Praluent jest rekomendowany jako uzupełnienie diety w leczeniu dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią oraz u dzieci i młodzieży w

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			wieku 8 lat i starszych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH): - w skojarzeniu ze statyną lub ze statyną i innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie osiągają docelowych wartości LDLC przy terapii statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, lub - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów z nietolerancją statyn lub gdy statyny są przeciwwskazane. <u>Obszar stosowania decyzji (decyzja z dnia 6 czerwca 2024 r.):</u> Praluent, oprócz diety, jest rekomendowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH): - w skojarzeniu ze statyną lub ze statyną i innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie osiągają docelowych wartości LDL-C przy maksymalnie tolerowanej terapii statynami, lub - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów z nietolerancją statyn lub gdy statyny są przeciwwskazane.
Norwegia, *The Knowledge*	brak	brak	Nie odnaleziono rekomendacji
Nowa Zelandia, PHARMAC, 2024	Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HeFH), zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz hipercholesterolemia u osób chorych na cukrzycę i ostry zespół wieńcowy (ACS)	brak	Decyzja nie została jeszcze wydana (data ostatniego przeglądu: 27.05.2025 r.)
Szkocja, SMC, 2016 (decyzja 1147/16)	Leczenie dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub dyslipidemią mieszaną	pozytywna (z warunkami)	Alirokumab (Praluent®) jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			Wskazanie objęte analizą: stosowanie u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią, jako uzupełnienie diety: - w skojarzeniu ze statyną lub statyną z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie są w stanie osiągnąć docelowego poziomu cholesterolu LDL przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, bądź samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. Ograniczenie SMC: wyłącznie do stosowania specjalistycznego u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w następujący sposób: - u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) i LDL-C ≥5,0 mmol/L, w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych lub, - u pacjentów z HeFH i LDL-C ≥3,5 mmol/L, w celu wtórnej profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych lub, - u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka ze względu na przebyte zdarzenia sercowo-naczyniowe i LDL-C ≥4,0 mmol/l lub - u pacjentów z chorobą nawrotową/wielonaczyniową i LDL-C ≥3,5 mmol/l. W dużym programie badań klinicznych III fazy alirokumab znacząco obniżył stężenie LDL-C od wartości początkowej do 24. tygodnia w porównaniu z aktywnym komparatorem i placebo u pacjentów z hipercholesterolemią, którzy nie byli w stanie osiągnąć docelowych wartości lipidów za pomocą obecnie dostępnych terapii.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			Rekomendacja SMC uwzględnia korzyści wynikające z programu dostępu dla pacjentów (PAS), który poprawia efektywność kosztową alirokumabu i jest uzależniona od ciągłej dostępności PAS w NHS Scotland lub od ceny katalogowej, która jest równoważna lub niższa.
Szkocja, SMC, 2019	Stosowanie u dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu krążenia	negatywna	Wobec braku przedłożenia dokumentów przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Nie zaleca się stosowania alirokumabu (Praluent®) w ramach NHSScotland. Wskazania podlegające przeglądowi: stosowanie u dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu krążenia w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie terapii korygujących inne czynniki ryzyka: • w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny z innymi terapiami hipolipemizującymi lub bez nich lub • samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie tolerują statyn lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie przedłożył SMC żadnych informacji dotyczących stosowania alirokumabu w tym wskazaniu. W rezultacie nie można rekomendować jego stosowania w ramach NHSScotland u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu krążenia poza wskazaniami określonymi wcześniej w zaleceniach SMC (1147/16). Należy pamiętać, że decyzja SMC (1147/16) pozostaje aktualna.
Szwecja, TLV, 2023	Leczenie pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, oraz leczenie pacjentów ze zdiagnozowaną miażdżycową chorobą układu krążenia	pozytywna z ograniczeniami	Praluent (alirokumab) w leczeniu wysokiego poziomu cholesterolu LDL i mieszanych zaburzeń lipidowych nadal jest rekomendowany, następuje jednak zmiana warunków. Zmiana oznacza, że lek jest subsydiowany również dla pacjentów z miażdżycową chorobą układu krążenia, u których poziom cholesterolu LDL jest niższy niż dotychczas ustalony próg.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			Praluent jest obecnie refundowany: • U pacjentów ze zdiagnozowaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, u których pomimo leczenia statyną i ezetymibem w maksymalnej tolerowanej dawce utrzymuje się poziom cholesterolu LDL wynoszący 2,6 mmol/l lub wyższy. • u pacjentów ze zdiagnozowaną miażdżycową chorobą układu krążenia, u których pomimo leczenia statyną i ezetymibem w maksymalnej tolerowanej dawce utrzymuje się poziom cholesterolu LDL wynoszący 1,8 mmol/l lub wyższy. Umowa dodatkowa Podpisano umowę dodatkową, która stanowi część podstawy decyzyjnej TLV. Zgodnie z zapisami umowy dodatkowej koszt użytkowania preparatu Praluent ulega zmniejszeniu. Zmiana limitu finansowania oznacza, że lek jest teraz dofinansowany także dla pacjentów z miażdżycową chorobą układu krążenia, u których stężenie cholesterolu LDL jest niższe niż dotychczas. Dotychczasowe decyzje dotyczące refundacji nadal obowiązują. Decyzja obowiązuje od dnia 15 grudnia 2023 r.
Szwecja, TLV 2024			Praluent (alirokumab) stosowany w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu LDL i mieszanych zaburzeń lipidowych krwi nadal jest dotowany, następuje jednak zmiana warunków finansowania. Zmiana oznacza, że lek będzie teraz dotowany także dla pacjentów chorujących na cukrzycę i narażonych na wysokie ryzyko chorób układu krążenia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			Praluent jest lekiem, który należy stosować jako uzupełnienie diety w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi poziom lipidów. Do grupy pacjentów, u których należy zastosować Praluent należą osoby, u których, mimo leczenia statynami i ezetymibem, nie osiągnięto docelowych wartości cholesterolu LDL i u których z tego powodu wystąpiły lub z dużym prawdopodobieństwem mogą wystąpić choroby układu sercowo-naczyniowego. Dotyczy to również pacjentów, u których wysoki poziom cholesterolu LDL jest spowodowany czynnikami genetycznymi. Praluent może być również stosowany samodzielnie (monoterapia) u pacjentów, którzy nie tolerują statyn lub ezetymibu. Zmiana warunków finansowania oznacza, że lek będzie teraz dotowany także dla pacjentów chorujących na cukrzycę i narażonych na wysokie ryzyko chorób układu krążenia. Praluent jest obecnie finansowany w następujących grupach pacjentów: • Pacjenci ze zdiagnozowaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, u których pomimo maksymalnego tolerowanego leczenia statynami i ezetymibem utrzymuje się stężenie cholesterolu LDL wynoszące 2,6 mmol/l lub wyższe. • Pacjenci ze zdiagnozowaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego, u których, pomimo maksymalnego tolerowanego leczenia statynami i ezetymibem, utrzymuje się stężenie cholesterolu LDL wynoszące 1,8 mmol/l lub wyższe. • Pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą i uszkodzeniem narządów docelowych (mikroalbuminuria, retinopatia lub neuropatia) lub co najmniej trzema głównymi czynnikami ryzyka, lub wczesnym początkiem cukrzycy typu 1, u których pomimo maksymalnego tolerowanego leczenia statynami i ezetymibem utrzymuje się stężenie cholesterolu LDL wynoszące 2,6 mmol/l lub wyższe.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			Umowa dodatkowa: Podpisano umowę dodatkową, która stanowi część podstawy decyzyjnej TLV. Zgodnie z zapisami umowy dodatkowej koszt użytkowania preparatu Praluent ulega zmniejszeniu. Decyzja obowiązuje od 20 września 2024 r.
Walia, AWMSG, 2020	Leczenie dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią oraz leczenie dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu krążenia w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie terapii zmniejszającej inne czynniki ryzyka	Nie podjęto się oceny produktu ze względu na ocenę NICE. Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE TA393: Alirokumab w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii	Wskazanie: • Leczenie dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią, jako uzupełnienie diety: ○ w skojarzeniu ze statyną lub statyną z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie są w stanie osiągnąć docelowego stężenia cholesterolu LDL przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny lub, ○ samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi, u pacjentów, którzy nie tolerują statyn lub u których stosowanie statyny jest przeciwwskazane. • Leczenie dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu krążenia w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie terapii zmniejszającej inne czynniki ryzyka: ○ w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny z innymi terapiami hipolipemizującymi lub bez innych terapii hipolipemizujących, ○ lub samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie tolerują statyn lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane
Wielka Brytania, NICE 2016		Pozytywna (z warunkami)	Alirokumab zaleca się jako opcję leczenia pierwotnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej tylko wtedy, gdy:

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			• Stężenia lipoprotein o małej gęstości stale przekraczają określone progi pomimo maksymalnej tolerowanej terapii hipolipemizującej (tj. albo osiągnięta została maksymalna dawka, albo dalsze jej zwiększanie jest ograniczone ze względu na nietolerancję), zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi hipercholesterolemii rodzinnej: identyfikacja i leczenie. • Spółka zapewni alirokumab z rabatem uzgodnionym w programie dostępu pacjenta. Alirokumab otrzymuje rekomendację pozytywną u pacjentów: • Z pierwotną hipercholesterolemią nierodzinna lub dyslipidemia mieszaną i współwystępującą chorobą sercowo-naczyniową: ○ W przypadku wysokiego ryzyka[1] sercowo-naczyniowego tylko wtedy, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się powyżej 4,0 mmol/l ○ W przypadku bardzo wysokiego ryzyka[2] sercowo-naczyniowego tylko wtedy, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się powyżej 3,5 mmol/l • Z pierwotną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ○ Bez choroby sercowo-naczyniowej tylko wtedy, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się powyżej 5,0 mmol/l ○ Ze współwystępującą chorobą sercowo-naczyniową tylko wtedy, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się powyżej 3,5 mmol/l Alirokumab nie otrzymuje rekomendacji pozytywnej u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią nierodzinną lub dyslipidemią mieszaną bez współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej.

AWMSG — *All Wales Medicines Strategy Group*; CADTH — *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; HAS — *Haute Autorité de Santé*; IQWIG — *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; HeFH — heterozygotyczna hiprcholesterolemia rodzinna (ang. *Heterozygous famil-*

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie

ial hypercholesterolaemia); NCPE — *National Centre for Pharmacoeconomics*; NICE — *National Institute for Health and Care Excellence*; PBAC — *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; PHARMAC — *Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*; SBU — *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social* Service; SMC — *Scottish Medicines Consortium*.

3.2.1.2.5 Refundowane technologie medyczne

Refundowane technologie medyczne opisano w rozdziale 3.3.1.

3.3 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych — z innymi technologiami opcjonalnymi, z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnych — z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2023].

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

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji — alirokumabu (Praluent®) — brano pod uwagę stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, ale również zebrane wytyczne dotyczące leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Wnioskowane wskazania do stosowania alirokumabu obejmują następujące populacje:

• dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

• pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 do 18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;

oraz

• dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Należy zaznaczyć, że wniosek obejmuje rozszerzenie kryteriów włączenia do już istniejącego programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)". Szczegółowe kryteria wraz z wnioskowanymi zmianami przedstawiono w rozdziale 10.

Według zebranych wytycznych, w leczeniu zaburzeń lipidowych w wyżej wymienionych populacjach należy w pierwszej kolejności zastosować leczenie statynami bądź statynami w skojarzeniu z ezetymibem. W przypadku, gdy pomimo wdrożonego leczenia farmakologicznego nie zostanie osiągnięte obniżenie poziomu LDL-C do wartości docelowych, wytyczne zalecają terapię inhibitorami PCSK9.

W Polsce w ramach programu lekowego B.101 refundowane są następujące leki z grupy inhibitorów PCSK9:

- Alirokumab, ewolokumab i inklisiran w populacjach dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;

  oraz

- Ewolokumab w populacji pediatrycznych pacjentów (w wieku od 10 do 18 lat) z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Kryteria włączenia do programu lekowego dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego są obecnie identyczne dla terapii alirokumabem, ewolokumabem oraz inklisiranem. Założono zatem, że planowane rozszerzenie kryteriów włączenia dla leczenia alirokumabem obejmie również ewolokumab i inklisiran. Dodatkowo należy zauważyć, że obecnie w populacji, która zostanie objęta refundacją po wprowadzeniu planowanego rozszerzenia, nie jest refundowany żaden z inhibitorów PCSK9.

W związku z powyższym, w analizie przyjęto, że nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla alirokumabu w rozszerzonych populacjach dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Dlatego też biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2023 roku [Rozporządzenie MZ 2023], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla alirokumabu w praktyce klinicznej jest placebo.

W Polsce nie jest dostępny lek, który mógłby stanowić komparator dla alirokumabu w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 do 10 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Z kolei zgodnie z Rozporządzeniem MZ 2023 w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku od 10 do 18 lat odpowiednim komparatorem jest ewolokumab. Porównanie z ewolokumabem przeprowadzono na potrzeby analizy ekonomicznej.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że nie są dostępne badania umożliwiające porównanie przedmiotowej interwencji z ewolokumabem w zakresie skuteczności klinicznej. Dodatkowo wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie wykazały, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym alirokumab porównywano by do komparatora innego niż placebo).W związku z powyższym w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej przedstawiono wyniki badania RCT porównującego alirokumab z standardową opieką, reprezentowaną w ramach badania jako placebo.

3.3.1.1 Ewolokumab

3.3.1.1.1 Charakterystyka

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ewolokumabu. Dane dotyczące tej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) [ChPL Repatha].

Tab. 19. Charakterystyka wybranego komparatora.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, opakowanie 2 x 1 wstrzykiwacz, kod EAN 05909991224370
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: środki modyfikujące stężenie lipidów, inne środki modyfikujące stężenie lipidów. Kod ATC: C10AX13
Substancja czynna	Ewolokumab

Wskazania do stosowania istotne dla niniejszego wniosku	Leczenie heterozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat
Dawkowanie	Zgodnie z ChPL Repatha: • zalecana dawka w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej i dyslipidemii mieszanej (w tym heterozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych wynosi 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne. • zalecana dawka w leczeniu rozpoznanej miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego u dorosłych wynosi 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.
Droga podania	Podskórnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein receptor, LDLR) na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.

HeFH — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*); IDL — lipoproteiny o pośredniej gęstości; LDL-C — cholesterol o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LDLR — receptory lipoprotein o małej gęstości; PCSK9 — proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin type 9*); VLDL — lipoproteiny resztkowe.

Opracowano na podstawie ChPL Repatha.

3.3.1.1.2 Status rejestracyjny technologii

W Tab. 11 przestawiono status rejestracyjny wybranego komparatora.

Tab. 20. Status rejestracyjny wybranego komparatora.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu ewolokumabu do obrotu została wydana w dniu 17 lipca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwo-lenia: 14 kwietnia 2020 r. Ewolokumab w leczeniu hipercholesterolemii został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) w dniu 27 sierpnia 2015 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana</u> Produkt leczniczy Repatha 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. Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej. Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka: • w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką 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
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego.

Opracowano na podstawie ChPL Repatha.

3.3.1.1.3 Przeciwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: prolina, kwas octowy lodowaty, Polisorbat 80, sodu wodorotlenek [ChPL Repatha].

3.3.1.1.4 Przedawkowanie

W badaniach na zwierzętach nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, gdy ekspozycja osiągnęła wartość do 300-krotnie większą niż ekspozycja pacjentów otrzymujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu.

Nie ma swoistego leczenia po przedawkowaniu ewolokumabu. W przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i, w razie konieczności, wdrożyć postępowanie podtrzymujące. [ChPL Repatha].

3.3.1.1.5 Monitorowanie stosowania technologii

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

3.3.1.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną i ze zgłoszeń spontanicznych wymieniono w poniższej tabeli, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000) i bardzo rzadko (< 1/10 000).

Tab. 21. Działania niepożądane preparatu Repatha.

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

Opracowano na podstawie ChPL Repatha.

Profil bezpieczeństwa był spójny między pacjentami ze stężeniem cholesterolu LDL po rozpoczęciu badania < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) lub < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) w porównaniu z pacjentami z wyższym stężeniem cholesterolu LDL po rozpoczęciu badania [≥ 40 mg/dl (1,03 mmol/l)], przy czym mediana (Q1, Q3) stosowania produktu Repatha wyniosła 84,2 (78,1; 89,8) miesiąca w przypadku pacjentów, którzy kontynuowali leczenie produktem Repatha, i 59,8 (52,8; 60,3) miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, którzy

przeszli do grupy przyjmującej produkt Repatha w fazie przedłużenia badania prowadzonej metodą otwartej próby.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

3.4Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny:

- dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu,
- odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) oraz zgodnie z wytycznymi FDA i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- w zakresie skuteczności:
    - zmiana stężenia LDL-C,
    - odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny w zakresie zmiany stężenia LDL-C,
    - zmiana stężenia parametrów lipidowych takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterol całkowity, Lp(a), HDL-C, trójglicerydy, Apo A1;
- w zakresie bezpieczeństwa:

- dowolne zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zgon z powodu zdarzeń niepożądanych,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności klinicznej;

3.5 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną opracowania wtórne oraz badania pierwotne. W ramach analizy skuteczności eksperymentalnej włączone zostaną randomizowane kontrolowane badania kliniczne. W ramach analizy skuteczności praktycznej włączone zostaną badania pragmatyczne z randomizacją i obserwacyjne badania kliniczne, z kolei w ramach analizy bezpieczeństwa zostaną włączone kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne oraz badania obserwacyjne.

4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania alirokumabu (Praluent®) w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną,
- dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego,
- pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS przedstawiono w poniższej tabeli (por. Tab. 22).

Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)*	• dorośli chorzy ze zdiagnozowaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: o prawdopodobna lub pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. >= 6 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network, o LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowanej diety i: ▪ 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, lub ▪ pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn; • dorośli chorzy z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego: o LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowanej diety i: ▪ intensywnego leczenia statynami przez co najmniej 6 tygodni (w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem) w maksymalnych tolerowanych dawkach, u pacjentów u których nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C <70 mg/dl (1,8 mmol/l), lub ▪ pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn; o z przebytym ostrym zespołem wieńcowym, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym: ▪ wieńcowym — z dodatkowo przebytym ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie lub wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub wiekiem poniżej 50

Kryterium	Charakterystyka
	lat w chwili pierwszego ostrego zespołu wieńcowego lub po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej, ▪ z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: choroba tętnic obwodowych (PAD) (tj. zdiagnozowana objawowa PAD (chromanie przestankowe) lub wskaźnik kostka-ramię <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 lub przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowowych; • pediatryczni pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: o wiek 8-18 lat, o potwierdzona diagnoza hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku skali Dutch Lipid Clinic Network, o LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i: ▪ zoptymalizowanego leczenia statynami zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące), lub pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn.
Interwencja (I)	Alirokumab (Praluent®) stosowany w: • skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi, lub monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi (zgodnie z ChPL Praluent [ChPL Praluent]).
Komparator (C)	W populacji pacjentów dorosłych — opieka standardowa rozumiana jako leczenie statynami ± ezetymibem (odpowiadająca placebo w badaniach klinicznych) lub brak komparatora W populacji pediatrycznej — ewolokumab lub placebo lub brak komparatora
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności w populacji pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (co najmniej jeden z wymienionych punktów końcowych): • zmiana stężenia LDL-C, • odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny w zakresie zmiany stężenia LDL-C, • zmiana stężenia parametrów lipidowych takich jak: Apo B, nie-HDL-C, cholesterol całkowity, Lp(a), HDL-C, trójglicerydy, Apo A1. Ocena skuteczności w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (co najmniej jeden z wymienionych punktów końcowych): • zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, • zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem,

Kryterium	Charakterystyka
	• udar niedokrwienny (zakończony lub niezakończony zgonem), • niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji, • przypadki choroby wieńcowej, • poważna choroba wieńcowa, • wszelkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, • zgon z jakiejkolwiek przyczyny, z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego. Bezpieczeństwo (co najmniej jeden z wymienionych punktów końcowych): • dowolne zdarzenia niepożądane, • poważne zdarzenia niepożądane, • zgon z powodu zdarzeń niepożądanych, • przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane o szczególnej istotności klinicznej.
Typy badań (S)	• analiza skuteczności eksperymentalnej — randomizowane kontrolowane badania kliniczne, • analiza skuteczności praktycznej — badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne, • analiza bezpieczeństwa — kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne, badania wtórne — metaanalizy, przeglądy systematyczne, raporty HTA.

* W ramach niniejszego schematu PICOS przedstawiono definicję populacji zgodną z treścią zaproponowanego programu lekowego i jego kryteriami kwalifikacji. Jest to populacja ogólna, która będzie mogła być leczona alirokumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego B.101. Niemniej, w dalszej części schematu PICOS oraz w poszczególnych analizach skupiamy się na inkremencie wnioskowanych kryteriów kwalifikacji. Z uwagi na fakt, że sednem niniejszego wniosku refundacyjnego jest rozszerzenie populacji objętej refundacją w ramach programu lekowego B.101.

ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego; KLRWP — Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); PAD — choroba tętnic obwodowych; PICOS — populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań; PTD — Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; PTDL — Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej; PTK — Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; PTL — Polskie Towarzystwo Lipidologiczne; PTNT — Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego.

5 Aneks 1. Kryteria diagnostyczne DLCN

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria diagnostyczne heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) według Dutch Lipid Clinic Network.

Tab. 23. Kryteria diagnostyczne FH według Dutch Lipid Clinic Network.

Kryteria		Liczba punktów
Wywiad rodzinny	Krewny 1. stopnia z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową i/lub z LDL-C > 95. centyla (190 mg/dl - 5,0 mmol/l)	1
	Krewny 1. stopnia z żółtakami ścięgien i/lub < 18. roku życia z LDL-C > 95. centyla (155 mg/dl - 4,0 mmol/l)	2
Osobniczy wywiad chorobowy	Przedwczesna choroba sercowo-naczyniowa (przed 55. rokiem życia u mężczyzn i przed 60. rokiem życia u kobiet)	2
	Przedwczesna choroba tętnic mózgowych lub obwodowych	1
Badanie przedmiotowe	Żółtaki ścięgien	6
	Rąbek starczy rogówki przed 45. rokiem życia	4
LDL-C	≥ 330 mg/dl (≥ 8,5 mmol/l)	8
	250-329 mg/dl (6,5-8,4 mmol/l)	5
	190-249 mg/dl (5,0-6,4 mmol/l)	3
	155-189 mg/dl (4,0-4,9 mmol/l)	1
Badanie DNA	Mutacja genu LDLR, ApoB lub PCSK9	8

Źródło: Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021

Interpretacja wyników:

- >8 pkt – HeFH pewna,
- 6-8 pkt – HeFH prawdopodobna,
- 3-5 pkt – HeFH możliwa

6 Aneks 2. Kryteria diagnostyczne Simona Broome'a

Poniżej przedstawiono kryteria diagnostyczne Simona Broome'a dla rodzinnej hipercholesterolemii:

Pewna hipercholesterolemia rodzinna jest diagnozowana gdy:

• U dorosłych poziom cholesterolu całkowitego wynosi > 290 mg/dl (7,5 mmol/l) lub poziom LDL-C wynosi > 190 mg/dl (4,9 mmol/l)

• U dzieci w wieku poniżej 16 lat poziom cholesterolu całkowitego wynosi > 260 mg/dl (6,7 mmol/l) lub poziom LDL-C wynosi > 155 mg/dl (4,0 mmol/l)

I dodatkowo występuje co najmniej jedno z dwóch:

1. Żółtak ścięgna u badanego pacjenta lub żółtak ścięgna u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia

LUB

2. Potwierdzona w oparciu o test DNA mutacja receptora LDL, rodzinny defekt apo B-100 lub mutacja PCSK9.

Prawdopodobna rodzinna hipercholesterolemia jest diagnozowana gdy:

• U dorosłych poziom cholesterolu całkowitego wynosi > 290 mg/dl (7,5 mmol/l) lub poziom LDL-C wynosi > 190 mg/dl (4,9 mmol/l)

• U dzieci w wieku poniżej 16 lat poziom cholesterolu całkowitego wynosi > 260 mg/dl (6,7 mmol/l) lub poziom LDL-C wynosi > 155 mg/dl (4,0 mmol/l)

I dodatkowo występuje co najmniej jedno z dwóch:

1. Rodzinna historia zawału mięśnia sercowego w przynajmniej jednym z poniższych przypadków:
    - U krewnego pierwszego stopnia w wieku maksymalnie 60 lat
    - U krewnego drugiego stopnia w wieku maksymalnie 50 lat

LUB

2. Wywiad rodzinny w kierunku podwyższonego cholesterolu całkowitego wykazujący:
    - Poziom większy niż 290 mg/dl (7,5 mmol/l) u dorosłego krewnego pierwszego lub drugiego stopnia
    - Poziom większy niż 260 mg/dl (6,7 mmol/l) u dziecka, brata lub siostry w wieku poniżej 16 lat. [Austin 2004]

7 Aneks 3. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego

Tab. 24. Rekomendowane kategorie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego zmodyfikowane i uzupełnione wg zaleceń ESC/EAS 2020 oraz wytycznych PTDL/PTL 2020. Poziom ryzyka określa występowanie przynajmniej jednego z czynników wymienionych w poszczególnych kategoriach.

Ryzyko sercowo-naczyniowe	Charakterystyka pacjenta
Ekstremalne	Pacjent w prewencji pierwotnej z wynikiem Pol-SCORE > 20%; stan po ostrym zespole wieńcowym (OZW) i innym incydencie naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie; stan po ostrym zespole wieńcowym i występowanie choroby naczyń obwodowych lub choroby wielołożyskowej (miażdżycy wielopoziomowej); stan po ostrym zespole wieńcowym i współistniejąca wielonaczyniowa choroba wieńcowa; stan po ostrym zespole wieńcowym oraz rodzinna hipercholesterolemia; stan po ostrym zespole wieńcowym u pacjenta z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lp(a) > 50 mg/dl lub hsCRP > 3 mg/l, lub przewlekła choroba nerek [eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2]).
Bardzo duże	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 m^2; hipercholesterolemia rodzinna z chorobą sercowo-naczyniową lub innym dużym czynnikiem ryzyka; ryzyko ≥ 10% i ≤ 20% wg skali Pol-SCORE.
Duże	Znacznie nasilony pojedynczy czynnik ryzyka, szczególnie TC > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), LDL-C > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl), lub ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180/110 mm Hg; hipercholesterolemia rodzinna bez innych czynników ryzyka; cukrzyca bez uszkodzenia narządowego (bez względu na czas trwania); przewlekła choroba nerek z eGFR 30-59 ml/min/1,73 m2; ryzyko ≥ 5% i <10% wg skali Pol-SCORE.
Umiarkowane	Ryzyko < 5% wg skali Pol-SCORE.
Małe	Ryzyko < 1% wg skali Pol-SCORE.

8 Aneks 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

8.1 Wytyczne praktyki klinicznej w postępowaniu z pacjentami z FH

8.1.1 Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021

Tab. 25. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - FH.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PTL/KLRWP/ PTK/PTDL/ PTD/PTNT 2021	• W przypadku FH najistotniejsze jest wdrożenie skutecznego leczenia zmniejszającego stężenie LDL-C, które pozwala istotnie zmniejszyć ryzyko CAD. Cele terapeutyczne leczenia powinny być zgodne z zleceniami ESC. • W wytycznych przyjęto kryteria, zgodnie z którymi pacjentów z FH bez innych poważnych czynników ryzyka uznano za pacjentów wysokiego ryzyka, natomiast pacjentów z FH oraz z ASCVD lub z innym poważnym czynnikiem ryzyka uznano za pacjentów bardzo wysokiego ryzyka. W związku z tym sugerowane jest dążenie do uzyskania określonych celów terapeutycznych [< 55 mg/dl (1,4 mmol/l)]. • Zgodnie z opinią autorów wytycznych, pacjentów z FH i OZW powinno się traktować jako pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. U tych pacjentów, w zależności od wyjściowych wartości LDL-C, należy rozważyć natychmiastową terapię złożoną: o podwójną (intensywne leczenie statynami + ezetymib); lub o potrójną (z inhibitorem PCSK9). • Zaleca się rozpoczęcie leczenia natychmiast po postawieniu rozpoznania FH. Niezbędnym, jednak niewystarczającym działaniem terapeutycznym jest modyfikacja stylu życia pacjenta. Terapia farmakologiczna powinna obejmować silną statynę w dużej dawce: o atorwastatynę (40–80 mg/dobę); lub o rosuwastatynę (20–40 mg/dobę), z naciskiem na najwyższe dostępne dawki obu statyn. • U pacjentów z FH z ASCVD należących do grupy bardzo wysokiego ryzyka jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDLC o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDLC < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl). • W przypadku gdy nie jest możliwe osiągnięcie celów leczenia w wyniku monoterapii statyną, zaleca się terapię skojarzoną z ezetymibem (a dla wybranych pacjentów natychmiastową po rozpoznaniu - patrz wyżej), ze szczególnym naciskiem na rolę tabletek złożonych (polypilli), co dodatkowo poprawia adherencję do leczenia. • W prewencji pierwotnej u pacjentów z FH należących do grupy bardzo wysokiego ryzyka należy dążyć do zmniejszenia stężenia LDLC o ≥ 50% w stosunku

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	do wartości wyjściowej oraz docelowego stężenia LDLC < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl). • W przypadku gdy u pacjentów z FH należących do grupy bardzo wysokiego ryzyka nie udaje się osiągnąć celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zalecane jest stosowanie inhibitora PCSK9. • Wcześniej niż dotychczas, tj. w wieku 5 lat, zaleca się rozpoczęcie diagnostyki w kierunku FH u dzieci, a w przypadku podejrzenia HoFH nawet wcześniej. • U dzieci z rozpoznaną FH zaleca się włączenie leczenia statyną w wieku 8, najpóźniej 10 lat, wraz z edukacją w zakresie odpowiedniej diety. W wieku > 10 lat docelowe stężenia LDL-C powinny być < 3,4 mmol/l (< 130 mg/dl).

8.1.2 Wytyczne IAS 2023

Tab. 26. Wytyczne IAS 2023 dotyczące leczenia dorosłych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Zalecenie	Klasa	Poziom
1. Wszystkim pacjentom należy udzielić porady na temat czynników ryzyka chorób układu krążenia (w tym palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego, otyłości, zespołu metabolicznego i cukrzycy) oraz porad w zakresie modyfikacji stylu życia (kontrola ilości tłuszczu w diecie, żywienie zdrowe dla serca, regularne ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie stresu psychicznego, umiarkowane spożycie alkoholu i higiena snu)	1	B
2. U pacjentów, u których leczenie jest stabilne, należy monitorować leczenie na podstawie profilu lipidowego na czczo, natomiast przy podejmowaniu decyzji o zmianie leczenia należy kierować się stężeniem cholesterolu LDL na czczo, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą hipertriglicerydemią	1	B
3. Po około 50% obniżeniu stężenia cholesterolu LDL należy rozważyć następujące cele leczenia w zależności od poziomu ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD): (a) Cholesterol LDL <2,5 mmol/l (<100 mg/dl) przy braku ASCVD lub innych poważnych czynników ryzyka ASCVD (b) cholesterol LDL <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) u pacjentów z obrazowymi dowodami na samo ASCVD lub z innymi poważnymi czynnikami ryzyka ASCVD (c) cholesterol LDL <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) u pacjentów z klinicznymi objawami ASCVD	2	B
4. U pacjentów z nawracającym zdarzeniem ASCVD w ciągu 2 lat podczas stosowania maksymalnie tolerowanej terapii statynami można rozważyć zmniejszenie docelowego stężenia cholesterolu LDL do poziomu <1,0 mmol/l (<40 mg/dl)	3	C
5. Można rozważyć zastosowanie drugorzędnych celów leczenia w oparciu o stężenie cholesterolu nieHDL i apolipoproteiny B, szczególnie u pacjentów z hipertriglicerydemią	3	C
6. U większości pacjentów należy początkowo zastosować maksymalnie tolerowaną dawkę statyn o dużej sile działania (takich jak atorwastatyna, ro-	1	A

Zalecenie	Klasa	Poziom
suwastatyna lub pitawastatyna) z lub bez ezetymibu i/lub kwasu bempediowego (jeśli są dostępne) oraz dietę bogatą w tłuszcze i zdrową dla serca (wyjątek stanowi zalecenie 9. poniżej), aby osiągnąć docelowe poziomy cholesterolu LDL		
7. Jeżeli docelowe poziomy cholesterolu LDL nie zostaną osiągnięte, jako terapię wspomagającą można rozważyć sterole roślinne (stanole) lub środki wiążące kwasy żółciowe (takie jak kolesewelam).	3	B
8. Należy włączyć terapię ukierunkowaną na PCSK9 (przeciwciała monoklonalne lub małe interferujące RNA (inklisiran)) w przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości cholesterolu LDL za pomocą diety, maksymalnie tolerowanych statyn, ezetymibu, kwasu bempediowego i innych terapii wspomagających	1	A
9. U pacjentów z HeFH skrajnie wysokiego ryzyka (np. po zawale mięśnia sercowego lub u pacjentów z wielonaczyniową miażdżycą naczyń wieńcowych lub chorobą wielonaczyniową) jako leczenie pierwszego rzutu należy rozważyć skojarzenie statyny o dużej mocy, ezetymibu i terapii ukierunkowanej na PCSK9	2	B
10. Przed rozpoczęciem terapii lekowej należy oznaczyć stężenie aminotransferaz wątrobowych, kinazy kreatynowej, glukozy i kreatyniny w osoczu. U pacjentów przyjmujących statyny należy monitorować stężenie aminotransferaz wątrobowych w osoczu (szczególnie w przypadku zwiększonego ryzyka hepatotoksyczności związanego z chorobami wątroby w wywiadzie, nadmiernym spożyciem alkoholu lub niepożądanymi interakcjami lekowymi), a w przypadku zgłaszania objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego należy oznaczać stężenie kinazy kreatynowej w osoczu; należy monitorować stężenie glukozy lub HbA1c w osoczu, jeśli występują czynniki ryzyka cukrzycy	1	B
11. Jeśli nie ma przeciwwskazań związanych z możliwym krwawieniem, można rozważyć podanie aspiryny w małych dawkach jako środek w profilaktyce pierwotnej u bezobjawowych pacjentów z podwyższonym ryzykiem ASCVD (chorych ze znacznym podwyższonym stężeniem lipoproteiny a, cukrzycą lub niekorzystnymi wynikami badań obrazowych układu sercowo-naczyniowego).	3	C
12. Należy kontynuować i optymalizować terapie lekami obniżającymi poziom cholesterolu i innymi metodami leczenia ASCVD podczas ostrych chorób (takich jak infekcje dróg oddechowych, w tym Covid-19), chyba że ich stosowanie jest wyraźnie przeciwwskazane, np. w przypadku potencjalnych niepożądanych interakcji leków i nieprawidłowej czynności wątroby	1	B
13. Pacjenci z sercowo-naczyniowymi następstwami COVID-19 powinni być badani, oceniani i leczeni zgodnie z aktualnymi wytycznymi ekspertów	1	B
14. Wszystkim dorosłym pacjentom, zwłaszcza chorym na ASCVD, w wieku > 65 lat lub ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, należy zaproponować szczepionkę przeciwko SARS-CoV-2, grypie, pneumokokom i pokrewnym w profilaktyce infekcji dróg oddechowych i ostrych zdarzeń ASCVD, oraz zgodnie z polityką zdrowotną obowiązującą w danym kraju	1	C
15. Chociaż CACS jest przydatny we wstępnej ocenie ryzyka u bezobjawowych pacjentów przed rozpoczęciem leczenia obniżającego cholesterol, nie należy go stosować do monitorowania skuteczności leczenia obniżającego cholesterol	1	B
16. U pacjentów bezobjawowych można rozważyć obrazowanie ASCVD (np. ultrasonografię tętnic szyjnych i angiografię wieńcową CT w celu wykrycia	3	B

Zalecenie	Klasa	Poziom
blaszek i zwężeń) w celu monitorowania skuteczności leczenia obniżającego poziom cholesterolu		

ASCVD — Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *Atherosclerotic cardiovascular disease*); CACS — Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (ang. coronary artery calcium score); CT — tomografia komputerowa

Tab. 27. Wytyczne IAS 2023 dotyczące leczenia dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Zalecenie	Klasa	Poziom
1. W momencie rozpoznania wszystkim pacjentom należy zalecić przestrzeganie diety zdrowej dla serca, o niskiej zawartości tłuszczów nasyconych (<10% całkowitej liczby kalorii), bogatej w błonnik oraz korekcję wszystkich innych behawioralnych czynników ryzyka ASCVD, do których zaliczają się w szczególności palenie tytoniu, brak ruchu, otyłość i stres psychiczny	1	B
2. Leczenie farmakologiczne należy zaproponować w wieku 8–10 lat, gdy stężenie cholesterolu LDL zarejestrowane dwukrotnie w profilu lipidowym na czczo wynosi > 4,9 mmol/l (>190 mg/dl)	1	B
3. Leczenie farmakologiczne należy rozważyć u osób w wieku 8–10 lat, u których stężenie cholesterolu LDL zarejestrowane dwukrotnie przy profilu lipidowym na czczo wynosi >4,0 mmol/l (>160 mg/dl) przy czym występują liczne czynniki ryzyka ASCVD lub historia przedwczesnego ASCVD w rodzinie	2	B
4. Można rozważyć rozpoczęcie leczenia farmakologicznego w wieku < 8 lat, jeśli stężenie cholesterolu LDL wynoszące >4,9 mmol/l (>190 mg/dl) zostało zarejestrowane dwukrotnie	3	B
5. Obniżenie poziomu cholesterolu LDL do wartości docelowej wynoszącej <3,5 mmol/l (<135 mg/dl) lub redukcję o około 50% można rozważyć u pacjentów bez dodatkowych czynników ryzyka ASCVD (np. cukrzyca, nadciśnienie, podwyższony poziom lipoprotein a lub historia ASCVD u rodziców w drugiej lub trzeciej dekadzie życia); Próbki krwi nie na czczo można wykorzystać do monitorowania poziomu cholesterolu LDL u osób otrzymujących stałą terapię	3	C
6. U pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka ASCVD można rozważyć obniżenie poziomu cholesterolu LDL do wartości docelowej na poziomie <2,5 mmol/l (<100 mg/dl)	3	C
7. Aby osiągnąć wartości docelowe cholesterolu LDL, lekiem z wyboru początkowo powinna być statyna zatwierdzona w odpowiednim kraju (lub jurysdykcji) do stosowania u dzieci i młodzieży	1	A
8. Inne leki, które należy wziąć pod uwagę, oprócz maksymalnej tolerowanej i bezpiecznej dawki statyny, to ezetymib i leki wiążące kwasy żółciowe	2	B
9. Można rozważyć zastosowanie inhibitora PCSK9 zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i zgodami regulacyjnymi, z zastrzeżeniem iż istnieją ograniczone dowody na długoterminowe bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży	3	B
10. Przed rozpoczęciem leczenia statynami należy oznaczyć w osoczu poziom enzymów wątrobowych, kinazy kreatynowej, glukozy i kreatyniny; należy monitorować stężenie enzymów wątrobowych i mięśniowych oraz glukozy w osoczu, tak jak u dorosłych	1	B

Zalecenie	Klasa	Poziom
11. Wzrost i przestrzeganie stylu życia oraz stosowania leków obniżających cholesterol LDL należy monitorować co roku lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi	1	A
12. Dorastającym dziewczętom należy udzielać porad w oparciu o aktualne zalecenia dotyczące antykoncepcji i stosowania leków hipolipemizujących w czasie ciąży	1	B

8.1.3 Wytyczne ESC/EAS 2019

Tab. 28. Wytyczne ESC 2019 dotyczące leczenia pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Zalecenie	Klasa	Poziom
Zaleca się rozważenie rozpoznania FH u pacjentów z CHD w wieku <55 lat u mężczyzn i <60 lat u kobiet, w przypadku osób: • których krewni cierpieli na przedwczesną lub niezakończoną zgonem chorobę CVD, • których krewni cierpieli na żółtaki ścięgien, • ze znacznie podwyższonym LDL-C [u dorosłych >5 mmol/l (>190 mg/dl), u dzieci >4 mmol/l (>150 mg/dl)] oraz • u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z FH.	I	C
Zaleca się, aby FH rozpoznawać na podstawie kryteriów klinicznych i potwierdzać, jeśli to możliwe, za pomocą analizy DNA.	I	C
Po zdiagnozowaniu przypadku indeksowego zaleca się kaskadowe badanie rodzinne.	I	C
Zaleca się, aby pacjentów z FH z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka traktować jako pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, a pacjentów bez wcześniejszego ASCVD lub innych czynników ryzyka jako pacjentów wysokiego ryzyka	I	C
W przypadku pacjentów z FH i ASCVD, u których ryzyko jest bardzo wysokie, zaleca się leczenie mające na celu osiągnięcie ≥50% redukcji LDL-C w stosunku do wartości wyjściowych i utrzymanie stężenia LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl). Jeśli nie można osiągnąć celów, zaleca się terapię skojarzoną.	I	C
W profilaktyce pierwotnej u osób z FH obarczonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy rozważyć zmniejszenie stężenia LDL-C o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowych i osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl).	IIa	C
Leczenie inhibitorem PCSK9 zaleca się u pacjentów z FH bardzo wysokiego ryzyka, jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy stosowaniu maksymalnie tolerowanej statyny w skojarzeniu z ezetymibem.	I	C
U dzieci zaleca się badanie w kierunku FH od 5. roku życia lub wcześniej, jeśli podejrzewa się HoFH.	I	C
Dzieci z FH należy edukować w zakresie stosowania właściwej diety i leczyć statynami w wieku 8–10 lat. Celem leczenia powinno być stężenie LDL-C <3,5 mmol/l (<135 mg/dl) w wieku >10 lat.	IIa	C

ASCVD — miażdżycowa choroba układu krążenia; CHD — choroba niedokrwienna serca; CVD — choroba sercowo-naczyniowa; FH — rodzinna hipercholesterolemia; HoFH —

homozygotyczna FH; LDL-C — cholesterol lipoproteinowy o małej gęstości; PCSK9 — konwertaza probiałkowa subtylizyna/keksyna typu 9.

8.1.4 Wytyczne NICE 2019

Rodzinna hipercholesterolemia u dorosłych

Zgodnie z wytycznymi NICE 2019 w przypadku rodzinnej hipercholesterolemii u osób dorosłych:

- Oferując terapię lekami modyfikującymi stężenie lipidów dorosłym z FH, pracownicy służby zdrowia powinni poinformować tę osobę, że leczenie to powinno trwać przez całe życie.
- Należy zaproponować statynę o wysokiej intensywności i najniższym koszcie nabycia jako leczenie początkowe wszystkim dorosłym z FH i dążyć do uzyskania co najmniej 50% redukcji stężenia LDL-C w stosunku do pomiaru wyjściowego.
- Dawkę statyny należy zwiększyć do maksymalnej dozwolonej lub tolerowanej dawki, aby osiągnąć zalecane zmniejszenie stężenia LDL-C o więcej niż 50% w stosunku do wartości wyjściowych (tj. stężenia LDL-C przed leczeniem).
- Monoterapia ezetimibem jest zalecana jako opcja w leczeniu pierwotnej heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych, u których początkowe leczenie statynami jest przeciwwskazane.
- Monoterapia ezetymibem jest zalecana jako opcja w leczeniu pierwotnej heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych, którzy nie tolerują leczenia statynami.
- Ezetymib podawany w skojarzeniu z początkowym leczeniem statynami jest zalecany jako opcja w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (rodzinnej heterozygotycznej) u dorosłych, którzy rozpoczęli leczenie statynami, gdy:
    - stężenie cholesterolu całkowitego lub lipoprotein o małej gęstości (LDL) w surowicy nie jest odpowiednio kontrolowane pomimo odpowiedniego dostosowania dawki początkowej terapii statynami, bądź dlatego, że dostosowanie dawki jest ograniczone przez nietolerancję terapii statynami oraz
    - rozważa się zmianę początkowego leczenia statynami na statynę alternatywną.
- Przepisując ezetymib podawany jednocześnie ze statyną, należy brać pod uwagę najniższy koszt nabycia preparatu.
- Na potrzeby niniejszych wytycznych przyjęto, że odpowiednia kontrola stężenia cholesterolu powinna opierać się na zindywidualizowanej ocenie ryzyka zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia chorób układu krążenia w poszczególnych populacjach.
- Na potrzeby niniejszych wytycznych nietolerancję początkowego leczenia statynami definiuje się jako obecność klinicznie istotnych działań niepożądanych, które stanowią niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta lub które mogą utrudnić przyjmowanie leczenia zgodnie z zaleceniami.

- Przepisywanie leków dorosłym chorym na homozygotyczną FH powinno odbywać się w ośrodku specjalistycznym.
- Pracownicy służby zdrowia powinni skierować osoby dorosłe z FH do lekarza specjalizującego się w leczeniu FH, jeśli terapia maksymalną tolerowaną dawką statyny o wysokiej intensywności i ezetymibu nie pozwala na osiągnięcie zalecanej redukcji stężenia LDL-C o więcej niż 50% w stosunku do wartości wyjściowych.
- Pracownicy służby zdrowia powinni skierować osoby dorosłe z FH do lekarza specjalizującego się w FH w celu ustalenia dalszego leczenia, jeśli te osoby zostaną uznane za obarczone bardzo wysokim ryzykiem zdarzenia wieńcowego, to znaczy jeśli występuje u nich którykolwiek z poniższych objawów:
    - Stwierdzona choroba niedokrwienna serca.
    - Historia rodzinna przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca.
    - Dwa lub więcej innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (na przykład pacjentem jest mężczyzna, który pali papierosy, ma nadciśnienie lub cukrzycę).
- Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku pierwotnej heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u osób, u których stężenie LDL-C nie jest odpowiednio kontrolowane pomimo maksymalnej tolerowanej terapii hipolipemizującej, przedstawiono poniżej.
- Dorosłych chorych z FH, u których statyny lub ezetymib nie są tolerowane, lub u których występują przeciwwskazania do stosowania tych leków, należy skierować do lekarza specjalizującego się w FH w celu rozważenia leczenia preparatem wiążącym kwasy żółciowe (żywicą) lub fibratem w celu zmniejszenia stężenia LDL-C.
- Decyzję o zaproponowaniu leczenia preparatem wiążącym kwasy żółciowe (żywicą) lub fibratem jako uzupełnienie początkowej terapii statynami powinien podjąć specjalista mający doświadczenie w leczeniu FH.
- Pracownicy służby zdrowia powinni zachować ostrożność podczas dodawania fibratu do statyny ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dotyczących mięśni (w tym rabdomiolizy). Nie należy stosować jednocześnie gemfibrozylu i statyn.

W przypadku pierwotnej heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u osób, u których stężenie LDL-C nie jest odpowiednio kontrolowane pomimo maksymalnej tolerowanej terapii hipolipemizującej, wytyczne NICE zalecają zastosowanie alirokumabu bądź ewolokumabu.

Alirokumab zaleca się jako opcję leczenia pierwotnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej tylko wtedy, gdy:

- Stężenia lipoprotein o małej gęstości stale przekraczają progi określone w Tab. 29 pomimo maksymalnej tolerowanej terapii hipolipemizującej. Oznacza to, że albo osiągnięta została maksymalna dawka, albo dalsze jej zwiększanie jest ograniczone ze względu na nietolerancję (zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi hipercholesterolemii rodzinnej).

- Producent zapewnia alirokumab z rabatem uzgodnionym w programie dostępu pacjenta.

Ewolokumab zaleca się jako opcję leczenia pierwotnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej tylko wtedy, gdy:

- Dawka wynosi 140 mg co 2 tygodnie.
- Stężenia lipoprotein o małej gęstości stale przekraczają progi określone w Tab. 29 pomimo maksymalniej tolerowanej terapii hipolipemizującej.
- Producent zapewnia ewolokumab ze zniżką ustaloną w programie dostępu pacjenta.

Tab. 29. Stężenie cholesterolu o małej gęstości, powyżej którego zaleca się zastosowanie alirokumabu bądź ewolokumabu.

	Pacjenci z CVD	Pacjenci bez CVD	
		Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe[1]	Bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe[2]
Pierwotna hipercholesterolemia nierodzinna lub dyslipidemia mieszana	Niezalecane przy żadnym stężeniu LDL-C	Zalecane tylko wtedy, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się powyżej 4,0 mmol/l	Zalecane tylko wtedy, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się powyżej 3,5 mmol/l
Pierwotna heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	Zalecane tylko wtedy, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się stale powyżej 5,0 mmol/l	Zalecane tylko wtedy, gdy stężenie LDL-C stale utrzymuje się powyżej 3,5 mmol/l	

[1]Wysokie ryzyko chorób układu krążenia definiuje się jako występowanie w wywiadzie któregokolwiek z wymienionych schorzeń: ostry zespół wieńcowy (np. zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji), zabiegi rewaskularyzacji wieńcowej lub inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, choroba niedokrwienna serca, udar niedokrwienny mózgu, choroba tętnic obwodowych.

[2]Bardzo wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych definiuje się jako nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe lub zdarzenia sercowo-naczyniowe w więcej niż 1 łożysku naczyniowym (tj. chorobę wielonaczyniową).

CVD — choroba sercowo-naczyniowa; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości.

Rodzinna hipercholesterolemia u dzieci i młodzieży

Zgodnie z wytycznymi NICE 2019 w przypadku rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży:

- Pracownicy służby zdrowia powinni skierować wszystkie dzieci i młode osoby, u których zdiagnozowano FH lub które są badane w kierunku FH, do lekarza posiadającego wiedzę specjalistyczną w zakresie FH u dzieci i młodzieży. Powinno to odbywać się w odpowiedniej placówce skupionej na dzieciach/młodych osobach, spełniającej standardy danego kraju.
- Leczenie lekami modyfikującymi stężenie lipidów u dziecka lub młodej osoby z FH należy zazwyczaj rozważyć w wieku 10 lat. Podejmując decyzję o odroczeniu lub zaproponowaniu terapii lekami modyfikującymi stężenie lipidów u dziecka lub młodej osoby, należy wziąć pod uwagę:

- ich wiek
- wiek, w którym w rodzinie wystąpiła choroba niedokrwienna serca, oraz
- obecność innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym stężenie LDL-C.

- Proponując dzieciom lub młodzieży terapię lekami modyfikującymi stężenie lipidów, pracownicy służby zdrowia powinni poinformować dziecko/młodą osobę i ich rodzica/opiekuna, że leczenie to powinno trwać przez całe życie.
- Dzieci z FH powinny otrzymywać statyny już w 10. roku życia lub później przy najbliższej okazji.
- W przypadku dzieci i młodych osób z FH należy rozważyć zastosowanie statyny dopuszczonej do stosowania w odpowiedniej grupie wiekowej.
- Leczenie statynami u dzieci i młodych ludzi powinien rozpoczynać lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu dzieci i młodych osób z FH oraz prowadzący tzw. terapię skupioną na dziecku.
- Leczenie statynami u dzieci i młodych osób z FH powinno być zazwyczaj przepisywane w dawkach określonych w „Brytyjskim krajowym formularzu leku (BNF) dla dzieci".
- W wyjątkowych przypadkach, na przykład gdy w rodzinie występowała choroba niedokrwienna serca we wczesnej dorosłości, pracownicy służby zdrowia mający doświadczenie w leczeniu FH u dzieci i młodzieży powinni rozważyć zaoferowanie:
  - wyższej dawki statyny niż dopuszczona do stosowania w odpowiedniej grupie wiekowej i/lub
  - więcej niż 1 lek modyfikujący stężenie lipidów i/lub
  - leczenie lekami modyfikującymi stężenie lipidów przed 10. rokiem życia.
- U dzieci i młodzieży z homozygotyczną FH stężenie LDL-C może zostać obniżone poprzez leczenie lekami modyfikującymi stężenie lipidów, co należy rozważyć przed wykonaniem aferezy LDL.
- U dzieci i młodzieży z FH, u których występuje nietolerancja statyn, pracownicy służby zdrowia powinni rozważyć zastosowanie innych leków modyfikujących stężenie lipidów, które mogą zmniejszać stężenie LDL-C (takich jak sekwestranty kwasów żółciowych [żywice], fibraty lub ezetymib).
- Zaleca się rutynowe monitorowanie wzrostu i dojrzewania płciowego u dzieci i młodzieży z FH.

8.1.5 Wytyczne AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018

Tab. 30. Wytyczne AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018 dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ciężką pierwotną hipercholesterolemią (LDL-C ≥190 mg/dl [≥4,9 mmol/l]).

Zalecenie	Klasa	Poziom
1. U pacjentów w wieku od 20 do 75 lat z poziomem LDL-C wynoszącym 190 mg/dl (≥4,9 mmol/l) lub wyższym zaleca się terapię statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach.	I	B-R
2. U pacjentów w wieku od 20 do 75 lat z poziomem LDL-C wynoszącym 190 mg/dl (≥4,9 mmol/l) lub wyższym, u których uzyskano mniej niż 50% redukcję LDL-C podczas stosowania maksymalnej tolerowanej terapii statynami i/lub u których występuje poziom LDL-C wynoszący 100 mg/dl (≥2,6 mmol/l) lub wyższy, uzasadnione jest leczenie ezetymibem.	IIa	B-R
3. U pacjentów w wieku od 20 do 75 lat z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym 190 mg/dl (≥4,9 mmol/l) lub wyższym, u których osiągnięto redukcję stężenia LDL-C mniejszą niż 50% i u których stężenie trójglicerydów na czczo wynosi 300 mg/dl lub mniej (≤3,4 mmol/l), podczas stosowania maksymalnej tolerowanej terapii statyną i ezetymibem, można rozważyć dodanie sekwestrantu kwasów żółciowych.	IIb	B-R
4. U pacjentów w wieku od 30 do 75 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i stężeniem LDL-C wynoszącym 100 mg/dl (≥2,6 mmol/l) lub wyższym podczas stosowania maksymalnej tolerowanej terapii statyną i ezetymibem, można rozważyć dodanie inhibitora PCSK9.	IIb	B-R
5. U pacjentów w wieku od 40 do 75 lat z wyjściowym stężeniem LDL-C wynoszącym 220 mg/dl (≥5,7 mmol/l) lub wyższym i u których podczas leczenia stężenie LDL-C wynosi 130 mg/dl (≥3,4 mmol/l) lub więcej podczas przyjmowania maksymalnej tolerowanej terapii statyną i ezetimibem, można rozważyć dodanie inhibitora PCSK9.	IIb	C-LD
6. Nie ma pewności co do dodanej wartości terapii inhibitorami PCSK9 u pacjentów z FH bez klinicznych dowodów ASCVD przyjmujących maksymalną tolerowaną terapię statyną i ezetimibem przy uwzględnieniu cen katalogowych w USA w połowie 2018 r.	Wartość niepewna (B-NR)	

LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, OZW — ostry zespół wieńcowy, PCSK9 — konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9.

8.1.6 Wytyczne Myśliwiec 2024

Ogólne wytyczne

W publikacji Myśliwiec 2024 opisano polskie zalecenia dotyczące leczenia hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży. Chociaż nie przeprowadzono badań kontrolowanych placebo u dzieci, badania obserwacyjne sugerują, że wczesne rozpoczęcie terapii może obniżyć poziom LDL-C, poprawić funkcję śródbłonka i znacznie opóźnić postęp miażdżycy. Leczenie dzieci z FH obejmuje połączenie zdrowego stylu życia i terapii farmakologicznej. Pacjenci i ich rodziny powinni być wspierani przez wielodyscyplinarne zespoły opieki składające się ze wyspecjalizowanych pracowników służby zdrowia, w tym lekarza specjalisty (pediatry, diabetologa i/lub endokrynologa, specjalisty chorób

metabolicznych certyfikowanego przez Polskie Towarzystwo Lipidowe), psychologa, dietetyka i personelu pielęgniarskiego. Zalecana jest również konsultacja genetyczna.

Zmiany stylu życia powinny obejmować wprowadzenie i utrzymanie zdrowej diety, promowanie aktywności fizycznej, utrzymanie prawidłowej masy ciała, zapobieganie biernemu paleniu tytoniu, a w przypadku nastolatków ścisły zakaz czynnego palenia i spożywania alkoholu. Zmiany te należy wprowadzić u każdego dziecka powyżej 2. roku życia, u którego stwierdzono poziom LDL-C > 100 mg/dl (> 2,6 mmol/l) i/lub podwyższone stężenie trójglicerydów (dzieci < 10 lat z TG ≥ 100 mg/dl (≥ 1,1 mmol/l); dzieci w wieku 10–19 lat z TG ≥ 130 mg/dl (≥ 1,5 mmol/l)). Leczenie statynami należy rozważyć u dzieci w wieku 6–10 lat.

Wytyczne dotyczące inhibitorów PCSK-9

Inhibitory PCSK-9 (ewolokumab i alirokumab) skutecznie obniżają poziom LDL-C. Ich stosowanie prowadzi do zmniejszenia poziomu LDL-C o 45% do 65% w porównaniu z placebo i o około 35 do 45% w porównaniu z leczeniem ezetymibem. Pozwala to osiągnąć cele terapeutyczne u zdecydowanej większości pacjentów (do 80–90%). Ponadto inhibitory PCSK-9 mają korzystny wpływ na inne parametry profilu lipidowego, skutecznie obniżając stężenia nie-HDL-C, Apo B, TG, Lp(a) i zwiększając stężenia HDL-C i Apo A1.

W Polsce program lekowy, w ramach którego dostępne są inhibitory PCSK-9 jest z powodzeniem stosowany od kilku lat u osób dorosłych. Badania kliniczne wykazały, że leki te są również bezpieczne i wysoce skuteczne w obniżaniu LDL-C (44,5–46%) u dzieci z HoFH i HeFH. W 2024 r. kryteria włączenia do leczenia ewolokumabem w ramach programu zostały rozszerzone o pacjentów pediatrycznych. Grupę docelową stanowią osoby z FH > 10. roku życia, u których nie występuje efekt terapeutyczny (LDL-C < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)) pomimo leczenia maksymalną dawką statyny, nawet bez innych leków hipolipemizujących. Ponadto obejmuje on osoby, u których rozwinęła się nietolerancja statyn.

8.2 Wytyczne praktyki klinicznej w postępowaniu z pacjentami z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

8.2.1 Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021

Tab. 31. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.

Zalecenie	Klasa	Poziom
U wszystkich pacjentów z OZW, u których nie występują przeciwwskazania ani pewny wywiad nietolerancji, zaleca się rozpoczynanie lub kontynuowanie terapii statyną w dużej dawce najwcześniej, jak to możliwe, niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL-C.	I	A
Stężenie lipidów należy ocenić ponownie 4–6 tygodniach po OZW, aby ustalić, czy osiągnięto zmniejszenie stężenia LDL-C o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej, a jego docelowe stężenie LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl). Należy wówczas ocenić bezpieczeństwo leczenia i odpowiednio dobrać stosowane dawki statyn.	IIa	C

Zalecenie	Klasa	Poziom
Jeżeli po 4–6 tygodniach leczenia statyną w największej tolerowanej dawce nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C, zaleca się połączenie statyny z ezetymibem.	I	B
U pacjentów po OZW, a szczególnie u chorych (1) już będących na leczeniu intensywnym/optymalnym, (2) leczonych statynami z utrzymującymi się wysokimi stężeniami cholesterolu LDL-C (> 100 mg/dl), (3) u pacjentów nieleczonych z wyjściowo poziomami LDL-C, dla których leczenie statyną nie pozwoli osiągnąć docelowego poziomu cholesterolu LDL-C po 4–6 tygodniach (> 120 mg/dl), w tym pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, (4) u pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz (5) z częściową lub całkowitą nietolerancją statyn, można rozważyć rozpoczęcie leczenia skojarzonego statyny z ezetymibem w trakcie hospitalizacji.	IIb	C
Jeżeli po 4–6 tygodniach leczenia statyną w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9.	I	A
U pacjentów z potwierdzoną nietolerancją statyn lub w razie przeciwwskazań do stosowania statyn zaleca się stosowanie ezetymibu.	IIa	C
U pacjentów, u których wystąpił OZW i nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 niezwłocznie po zdarzeniu (podczas hospitalizacji z powodu OZW, jeśli to możliwe).	IIa	C

LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, OZW — ostry zespół wieńcowy, PCSK9 — konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9.

8.2.2 Wytyczne ESC/EAS 2019

Tab. 32. Wytyczne ESC 2019 dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.

Zalecenie	Klasa	Poziom
U wszystkich pacjentów z ACS bez przeciwwskazań lub stwierdzonej nietolerancji w wywiadzie zaleca się jak najwcześniej rozpocząć lub kontynuować leczenie dużymi dawkami statyn, niezależnie od początkowych wartości LDL-C.	I	A
Należy ponownie ocenić stężenie lipidów 4–6 tygodni po ACS, aby ustalić, czy osiągnięto redukcję poziomu LDL o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowych i stężenia LDL utrzymujące się na poziomie docelowym <1,4 mmol/l (<55 mg/dl). Na tym etapie należy ocenić kwestie bezpieczeństwa i odpowiednio dostosować dawki leczenia statynami.	IIa	C
Jeżeli po 4–6 tygodniach stosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyny docelowy poziom cholesterolu LDL nie zostanie osiągnięty, zaleca się skojarzenie z ezetymibem.	I	B
Jeżeli docelowy poziom LDL-C nie zostanie osiągnięty po 4–6 tygodniach pomimo maksymalnie tolerowanej terapii statynami i ezetimibem, zaleca się dodanie inhibitora PCSK9.	I	B
U pacjentów z potwierdzoną nietolerancją statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane, należy rozważyć zastosowanie ezetymibu.	IIa	C

Zalecenie	Klasa	Poziom
U pacjentów, u których występuje OZW i u których nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C, pomimo przyjmowania już maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 wkrótce po wystąpieniu zdarzenia (jeśli to możliwe, jeszcze w trakcie hospitalizacji z powodu zdarzenia ACS)	IIa	C

ACS — ostry zespół wieńcowy; LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości; PCSK9 — konwertaza probiałkowa subtylizyna/keksyna typu 9.

8.2.3 Wytyczne ESC 2023

Tab. 33. Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania długoterminowego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.

Zalecenie	Klasa[a]	Poziom[b]
Rehabilitacja kardiologiczna		
Zaleca się, aby wszyscy pacjenci z ACS uczestniczyli w medycznie nadzorowanym, ustrukturyzowanym, kompleksowym, wielodyscyplinarnym programie rehabilitacji kardiologicznej opartej na ćwiczeniach fizycznych i prewencji	I	A
Zmiany stylu życia		
Zaleca się, aby wszyscy pacjenci z ACS wprowadzili zmiany stylu życia obejmujące: • Zaprzestanie wszystkich form palenia tytoniu • Zdrową dietę (styl śródziemnomorski) • Ograniczenie spożycia alkoholu • Regularną, aerobową aktywność fizyczną i ćwiczenia oporowe • Zmniejszenie czasu przebywania w pozycji siedzącej	I	B
U osób palących należy rozważyć oferowanie wsparcia, nikotynowej terapii zastępczej, warenikliny lub bupropionu pojedynczo lub w połączeniu	IIa	A
Farmakoterapia		
Leczenie hipolipemizujące		
Zaleca się włączenie terapii statyną w dużej dawce lub jej kontynuację tak szybko, jak to możliwe, bez względu na wyjściowe stężenie LDL-C	I	A
Zaleca się dążenie do uzyskania stężenia LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) i do zmniejszenia LDL-C ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej	I	A
Zaleca się dodanie ezetymibu, jeśli nie uzyskano docelowego stężenia LDL-C pomimo zastosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyny	I	B
Zaleca się dodanie inhibitora PCSK9, jeśli nie uzyskano docelowego stężenia LDL-C po 4–6 tygodniach pomimo zastosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyny i ezetymibu	I	A
Zaleca się intensyfikację leczenia hipolipemizującego[c] podczas wyjściowej hospitalizacji z powodu ACS u pacjentów, którzy otrzymywali leczenie hipolipemizujące przed przyjęciem do szpitala	I	C
U pacjentów z nawrotem zdarzenia miażdżycowo-zatorowego (nawrót w ciągu 2 lat od pierwszego epizodu ACS) w trakcie przyjmowania maksymalnie tolerowanej terapii opartej na statynie można rozważyć cel <1,0 mmol/l (<40 mg/dl)	IIb	B

Zalecenie	Klasa[a]	Poziom[b]
Można rozważyć zastosowanie połączenia statyny w dużej dawce oraz ezetymibu podczas wyjściowej hospitalizacji	IIb	B
Beta-adrenolityki		
Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków u pacjentów z ACS z LVEF ≤40%, bez względu na obecność objawów HF	I	A
Należy rozważyć rutynowe stosowanie beta-adrenolityków u wszystkich pacjentów z ACS, bez względu na LVEF	IIa	B
Inhibitory układu RAAS		
Zaleca się stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE)[d] u pacjentów z ACS z objawami HF, LVEF ≤40%, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i/lub CKD	I	A
Zaleca się stosowanie antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego u pacjentów z ACS z LVEF ≤40% i HF lub cukrzycą	I	A
Należy rozważyć rutynowe stosowanie ACE inhibitorów u wszystkich pacjentów z ACS, bez względu na wartość LVEF	IIa	A
Przestrzeganie zaleceń		
Należy rozważyć zastosowanie tabletki wielolekowej (ang. polypill) jako możliwości poprawy przestrzegania zaleceń i wyników leczenia w ramach prewencji wtórnej po ACS	IIa	B
Obrazowanie		
U pacjentów z wartością LVEF ≤40% przed wypisem ze szpitala zaleca się ponowną ocenę LVEF po 6–12 tygodniach po ACS (oraz po całkowitej rewaskularyzacji i wprowadzeniu optymalnego leczenia zachowawczego) w celu określenia potencjalnej konieczności wszczepienia ICD w ramach prewencji pierwotnej	I	C
Należy rozważyć obrazowanie serca metodą rezonansu magnetycznego jako dodatkową metodę diagnostyczną w celu oceny potencjalnej konieczności wszczepienia ICD w ramach prewencji pierwotnej	IIa	C
Szczepienia		
Zaleca się szczepienie przeciwko grypie u wszystkich pacjentów z ACS	I	A
Leki przeciwzapalne		
Można rozważyć stosowanie kolchicyny w małej dawce (0,5 mg raz dziennie), zwłaszcza jeśli inne czynniki ryzyka są niewystarczająco kontrolowane lub jeśli występują nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe, pomimo optymalnej terapii	IIb	A

[a] Klasa zaleceń;

[b] Poziom wiarygodności danych naukowych;

[c] Zwiększenie siły działania/dawki statyny, jeśli pacjent przyjmował statyny o niskiej sile działania/dawce, dodanie ezetymibu, jeśli pacjent przyjmował tylko statyny w największej tolerowanej dawce lub dodanie inhibitora PCSK9, jeśli pacjent przyjmował statyny i ezetymib;

[d] Blokery receptora angiotensyny w przypadku nietolerancji

Skróty: ACS — ostry zespół wieńcowy; CKD — przewlekła choroba nerek; HF — niewydolność serca; ICD — wszczepialny kardiowerter-defibrylator; LDL-C — lipoproteina o niskiej gęstości; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; PCSK9 — konwertaza probiałkowa subtylizyna/keksyna typu 9; RAAS — układ renina-angiotensyna-aldosteron.

8.2.4 Wytyczne NICE 2023

W 2023 roku NICE przedstawił wytyczne dotyczące leczenia hipolipemizującego w profilaktyce wtórnej chorób układu krążenia. Zalecenia te dotyczą zarówno osób chorych na cukrzycę typu 1 i 2 jak i osób nieobciążonych tymi chorobami.

Docelowy poziom lipidów u osób stosujących kuracje obniżające poziom lipidów

- W celu wtórnej profilaktyki chorób układu krążenia należy dążyć do uzyskania stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL) na poziomie 2,0 mmol na litr lub mniej lub poziomu cholesterolu nie-HDL na poziomie 2,6 mmol na litr lub mniej.

Leczenie wstępne

- Należy zaproponować atorwastatynę w dawce 80 mg osobom z chorobami układu krążenia, niezależnie od ich poziomu cholesterolu, chyba że dana osoba spełnia kryteria zawarte w poniższym podpunkcie
- Należy zaproponować niższą dawkę atorwastatyny, w przypadku gdy:
    - statyna może wejść w interakcję z innymi lekami, lub
    - istnieje duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, lub
    - pacjent wolałby przyjmować niższą dawkę.
- Nie należy opóźniać leczenia statynami we wtórnej profilaktyce chorób układu krążenia, ale jeśli to konieczne, należy jednocześnie omówić zmiany stylu życia.
- Jeśli u pacjenta występuje ostry zespół wieńcowy, nie należy opóźniać leczenia statynami. Należy ocenić pełny profil lipidowy pacjenta w momencie przyjęcia do szpitala i po 2–3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Leczenie chorób współistniejących i wtórnych przyczyn dyslipidemii

- Należy leczyć choroby współistniejące i wtórne przyczyny dyslipidemii jednocześnie z rozpoczęciem leczenia statynami.

Eskalacja leczenia u osób przyjmujących statyny

- Decyzję o zwiększeniu leczenia hipolipemizującego należy podejmować po świadomej dyskusji pomiędzy lekarzem a pacjentem na temat ryzyka i korzyści wynikających z dodatkowego leczenia hipolipemizującego.
- Należy wziąć pod uwagę preferencje danego pacjenta, obecność jakichkolwiek chorób współistniejących, to, czy przyjmuje wiele leków, czy jest osłabiony i jaka jest jego oczekiwana długość życia.
- Jeśli dany pacjent przyjmuje statynę w maksymalnej tolerowanej dawce i o maksymalnej intensywności, ale nie osiągnięto docelowej dawki lipidowej w ramach wtórnej profilaktyki CVD, należy rozważyć dodatkowe leczenie hipolipemizujące. W takim leczeniu można zastosować: alirokumab, ewolokumab, ezetymib i inklisiran. Wytyczne dotyczące stosowania alirokumabu oraz ewolokumabu przedstawiono w rozdziale 8.1.4. Wytyczne dla ezetymibu i inklisiranu przedstawiono poniżej

- Należy rozważyć zastosowanie ezetymibu w połączeniu ze statyną o maksymalnej tolerowanej intensywności i dawce, aby jeszcze bardziej zmniejszyć ryzyko CVD, nawet jeśli osiągnięty zostanie docelowy poziom lipidów dla wtórnej profilaktyki CVD.

Inklisiran

Inklisiran jest zalecany jako opcja w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (heterozygotycznej rodzinnej i nierodzinnej) lub mieszanej dyslipidemii jako uzupełnienie diety u dorosłych tylko wtedy, gdy:

- w przeszłości występowało którekolwiek z następujących zdarzeń sercowo-naczyniowych:
    - ostry zespół wieńcowy (np. zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji);
    - zabiegi rewaskularyzacji wieńcowej lub inne zabiegi rewaskularyzacji tętniczej;
    - choroba niedokrwienna serca;
    - udar niedokrwienny lub
    - choroba tętnic obwodowych oraz
- stężenie cholesterolu LDL-C utrzymuje się na poziomie 2,6 mmol/l lub więcej pomimo maksymalnie tolerowanej terapii hipolipemizującej, to znaczy:
    - maksymalnej tolerowanej dawki statyn z innymi terapiami hipolipemizującymi lub bez innych terapii hipolipemizujących lub
    - innych terapii hipolipemizujących, gdy statyny nie są tolerowane lub są przeciwwskazane, oraz
    - firma dostarcza inklisiran zgodnie z umową handlową.

Inklisiran jest zalecany wyłącznie w badaniach nad leczeniem pierwotnej hipercholesterolemii (heterozygotycznej rodzinnej i nierodzinnej) lub mieszanej dyslipidemii u dorosłych, u których w wywiadzie nie występowały zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Zalecenia te nie mają wpływu na leczenie inklisiranem rozpoczęte w NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby poddawane leczeniu niezgodnemu z tymi zaleceniami mogą kontynuować leczenie bez zmiany zasad finansowania obowiązujących przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, dopóki one same i lekarz NHS nie uznają za stosowne zaprzestania leczenia.

Ezetymib

Monoterapia ezetymibem jest zalecana jako opcja leczenia pierwotnej (heterozygotycznej rodzinnej lub nierodzinnej) hipercholesterolemii u dorosłych, u których początkowe leczenie statynami jest przeciwwskazane.

Monoterapia ezetymibem jest zalecana jako opcja leczenia pierwotnej (heterozygotycznej rodzinnej lub nierodzinnej) hipercholesterolemii u dorosłych, którzy nie tolerują leczenia statynami (na potrzeby niniejszych wytycznych nietolerancja początkowej terapii statynami jest definiowana jako obecność klinicznie istotnych działań niepożądanych, które stanowią

niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta lub mogą mieć negatywny wpływ na przestrzeganie dawkowania leku).

Ezetymib, podawany jednocześnie z początkową terapią statynami, jest zalecany jako opcja leczenia pierwotnej (heterozygotycznej rodzinnej lub nierodzinnej) hipercholesterolemii u dorosłych, którzy rozpoczęli terapię statynami, gdy:

- całkowite stężenie cholesterolu lub cholesterolu o niskiej gęstości (LDL) w surowicy nie jest kontrolowane po odpowiednim dostosowaniu dawki początkowej terapii statynami lub ponieważ możliwość dostosowywania dawki jest ograniczona przez nietolerancję początkowej terapii statynami i
- rozważana jest zmiana początkowej terapii statynami na alternatywną statynę.

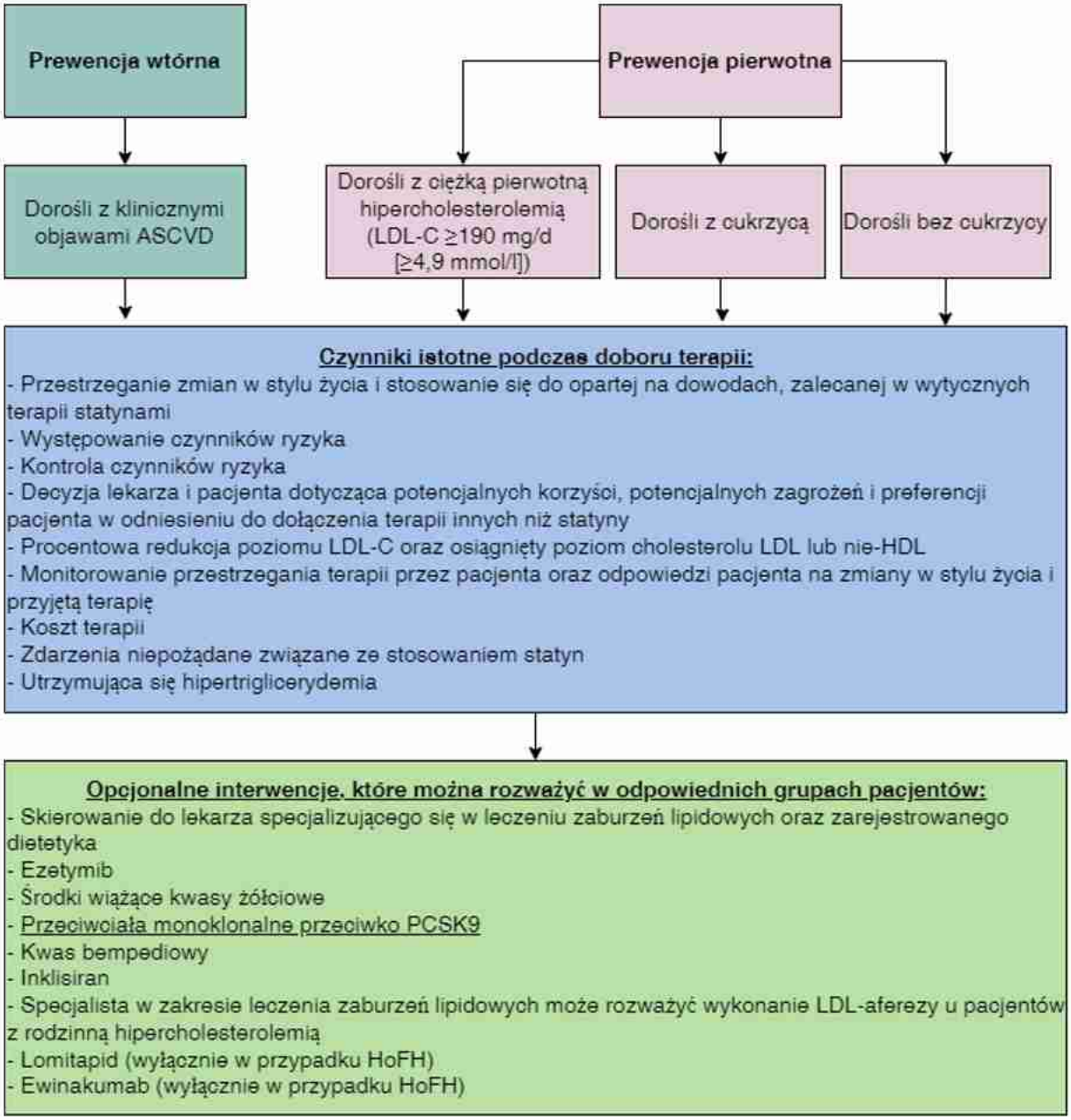
W przypadku przepisywania ezetymibu podawanego jednocześnie ze statyną, ezetymib należy przepisywać na podstawie najniższego kosztu nabycia.

Na potrzeby niniejszych wytycznych odpowiednia kontrola stężeń cholesterolu powinna opierać się na indywidualnej ocenie ryzyka zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia chorób sercowo-naczyniowych w danej populacji.

8.2.5 Wytyczne ACC 2022

Na poniższym diagramie przedstawiono podsumowanie wytycznych dotyczących pierwotnej i wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie wytycznych ACC 2022.

Rys. 6 Populacje pacjentów, dostępne terapie i czynniki istotne w trakcie ich doboru.



*Przeciwciała monoklonalne przeciwko PCSK9 obejmują alirokumab i ewolokumab.

ASCVD — miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego; HDL-C — cholesterol lipoprotein o wysokiej gęstości; HoFH — homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia; LDL-C — cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości.

Zgodnie z wytycznymi ACC 2022 zastosowanie alirokumabu jest wskazane przede wszystkim u dorosłych pacjentów z klinicznymi objawami ASCVD otrzymujących terapię statynami w profilaktyce wtórnej zdarzeń sercowo naczyniowych.

8.2.6 Wytyczne AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018

Tab. 34. Wytyczne AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018 dotyczące leczenia hipolipemizującego we wtórnej prewencji ASCVD.

Zalecenie	Klasa	Poziom
1. U pacjentów w wieku 75 lat lub młodszych z klinicznymi objawami ASCVD* należy rozpocząć lub kontynuować terapię statynami o wysokiej intensywności w celu osiągnięcia 50% lub większej redukcji poziomów LDL-C.	I	A
2. U pacjentów z klinicznymi objawami ASCVD, u których terapia statynami o wysokiej intensywności jest przeciwwskazana lub u których występują działania niepożądane związane ze stosowaniem statyn, należy rozpocząć lub kontynuować terapię statynami o umiarkowanej intensywności w celu osiągnięcia 30% do 49% redukcji poziomów LDL-C.	I	A
3. U pacjentów z klinicznymi objawami ASCVD, u których ryzyko jest oceniane jako bardzo wysokie i u których rozważa się terapię inhibitorem PCSK9, maksymalna tolerowana terapia obniżająca poziom LDL-C powinna obejmować maksymalne tolerowane dawki statyn oraz ezetymib.	I	B-NR
4. U pacjentów z klinicznymi objawami ASCVD, u których ryzyko sercowo-naczyniowe ocenia się jako bardzo wysokie i którzy otrzymują maksymalnie tolerowaną terapię obniżającą poziom LDL-C z poziomem LDL-C wynoszącym 70 mg/dl (≥1,8 mmol/l) lub wyższym bądź poziomem nie-HDL-C wynoszącym 100 mg/dl (≥2,6 mmol/l) lub wyższym, uzasadnione jest dodanie inhibitora PCSK9 po rozmowie lekarza z pacjentem na temat korzyści, bezpieczeństwa i kosztów terapii.	IIa	A^{SR}
5. U pacjentów z kliniczną postacią ASCVD, którzy przyjmują maksymalną tolerowaną terapię statynami i u których stwierdzono bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe oraz poziom LDL-C wynoszący 70 mg/dl (≥1,8 mmol/l) lub wyższy, uzasadnione jest dodanie terapii ezetimibem.	IIa	B-R
6. Według cen katalogowych z połowy 2018 r. inhibitory PCSK9 mają wysoki współczynnik efektywności kosztów (>150 000 USD/QALY) w porównaniu z przyjętym progiem (<50 000 USD/QALY)	Niska jakość dowodów (LOE: B-NR)	
7. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat z kliniczną postacią ASCVD zasadne jest rozpoczęcie umiarkowanej lub wysokiej intensywności terapii statynami po ocenie potencjału zmniejszenia ryzyka ASCVD, działań niepożądanych i interakcji lekowych, a także stanu pacjenta i jego preferencji.	IIa	B-R
8. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat, którzy tolerują terapię statynami o wysokiej intensywności, uzasadnione jest kontynuowanie terapii statynami o wysokiej intensywności po ocenie potencjalnej redukcji ryzyka ASCVD, działań niepożądanych i interakcji lekowych, a także stanu pacjenta i jego preferencji.	IIa	C-LD
9. U pacjentów z klinicznym ASCVD, którzy otrzymują maksymalną tolerowaną terapię statynami i u których poziom LDL-C utrzymuje się na poziomie 70 mg/dl (≥1,8 mmol/l) lub wyższym, uzasadnione może być włączenie terapii ezetymibem.	IIb	B-R
10. U pacjentów z niewydolnością serca (HF) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową przypisywaną chorobie niedokrwiennej serca, których oczekiwana długość życia wynosi 3 do 5 lat i nie przyjmują statyny, lekarze mogą rozważyć rozpoczęcie terapii statynami o umiarkowanej intensywności w celu zmniejszenia możliwości występowania zdarzeń powiązanych z ASCVD.	IIb	B-R

Zalecenie	Klasa	Poziom

ASCVD — Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*); HF — niewydolność serca (ang. *heart failure*); LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; PCSK9 — konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9; QALY — rok życia skorygowany o jakość (ang. *quality-adjusted life year*).

8.2.7 Stanowisko ekspertów PTK 2023

W dokumencie przedstawiającym stanowisko ekspertów PTK przytoczono wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT. Według wspomnianych wytycznych u osób obciążonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem, zwłaszcza utrzymującym się pomimo leczenia statyną w maksymalnej tolerowanej dawce, zaleca się dodanie ezetymibu już po 4–6 tygodniach (w tym celu rutynowo należy oceniać parametry lipidogramu w 4.–6. tygodniu po wypisie ze szpitala), a jeśli i to nie wystarczy do osiągnięcia celów terapeutycznych, zaleca się dołączenie inhibitora białka PCSK9 (alirokumabu, ewolokumabu)/inklisiranu po kolejnych 4–6 tygodniach.

Na poniższym diagramie przedstawiono proponowane schematy terapii hipolipemizującej u chorych ekstremalnego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego przytoczone przez ekspertów PTK na podstawie wytycznych ACC 2022.

Tab. 35. Proponowana terapia hipolipemizująca u chorych ekstremalnego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Grupa ryzyka	LDL-C	nie-HDL-C	Rodzaj terapii
Ekstremalne ryzyko	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l)	Ekstremalnie intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL o 80–85%): • atorwastatyna 40–80 mg/d + alirokumab/ewolokumab • rosuwastatyna 20–40 mg/d + alirokumab/ewolokumab • atorwastatyna 40–80 mg/d + ezetymib 10 mg/d + alirokumab/ewolokumab • rosuwastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d + alirokumab/ewolokumab • atorwastatyna 40–80 mg/d + inklisiran 300 mg co 3–6 miesięcy* • rosuwastatyna 20–40 mg/d + inklisiran 300 mg co 3–6 miesięcy
Bardzo duże ryzyko	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego cholesterolu LDL-C ≥ 50%	< 85 mg/dl (< 2,2 mmol/l)	Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C 60–80%): • atorwastatyna 40–80 mg/d + ezetymib 10 mg/d • rosuwastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d • atorwastatyna 40–80 mg/d + ezetymib 10 mg/d

Grupa ryzyka	LDL-C	nie-HDL-C	Rodzaj terapii
			+ kwas bempediowy 180 mg/d** • rosuwastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d • rosuwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d • atorwastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d • alirokumab 150 mg co 2 tygodnie • ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie • rosuwastatyna 5–10 mg/d (+ ezetymib 10 mg/d) + alirokumab/ewolokumab/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

[a] Zalecana dawka to 300 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy;

[b] W monoterapii lub w postaci leku złożonego;

Skróty: HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol), cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol), cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

8.3 Wytyczne dotyczące celów leczenia hipolipemizującego

Tab. 36. Rekomendowane stężenia cholesterolu LDL jako cele leczenia hipolipemizującego według wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021.

Zalecenie	Klasa	Poziom
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 ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej.	I	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 ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej.	I	C
U pacjentów: • w prewencji pierwotnej z Pol-SCORE > 20%, lub • po ostrym zespole wieńcowym (OZW) i innym incydencie naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie, lub	IIb	B

Zalecenie	Klasa	Poziom
• po ostrym zespole wieńcowym, u których występuje choroba naczyń obwodowych lub choroba wielołożyskowa, lub • po ostrym zespole wieńcowym ze współistniejącą wielonaczyniową chorobą wieńcową, lub • po ostrym zespole wieńcowym z rodzinną hipercholesterolemią, lub • po ostrym zespole wieńcowym z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka: ○ podwyższone Lp(a) > 50 mg/dl lub hsCRP > 3 mg/l albo ○ przewlekła choroba nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m2) można rozważyć jako wartość docelową stężenie cholesterolu frakcji LDL < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl)1.		
U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) i o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej.	I	A
U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozważyć zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl).	IIa	A
U pacjentów z grupy małego ryzyka sercowo-naczyniowego można rozważyć zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości < 3,0 mmol/l (< 115 mg/dl).	IIb	A

8.4 Podsumowanie rekomendacji dotyczących zasad leczenia hipolipemizującego

Tab. 37. Podsumowanie rekomendacji dotyczących zasad leczenia hipolipemizującego.

Zalecenie	Klasa	Poziom
Zaleca się przepisywanie statyn o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki, aby osiągnąć cele określone dla danego poziomu ryzyka.	I	A
Jeśli cele nie zostaną osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zaleca się skojarzenie z ezetymibem.	I	B
U pacjentów po OZW z ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z hipercholesterolemią rodzinną, z wyjściowym stężeniem LDL-C (z leczeniem lub bez) uniemożliwiającym osiągnięcie celu terapeutycznego leczenia statynami można rozważyć rozpoczęcie leczenia terapią skojarzoną z ezetymibem.	IIb	C
W przypadku pacjentów bardzo wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej, ale bez FH, jeśli cel LDL-C nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z inhibitorem PCSK9.	IIb	C
W profilaktyce wtórnej u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9.	I	A
W przypadku pacjentów z FH z bardzo wysokim ryzykiem (to znaczy z ASCVD lub innym głównym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągają celu przy	I	B

Zalecenie	Klasa	Poziom
maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9.		
Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), należy rozważyć zastosowanie ezetymibu.	IIa	C
U pacjentów z nietolerancją statyn wymagających przerwania leczenia hipolipemizującego można rozważyć natychmiastowe włączenie ezetymibu.	IIb	C
U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, z częściową nietolerancją statyn, wymagających redukcji dawki statyn, można rozważyć natychmiastowe dołączenie ezetymibu do tolerowanej dawki statyny.	IIb	C
Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownej próbie), należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu.	IIa	B
U chorych wymagających leczenia skojarzonego statyny z ezetymibem należy rozważyć zastosowanie terapii złożonej (polypill).	IIa	C

8.5 Podsumowanie rekomendacji dotyczących leczenia hipolipemizującego w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego

Tab. 38. Rekomendacje dotyczące intensywności leczenia hipolipemizującego z uwzględnieniem terapii skojarzonej w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego.

Grupa ryzyka	LDL-C	nie-HDL-C	Rodzaj terapii
Ekstremalne ryzyko	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l)	Ekstremalnie intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL o 80-85%): • atorwastatyna 40-80 mg/d + alirokumab/ewolokumab • rosuwastatyna 20-40 mg/d + alirokumab/ewolokumab • atorwastatyna 40-80 mg/d + ezetymib 10 mg/d + alirokumab/ewolokumab • rosuwastatyna 20-40 mg/d + ezetymib 10 mg/d + alirokumab/ewolokumab • atorwastatyna 40-80 mg/d + inklisiran 300 mg co 3-6 miesięcy* • rosuwastatyna 20-40 mg/d + inklisiran 300 mg co 3-6 miesięcy
Bardzo duże ryzyko	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz	< 85 mg/dl (< 2,2 mmol/l)	Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C 60-80%):

Grupa ryzyka	LDL-C	nie-HDL-C	Rodzaj terapii
	obniżenie wyjściowego cholesterolu LDL-C ≥ 50%		• atorwastatyna 40–80 mg/d + ezetymib 10 mg/d • rosuwastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d • atorwastatyna 40–80 mg/d + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d** • rosuwastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d • rosuwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d • atorwastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d • alirokumab 150 mg co 2 tygodnie • ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie • rosuwastatyna 5–10 mg/d (+ ezetymib 10 mg/d) + alirokumab/ewolokumab/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
Duże ryzyko	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego cholesterolu LDL-C ≥ 50%	< 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l)	Intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C o 50–60%): • atorwastatyna 40–80 mg/d • rosuwastatyna 20–40 mg/d • rosuwastatyna 5–10 mg/d + ezetymib 10 mg/d • atorwastatyna 10–20 mg/d + ezetymib 10 mg/d • pitawastatyna 4 mg + ezetymib 10 mg/d • simwastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d • prawastatyna 40 mg/d + ezetymib 10 mg/d • lowastatyna 40 mg/d + ezetymib 10 mg/d • fluwastatyna 80 mg/d + ezetymib 10 mg/d • inklisiran 300 mg co 3–6 miesięcy
Umiarkowane ryzyko	< 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l)	< 130 mg/dl (3,4 mmol/l)	Umiarkowanie intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C o 30–50%): • rosuwastatyna 5–10 mg/d

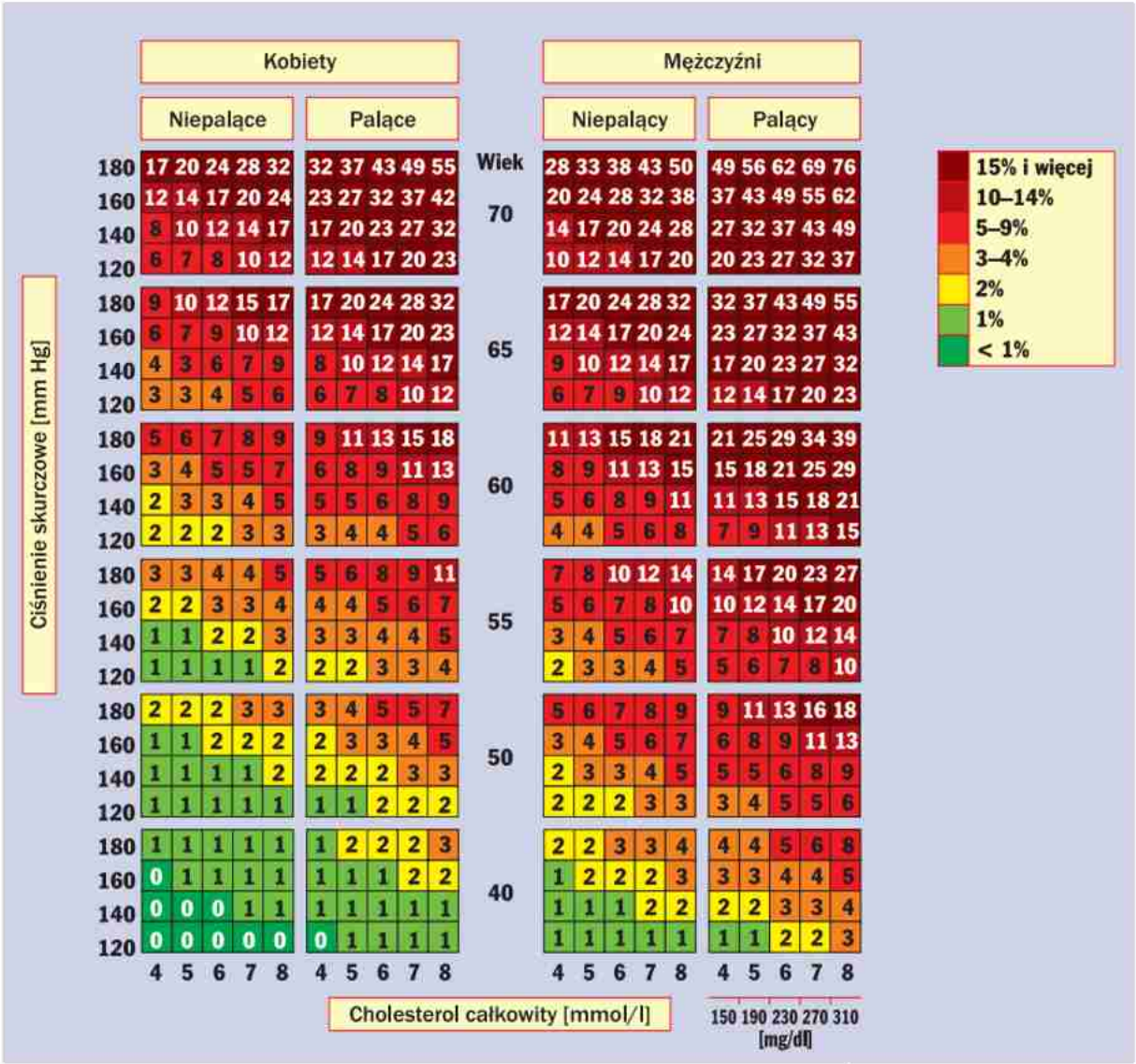
Grupa ryzyka	LDL-C	nie-HDL-C	Rodzaj terapii
			• atorwastatyna 10–20 mg/d • pitawastatyna 4 mg/d • simwastatyna 20–40 mg/d • prawastatyna 40 mg/d • lowastatyna 40 mg/d • fluwastatyna 80 mg/d • pitawastatyna 1–2 mg + ezetymib 10 mg/d • simwastatyna 10–20 mg/d + ezetymib 10 mg/d • prawastatyna 20 mg/d + ezetymib 10 mg/d • lowastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg/d • fluwastatyna 40 mg + ezetymib 10 mg/d • kwas bempediowy 180 mg/d + ezetymib 10 mg/d
Małe ryzyko	< 115 mg/dl (< 3 mmol/l)	-	Nisko intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C < 30): • pitawastatyna 1 mg/d • simwastatyna 10 mg/d • prawastatyna 10–20 mg/d • lowastatyna 10–20 mg/d • fluwastatyna 40 mg/d • ezetymib 10 mg/d • kwas bempediowy 180 mg/d

*Zalecana dawka to 300 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.

**W monoterapii lub w postaci preparatu złożonego.

9 Aneks 5. Skala Pol-SCORE

Poniżej przedstawiono Tablice SCORE skalibrowane dla polskiej populacji (Pol-SCORE 2015). Liczby w tabeli oznaczają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat. W analizach wykorzystano współczynniki umieralności pochodzące z populacji generalnej, obejmującej również chorych na cukrzycę i/lub pacjentów po incydentach sercowo-naczyniowych. W związku z tym, wskaźniki dla starszych podgrup wiekowych mogą być w niewielkim stopniu przeszacowane.



Źródło: Zdrojewski 2015

10 Aneks 6. Program lekowy

W poniższej tabeli przedstawiono projekt programu lekowego „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)" z uwzględnieniem wnioskowanych zmian.

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie: 1) dorosłym pacjentom z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: a) *alirokumabem*, b) *ewolokumabem*, c) *inklisiranem*, 2) dorosłym pacjentom z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: a) *lomitapidem*, 3) dorosłym pacjentom z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: a) *ewolokumabem*, 4) dorosłym pacjentom z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego: a) *alirokumabem*, b) *ewolokumabem*,	**1. Dawkowanie** **1.1. Alirokumab** 1) pacjenci pediatryczni a) masa ciała poniżej 50 kg 150 mg alirokumabu podawane co 4 tygodnie, a) masa ciała 50 kg lub więcej 150 mg alirokumabu podawane co 2 tygodnie lub 300 mg alirokumabu podawane co 4 tygodnie (miesięcznie), 2) pacjenci dorośli 150 mg alirokumabu podawane co 2 tygodnie lub 300 mg alirokumabu podawane co 4 tygodnie (miesięcznie).	**1. Badania przy kwalifikacji do leczenia** 1) badanie lipidogramu; 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT); 3) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 4) dodatkowo w przypadku terapii alirokumabem, ewolokumabem, inklisiranem: a) oznaczenie stężenia kreatyniny oraz badanie eGFR, b) oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej (CK); 5) dodatkowo w przypadku terapii lomitapidem:

c) *inklisiranem*, 5) pediatrycznym pacjentom z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: a) *ewolokumabem*, 6. pediatrycznym pacjentom z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną a. alirokumabem <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> **2. Kryteria kwalifikacji** Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.4. albo 1.2.5.) dla poszczególnych terapii. **2.1. Ogólne kryteria kwalifikacji** 1) wiek 18 lat i powyżej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.5.; 2) brak hiperlipidemii wtórnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.4.; 3) brak homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.5.;	**1.2. Ewolokumab** 1) heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej: a) 140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie, 2) bardzo wysokie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego: a) 140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie, 3) homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej: a) zalecana dawka początkowa to 420 mg raz w miesiącu. Po 12 tygodniach leczenia, częstość dawkowania może być stopniowo zwiększana do 420 mg raz na 2 tygodnie, jeśli nie została uzyskana odpowiedź istotna klinicznie. U pacjentów, u których wykonywana jest afereza, można rozpocząć leczenie dawką 420 mg podawaną raz na dwa tygodnie w taki sposób, aby schemat dawkowania dopasować do harmonogramu zabiegów aferezy. **1.3. Inklisiran** 284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym:	a) wynik badania genetycznego potwierdzającego występowanie HoFH w wywiadzie, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i fosfatazy alkalicznej (ALP), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej, d) oznaczenie stężenia albumin w surowicy krwi, e) oznaczanie aktywności transpeptydazy gamma - glutamylowej (GGTP), f) badania przesiewowe w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 6) dodatkowo w przypadku terapii ewolokumabem pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: a) wynik badania genetycznego potwierdzającego występowanie HoFH w wywiadzie. **2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**

4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią - dotyczy kobiet w wieku rozrodczym; 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. **2.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia** **2.2.1. dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem** 1) prawdopodobna lub pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > = 6 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network; 2) LDL-C > 70 mg/dl (1,8 mmol/l) w przypadku terapii alirokumabem albo LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) w przypadku terapii ewolokumabem lub inklisiranem, pomimo stosowania diety i: 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 lub	po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. Dawki pominięte: Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie krótszym niż 3 miesiące, należy podać inklisiran i kontynuować podawanie leku zgodnie z pierwotnym harmonogramem. Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie przekraczającym 3 miesiące, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania - inklisiran należy podać po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. **1.4. Lomitapid** 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. **2. Modyfikacja dawkowania** Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania	1) monitorowanie bezpieczeństwa leczenia - na każdej wizycie; 2) dodatkowo w przypadku terapii lomitapidem: a) stężenie cholesterolu i trójglicerydów przed każdym zwiększeniem dawki lub co miesiąc, wybierając częstszą z tych opcji, b) w pierwszym roku leczenia należy wykonywać badania czynności wątroby (przynajmniej oznaczenie AlAT i AspAT) przed każdym zwiększeniem dawki lub co miesiąc, wybierając częstszą z tych opcji, c) po pierwszym roku należy wykonywać badania czynności wątroby przynajmniej co 3 miesiące i przed każdym zwiększeniem dawki, d) badania przesiewowe w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby (co roku). **3. Monitorowanie skuteczności leczenia** 1) badanie lipidogramu.

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); albo 3) pacjenci, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni ewolokumabem zakwalifikowani do programu lekowego zgodnie z podpunktem 1.2.5. albo pacjenci, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni alirokumabem zgodnie z podpunktem 1.2.6. po osiągnięciu pełnoletniości, którzy podlegają przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych bez konieczności spełnienia kryteriów ogólnych kwalifikacji (1.1.). **2.2.2. dorosłych pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lomitapidem** 1) potwierdzona diagnoza homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH) na podstawie badania genetycznego; 2) brak innych postaci hipercholesterolemii; 3) spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia LDL aferezą, a w przypadku pacjentów już leczonych, spełnienie tych kryteriów w momencie rozpoczynania leczenia LDL aferezą; 4) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;	leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	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. W przypadku leczenia: a) *alirokumabem* lub *ewolokumabem* (dotyczy pacjentów dorosłych) - badanie lipidogramu wykonuje się po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy, b) *ewolokumabem* (dotyczy pacjentów pediatrycznych) - badanie lipidogramu wykonuje się po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 6 miesięcy, c) *inklisiranem* lub *lomitapidem* - badanie lipidogramu wykonuje się po 6 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy. **4. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każ-

5) kryteria kwalifikacji do leczenia LDL aferezą: LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i: 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 lub 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 lub 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). **2.2.3. dorosłych pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ewolokumabem** 1) potwierdzona diagnoza homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH) na podstawie badania genetycznego; 2) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:		dorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 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: a) zmiana stężenia LDL-C; b) zmiana stężenia TC; c) zmiana stężenia HDL; d) zmiana stężenia trójglicerydów; e) procentowy spadek liczby zabiegów LDL aferezy. 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

a) zoptymalizowanego leczenia hipolipemizującego zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące), lub 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); albo 3) pacjenci, z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni ewolokumabem zakwalifikowani do programu lekowego zgodnie z podpunktem 1.2.5. po osiągnięciu pełnoletności, którzy podlegają przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych bez konieczności spełnienia kryteriów ogólnych kwalifikacji (1.1.). **2.2.4. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem** 1) LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i: a) intensywnego leczenia statynami przez co najmniej 6 tygodni (w tym leczenia skojarzonego z ezetynibem) w maksymalnych tolerowanych dawkach, u pacjentów, u których		

nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C <70 mg/dl (1,8 mmol/l), lub 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). 2) ostry zespół wieńcowy, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym: a) wieńcowym: – z dodatkowo przebytym ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie lub – wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub – wiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego ostrego zespołu wieńcowego lub		

– po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej, b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: – choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: i. zdiagnozowana objawowa PAD (chromanie przestankowe) lub ii. wskaźnik kostka-ramię (ABI) <0,85 lub iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub iv. amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub – choroba tętnic mózgowych, tj.: i. przebyty udar mózgu niedokrwienny lub ii. przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowowych. **2.2.5. pediatrycznych pacjentów z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ewolokumabem** 1) wiek 10 – 18 lat;		

2) potwierdzona diagnoza hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali Dutch Lipid Clinic Network w przypadku heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) albo na podstawie badania genetycznego w przypadku homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH); 3) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i: a) zoptymalizowanego leczenia hipolipemizującego zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące), lub 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). **2.2.6. pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem** 1) wiek 8 - 18 lat; 2) potwierdzona diagnoza hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali Dutch Lipid Clinic Network w przypadku heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH); 3) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:		

a) zoptymalizowanego leczenia statynami zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące), lub 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). 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. **3. 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.		

Dla pacjentów zakwalifikowanych zgodnie z punktem 1.2.5. terapia może być kontynuowana po ukończeniu przez pacjenta 18 roku życia, pod warunkiem przeniesienia leczenia do ośrodka dla dorosłych zgodnie z ppkt. 1.2.1.3. albo 1.2.3.3. Dla pacjentów zakwalifikowanych zgodnie z punktem 1.2.6. terapia może być kontynuowana po ukończeniu przez pacjenta 18 roku życia, pod warunkiem przeniesienia leczenia do ośrodka dla dorosłych zgodnie z ppkt. 1.2.1.3. **4. Zamiana leków** W przypadku wystąpienia u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, objawów niepożądanych albo okoliczności wskazanych w pkt. 4.2., albo ze względu na bezpieczeństwo pacjenta dopuszcza się możliwość zamiany leków: a) alirokumab lub ewolokumab na inklisiran, lub b) inklisiran na alirokumab lub ewolokumab. Niedopuszczalna jest zamiana leków w obrębie tej samej grupy farmakoterapeutycznej, rozumiana jako zamiana leczenia alirokumabem na ewolokumab albo ewolokumabem na alirokumab. Powyższe nie dotyczy pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. **5. Kryteria wyłączenia z programu** 1) wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku; 2) brak skuteczności terapii:		

a) w przypadku leczenia alirokumabem lub ewolokumabem (dotyczy pacjentów dorosłych): rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach, a w przypadku leczenia inklisiranem: rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej: – w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z podpunktami 1.2.1. albo 1.2.3. albo 1.2.4. albo 1.2.5. albo 1.2.6., (z wyjątkiem zamiany leku opisanej w pkt. 3), – w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem zamiany leku opisanej w pkt. 3); b) w przypadku leczenia lomitapidem rozumiany jako: – 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) - dotyczy pacjentów, u których była stosowana LDL afereza w chwili włączenia do programu lekowego; c) w przypadku leczenia ewolokumabem (dotyczy pacjentów pediatrycznych): rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 5 %, po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej: – w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z podpunktem 1.2.5., – w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii;		

d) w przypadku leczenia alirokumabem (dotyczy pacjentów pediatrycznych): rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 5 %, po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej: – w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z podpunktem 1.2.6., – w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii; W przypadku pacjentów, u których przed ukończeniem 18 r.ż. nie przeprowadzono oceny skuteczności po pierwszych 3 miesiącach leczenia, ocena taka przeprowadzana jest w ośrodku dla dorosłych, a brak skuteczności leczenia rozumiany jest jako: redukcja stężenia LDL-C o < 30% po pierwszych 3 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), w stosunku do wartości wyjściowej określonej jak powyżej. 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 4) okres ciąży lub karmienia piersią; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;		

6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		

11 Aneks 7. Refundowane technologie opcjonalne

Tab. 39 Ewolokumab

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg	2 wstrzykiwacze	05909991224370	1198.0, Ewolokumab	1574,20	1700,14	1802,14	1802,14	B.101.	bezpłatny	0

Zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 zgodnie z załącznikiem B.101: Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)

Źródło: Obwieszczenie MZ

Spis rysunków

Rys. 1 Zapadalność na OZW i liczba zgonów w kolejnych latach na podstawie [NFZ Zawały] 27

Rys. 2 Algorytm intensywnego złożonego leczenia hipolipemizującego u pacjentów z OZW w grupie bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka 35

Rys. 3 Algorytm intensywnego złożonego leczenia hipolipemizującego u pacjentów w grupie ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego..... 36

Rys. 4 Algorytm leczenia hipolipemizującego u pacjentów z OZW z nietolerancją statyn.. 37

Rys. 5 Algorytm intensywnego złożonego leczenia hipolipemizującego u pacjentów z OZW leczonych optymalnie w okresie przedszpitalnym 38

Rys. 6 Populacje pacjentów, dostępne terapie i czynniki istotne w trakcie ich doboru.... 105

Spis tabel

Tab. 1 Strategia postępowania w zależności od stężenia cholesterolu LDL w surowicy oraz ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych nieleczonych hipolipemizująco 11

Tab. 2 Klasyfikacja dławicy piersiowej na podstawie jej nasilenia wg Canadian Cardiovascular Society (CCS) 21

Tab. 3 Ryzyko zgonu po wystąpieniu OZW według skali GRACE 23

Tab. 4 Liczba urodzeń w latach 2020-2024 według danych GUS [GUS Piramida wieku] 24

Tab. 5 Wskaźniki chorobowości i zapadalności dla HeFH 25

Tab. 6 Wskaźniki zapadalności i śmiertelności dla OZW według [NFZ Zawały] 26

Tab. 7 Śmiertelność w ciągu pierwszych pięciu lat po wystąpieniu OZW na podstawie [NFZ Zawały] 27

Tab. 8 Przykłady i dawkowanie preparatów z poszczególnych grup leków stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii 30

Tab. 9. Liczebność populacji 40

Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 41

Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. 42

Tab. 12. Działania niepożądane. 44

Tab. 13. Wnioskowany sposób finansowania. 45

Tab. 14. Wnioskowane wskazanie 46

Tab. 15. Wnioskowane ceny leku Praluent® — wariant bez RSS. 49

Tab. 16. Wnioskowane ceny leku Praluent® — wariant z RSS. 49

Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii preparatem Praluent®. 50

Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Praluent® we wnioskowanych wskazaniach. 59

Tab. 19. Charakterystyka wybranego komparatora. 76

Tab. 20. Status rejestracyjny wybranego komparatora. 77

Tab. 21. Działania niepożądane preparatu Repatha 79

Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. 82

Tab. 23. Kryteria diagnostyczne FH według Dutch Lipid Clinic Network. 85

Tab. 24. Rekomendowane kategorie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego zmodyfikowane i uzupełnione wg zaleceń ESC/EAS 2020 oraz wytycznych PTDL/PTL 2020. Poziom ryzyka określa występowanie przynajmniej jednego z czynników wymienionych w poszczególnych kategoriach. 87

Tab. 25. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - FH. 88

Tab. 26. Wytyczne IAS 2023 dotyczące leczenia dorosłych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 89

Tab. 27. Wytyczne IAS 2023 dotyczące leczenia dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 91
Tab. 28. Wytyczne ESC 2019 dotyczące leczenia pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. 92
Tab. 29. Stężenie cholesterolu o małej gęstości, powyżej którego zaleca się zastosowanie alirokumabu bądź ewolokumabu. 95
Tab. 30. Wytyczne AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018 dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ciężką pierwotną hipercholesterolemią (LDL-C ≥190 mg/dl [≥4,9 mmol/l]). 97
Tab. 31. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. 98
Tab. 32. Wytyczne ESC 2019 dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. 99
Tab. 33. Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania długoterminowego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. 100
Tab. 34. Wytyczne AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018 dotyczące leczenia hipolipemizującego we wtórnej prewencji ASCVD. 106
Tab. 35. Proponowana terapia hipolipemizująca u chorych ekstremalnego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. 107
Tab. 36. Rekomendowane stężenia cholesterolu LDL jako cele leczenia hipolipemizującego według wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021... 108
Tab. 37. Podsumowanie rekomendacji dotyczących zasad leczenia hipolipemizującego. . 109
Tab. 38. Rekomendacje dotyczące intensywności leczenia hipolipemizującego z uwzględnieniem terapii skojarzonej w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego. 110
Tab. 39 Ewolokumab 129

Bibliografia

ACC 2022 Writing Committee; Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC Jr, Waring AA, Wilkins JT. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2022 Oct 4;80(14):1366-1418. doi: 10.1016/j.jacc.2022.07.006. Epub 2022 Aug 25. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2023 Jan 3;81(1):104. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.016. PMID: 36031461.

AHA 2024 American Heart Association editorial Staff, What is Familial Hypercholesterolemia?
https://www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/genetic-conditions/familial-hypercholesterolemia-fh, data ostatniego dostępu: 16.05.2024 r.

AHA/ACC/ AACVPR/ AAPA/ABC/ ACPM/ADA/ AGS/APhA/ ASPC/NLA/ PCNA 2018 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 25;73(24):3168-3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002. Epub 2018 Nov 10. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 25;73(24):3234-3237. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.012. PMID: 30423391.

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016

Austin 2004 Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. American journal of epidemiology. 2004;160:407-420.

Benn 2016 Benn M, Watts GF, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. Eur Heart J. 2016 May 1;37(17):1384-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehw028. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26908947.

Budaj 2023 Budaj A., Bronisław Bednarz B., Leśniak W. Ostre zespoły wieńcowe 10.08.2023
https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.5.2., data ostatniego dostępu: 23.08.2024 r.

BIA Praluent 2024 Kamińska E, Kowalczuk K, Jakubczyk M, Niewada M. Praluent® (alirokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną
Analiza wpływu na budżet

Brunham 2021 Brunham LR, Hegele RA, What Is the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia?, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2021;41(10)
https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316862

Dobrowolski 2023 Dobrowolski P, Prejbisz A, Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Szostak W, Leśniak W, Hipercholesterolemia 10.08.2023

ESC/EAS 2019 Mach François, Baigent Colin, Catapano Alberico L., Koskinas Konstantinos C. i in., 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), European heart journal, 41 (1): 111-188, 2020.

10.1093/eurheartj/ehz455

ESC 2023 Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowychOpracowane przez Grupę Roboczą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) ds. postępowania w ostrych zespołach wieńcowych
https://ptkardio.pl/wytyczne/52-wytyczne_esc_2023_dotyczace_postepowania_w_ostrych_zespolach_wiencowych, data ostatniego dostępu: 19.05.2025 r.

Fouchier 2014 Fouchier SW, Dallinga-Thie GM, Meijers JC, Zelcer N, Kastelein JJ, Defesche JC, Hovingh GK. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. Circ Res. 2014 Aug 29;115(6):552-5.

GUS Piramida wieku Piramida wieku ludności Polski od 1970 roku (wraz z prognozą). Dostęp online: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-piramida/. Data ostatniego dostępu: 21.05.2025 r.

HAS 2019 PRALUENT (alirocumab)
CARDIOLOGIE - Nouvelle indication
OPINIONS ON DRUGS - Posted on Aug 01 2019
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3081881/en/praluent-alirocumab, Data ostatniego dostępu: 24.06.2024 r.

HAS 2022 PRALUENT (alirocumab)
OPINIONS ON DRUGS - Posted on Apr 19 2022
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3313574/en/praluent-alirocumab, Data ostatniego dostępu: 24.06.2024

HAS 2024 PRALUENT (alirocumab) - Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants et adolescents à partir de 8 ans
OPINIONS ON DRUGS - Posted on Jun 18 2024
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3521987/en/praluent-alirocumab-hypercholesterolemie-familiale-heterozygote-chez-les-enfants-et-adolescents-a-partir-de-8-ans, Data ostatniego dostępu: 24.06.2024 r.

IAS 2023 Watts, G.F., Gidding, S.S., Hegele, R.A. et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Cardiol 20, 845–869 (2023). https://doi.org/10.1038/s41569-023-00892-0

Ludwikowska 2023 K. Ludwikowska, M. Wiercińska, Hipercholesterolemia rodzinna - przyczyny, objawy, leczenie.
https://www.mp.pl/pacjent/cholesterol/hipercholesterolemia/140975,hipercholesterolemia-rodzinna, Data ostatniego dostępu: 21.08.2024 r.

Luirink 2019 Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, Kastelein JJP, Hutten BA. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1547-1556. doi: 10.1056/NEJMoa1816454. PMID: 31618540.

Marco-Benedí 2022 Marco-Benedí, V., Bea A.M., Cenarro A, Jarauta E, Laclaustra M, Civeira F. Current causes of death in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis, Volume 355, 104

Myśliwiec 2014 Myśliwiec M, Walczak M, Małecka-Tendera E, Dobrzańska A, Cybulska B, Filipiak K, Mazur A, Jarosz-Chobot P, Szadkowska A, Rynkiewicz A, Chybicka A, Socha P, Brandt A, Bautembach-Minkowska J, Zdrojewski T, Limon J, Gidding SS, Banach M. Management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum. J Clin Lipidol. 2014 Mar-Apr;8(2):173-80.

Myśliwiec 2024 Myśliwiec, M., Bandura, M., Wołoszyn-Durkiewicz, A., Hennig, M., Walczak, M., Peregut-Pogorzelski, J., Sykut-Cegielska, J., Miszczak-Knecht, M., Chlebus, K.,

Wasąg, B., Zmysłowska, A., and Banach, M. (2024). 2024 Polish recommendations for the management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Archives of Medical Science, 20(6), pp.1741-1753. https://doi.org/10.5114/aoms/196329

NFZ Zawały Śmiertelność zawału serca i ostrych zespołów wieńcowych. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zawal-smiertelnosc, data ostatniego dostępu: 27.05.2025 r.

NCPE https://www.ncpe.ie/alirocumab-praluent/, data ostatniego dostępu: 16.05.2024 r.

NICE 2019 Familial hypercholesterolaemia: identification and management
Clinical guideline. Reference number:CG71, Published: 27 August 2008, Last updated: 04 October 2019

NICE 2023 Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE guideline, Reference number:NG238, Published: 14 December 2023

Niewiński 2023 Niewiński P., Pasierski T., Banasiak W., Leśniak W., Referowska M. Typowy przewlekły zespół wieńcowy, Interna - mały podręcznik, 10.08.2023 Podręcznik Interna - Medycyna Praktyczna: Typowy przewlekły zespół wieńcowy (mp.pl), data ostatniego dostępu: 16.05.2024 r.

Nordestgaard 2013 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013 Dec;34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/eht273. Epub 2013 Aug 15. Erratum in: Eur Heart J. 2020 Dec 14;41(47):4517. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa166. PMID: 23956253; PMCID: PMC3844152.

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. Program lekowy B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)".

O'Riordan 2023 O'Riordan M. Mortality Risk Varies Among Patients With Very High LDL Levels. https://www.tctmd.com/news/mortality-risk-varies-among-patients-very-high-ldl-levels, data ostatniego dostępu: 27.05.2025 r.

Patel 2023 Patel S.K.; Surowiec S.M. Intermittent Claudication. StatPearls [Internet], https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430778/, data ostatniego dostępu: 21.08.2024 r.

PBAC 2019 MARCH 2019 PBAC MEETING - POSITIVE RECOMMENDATIONS
https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes, data ostatniego dostępu: 16.05.2024 r.
https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-03/positive-recommendations-03-2019.pdf

PBAC 2020 MARCH 2020 PBAC MEETING - POSITIVE RECOMMENDATIONS
https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-03/positive-recommendations-03-2020.pdf, data ostatniego dostępu: 16.05.2024 r.

PTK 2023 Mitkowski Przemysław, Witkowski Adam, Stępińska Janina, Banach Maciej i in., Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące celów terapeutycznych w zakresie stężeń cholesterolu frakcji LDL w prewencji wtórnej zawałów serca, Polish Heart Journal (Kardiologia Polska), 81 (I): 47-52, 2023.▫10.33963/v.kp.96987

PTL/KLRWP/ PTK/PTDL/ PTD/PTNT 2021 Banach, M., Burchardt, P., Chlebus, K., Dobrowolski, P., Dudek, D., Dyrbuś, K., Gąsior, M., Jankowski, P., Jóźwiak, J., Kłosiewicz-Latoszek, L., Kowalska, I., Małecki, M., Prejbisz, A., Rakowski, M., Rysz, J., Solnica, B., Sitkiewicz, D., Sygitowicz, G., Sypniewska, G., Tomasik, T., Windak, A., Zozulińska-Ziółkiewicz, D., and Cybulska, B. (2021). WYTYCZNE PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT DIAGNOSTYKI I LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH W POLSCE 2021. Lekarz POZ Suplement.

Rozporządzenie MZ 2023 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Sharifi 2016 Sharifi M, Walus-Miarka M, Idzior-Waluś B, Malecki MT, Sanak M, Whittall R, Li KW, Futema M, Humphries SE. The genetic spectrum of familial hypercholesterolemia in south-eastern Poland. Metabolism. 2016 Mar;65(3):48-53.

Tada 2022 Hayato Tada, Nobuko Kojima, Kan Yamagami, Akihiro Nomura, Atsushi Nohara, Soichiro Usui, Kenji Sakata, Masayuki Takamura, Masa-aki Kawashiri,
Early diagnosis and treatments in childhood are associated with better prognosis in patients with familial hypercholesterolemia, American Journal of Preventive Cardiology, Vol. 12, 2022,

Vaezi 2022 Vaezi Z.; Amini A. Familial Hypercholesterolemia. StatPearls [Internet],
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556009/, ostatni dostęp: 09.08.2024

Vallejo-Vaz 2018 Vallejo-Vaz AJ, Ray KK. Epidemiology of familial hypercholesterolaemia: Community and clinical. Atherosclerosis. 2018 Oct;277:289-297. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.855. PMID: 30270061.

Wiercińska 2023 Wiercińska M, Cholesterol LDL – normy, 07.03.2023
https://www.mp.pl/pacjent/cholesterol/hipercholesterolemia/318403,cholesterol-ldl-normy, data ostatniego dostępu: 16.05.2024 r.

Yelnik 2021 Yelnik CM, Bruckert É. Hypercholestérolémie, du dépistage au traitement : quelle prise en charge, pour qui et pour quel bénéfice [Hypercholesterolemia, from screening to treatment: Who, why and how to manage]. Rev Med Interne. 2021 Oct;42(10):707-713. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.11.007. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33308860.

Zorginstituut Nederland, 2016 GVS-advies alirocumab (Praluent®) bij primaire hypercholesterolemie
https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/03/30/gvs-advies-alirocumab-praluent-bij-primaire-hypercholesterolemie

Zorginstituut Nederland, 2023 GVS-advies uitbreiding bijlage 2-voorwaarden voor evolocumab (Repatha®) en alirocumab (Praluent®) bij te hoog cholesterol
https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/04/17/pakket advies-evolocumab-repatha-en-alirocumab-praluent-bij-hypercholesterolemie

Zdrojewski 2015 Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P i wsp. Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. Kardiol Pol 2015; 73: 958-961.