



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.423.1.22.2025

Data ukończenia: 9 lipca 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Amgen Sp. z o.o., Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

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

ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
EWO	ewolokumab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HDL-C	cholesterol frakcji o wysokiej gęstości (ang. <i>High-density lipoprotein cholesterol</i>)
HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Heterozygous familial hypercholesterolaemia</i>)
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HoFH	homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Homozygous familial hypercholesterolaemia</i>)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii Medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
HTG	hipertrójglicerydemia
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
INC	inklisiran
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Medycznej (de. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
IS	Udar niedokrwienny (ang. <i>ischemic stroke</i>)
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
JGP	jednorodne grupy pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KOS-zawał	Programu kompleksowej opieki nad pacjentem po zawale serca
LDL	lipoproteina o niskiej gęstości (ang. <i>Low-density lipoprotein</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>)
LDLR	receptor dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>Low density lipoprotein receptor</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LLT	terapia hipolipemizująca (ang. <i>lipid-lowering therapy</i>)
LY	lata życia (life years)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>)
MALE	poważne zdarzenia dotyczące kończyn (ang. <i>major adverse limb events</i>)
MD	różnica średnich (mean difference)
mg	miligram
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>Myocardial infarction</i>)
ml/mL	mililitr
MTD	maksymalna tolerowana dawka
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Krajowy Instytut Doskonałości w Zakresie Ochrony Zdrowia i Opieki (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OLE	faza przedłużona do badania (ang. <i>open label extension</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OZW	ostry zespół wieńcowy (OZW, ang. <i>Acute coronary syndromes</i>)
p	prawdopodobieństwo
PAD	choroba tętnic obwodowych (ang. <i>peripheral arterial disease</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>Percutaneous coronary intervention</i>)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCSK9	konwertaza proproteinowa subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. <i>Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PLB	placebo
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTAC	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
Q2W	co 2 tygodnie
Q4W	co 4 tygodnie
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QOL	jakość życia (ang. <i>Quality of life</i>)
r.ż.	rok życia
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RWD	dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i>)
SCORE	System metodycznej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Leków (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SoC	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
SPECT	tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. <i>Single-photon emission computed tomography</i>)
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment related adverse events</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIA	Przemijający napad niedokrwienia mózgu (ang. <i>Transient ischemic attack</i>)
tyg.	tygodnie
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
vs	<i>versus</i>
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów.....	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie.....	10
2.2. Kompletność dokumentacji.....	10
3. Problem decyzyjny.....	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii.....	15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	18
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	18
3.2. Problem zdrowotny	19
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.3.1. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne.....	27
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	27
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	38
3.5. Refundowane technologie medyczne.....	48
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	50
4. Ocena analizy klinicznej.....	53
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	53
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	53
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	55
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	56
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	57
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	65
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	68
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	68
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	68
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności.....	68
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	85
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	93
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	93

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	93
4.3.	Komentarz Agencji	96
5.	Ocena analizy ekonomicznej	99
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	99
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	99
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	100
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	103
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	103
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	104
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	104
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	106
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	106
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	109
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	110
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	110
5.4.	Komentarz Agencji	111
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	112
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	112
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	112
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	113
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	115
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	117
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	118
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	119
6.4.	Komentarz Agencji	121
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	123
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	131
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	138
10.	Kluczowe informacje i wnioski	139
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	150
12.	Źródła	151
13.	Załączniki	157

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.03.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.4039.2024.13.SGÓ
PLR.4500.4040.2024.14.SGÓ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Praluent (alirokumab), Roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 wstrzykiwacz, kod GTIN: 05909991441166,
Praluent (alirokumab), Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod GTIN: 05909991236618,
- Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wnioskodawca
Sanofi Sp. z o.o.
01-211 Warszawa,
ul. Marcina Kasprzaka 6

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.03.2025 r., znak PLR.4500.4039.2024.13.SGÓ i PLR.4500.4040.2024.14.SGÓ (data wpływu do AOTMiT 18.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

1. Praluent (alirokumab), Roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 wstrzykiwacz, kod GTIN: 05909991441166,
2. Praluent (alirokumab), Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod GTIN: 05909991236618,

w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.04.2025 r., znak OT.423.1.22.2025.2.MS. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.06.2025 r. pismem z dnia 05.06.2025 r.

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

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- 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, Healthquest, Warszawa 2025
- 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 kliniczna, Healthquest, Warszawa 2025
- 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 ekonomiczna, Healthquest, Warszawa 2025
- 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, Healthquest, Warszawa 2025
- 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. Uzupełnienie wymagań minimalnych, Healthquest, Warszawa 2025

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Praluent (alirokumab), roztwór do wstrzykiwań: – 300 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN: 05909991441166, – 150 mg, 2 wstrzykiwacze 1 ml, GTIN: 05909991236618.
Kod ATC	C10AX13 grupa farmakoterapeutyczna: środki modyfikujące stężenie lipidów, inne środki modyfikujące stężenie lipidów
Substancja czynna	alirokumab
Droga podania	podanie podskórne (wstrzyknięcie)
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. <i>proprotein convertase subtilisin kexin type 9</i>, 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 reszkowe VLDL i lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL). W konsekwencji leczenie alirokumabem może prowadzić do zmniejszenia stężenia tych reszkowych lipoprotein, co wykazano na podstawie zmniejszania przez alirokumab stężenia apolipoproteiny B (Apo B), cholesterolu frakcji lipoprotein nie-dużej gęstości (nie-HDL-C) i triglicerydów (TG). Alirokumab prowadzi również do zmniejszenia stężenia lipoproteiny (a) [Lp(a)], która jest formą LDL związaną z apolipoproteina (a). Wykazano jednak, że receptory LDLR wykazują małe powinowactwo do Lp(a), w związku z czym dokładny mechanizm zmniejszania stężenia Lp(a) przez alirokumab nie został w pełni wyjaśniony
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie pacjentów, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (IDC-10: E78.01, I21, I22, I24)” z grupy: – dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, – dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, – pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Wnioskowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1., 1.2.4., 1.2.6.). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji - wiek 18 lat i powyżej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.5.; - brak hiperlipidemii wtórnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.4.; - 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.; - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią – dotyczy kobiet w wieku rozrodczym; - brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; - nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji 1.2.1. dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem - prawdopodobna lub pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. $> = 6$ punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network; - 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: - 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 - 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 - 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.). 1.2.4. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem - LDL-C > 70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i: - 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), - albo - 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). - ostry zespół wieńcowy, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym: - wieńcowym: - z dodatkowo przeżytym ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie - albo - wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach - albo - wiekem poniżej 50 lat w chwili pierwszego ostrego zespołu wieńcowego, - albo - po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej, - z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: - choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: i. diagnozowana objawowa PAD (chromanie przestankowe) - albo
--	--

	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 dogłowych. 1.2.6. 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.
Dawkowanie	Zgodnie z ChPL
Czas trwania leczenia	1. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 4.
Zamiana leków w ramach programu lekowego	2. Zamiana leków W przypadku wystąpienia u pacjentów, 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.
Kryteria wyłączenia z programu lekowego	3. 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., (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) (...) d) w przypadku leczenia alirokumabem (dotyczy pacjentów pediatrycznych): rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 5 %, po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po

	każdyh 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 każdym 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.
--	--

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

*zgodnie z zapisami programu lekowego.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 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. Wyniki badań dotyczące wpływu na LDL-C, zdarzenia sercowo-naczyniowe i informacje o populacjach badanych, patrz punkt 5.1.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs)

Źródło: ChPL Praluent

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Alirokumab (produkt leczniczy Praluent) był przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. (we wskazaniu hipercholesterolemia rodzinna) oraz w 2020 r. (we wskazaniu Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	Zlecenie nr 148/2017
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 r.	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 aliokumabem (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: 1) Nieprawidłowy jest tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej aliokumabem (ICD-10 E78.01)”, gdyż aliokumab nie jest jedynym inhibitorem PCSK9. Wskazany kod rozliczania świadczenia nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. 2) Głównym kryterium zakończenia udziału w programie jest [REDACTED] 3) 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 aliokumabu 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 mała prawdopodobnej redukcji dawki w tej grupie, takiej ewentualności nie można całkowicie wykluczyć. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Hipercholesterolemia rodzinna jest to genetycznie uwarunkowany wzrost LDL cholesterolu (LDL-C), który sprzyja rozwojowi miażdżycy. W postaci heterozygotycznej połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna, stężenie LDL-C 2-krotnie przekracza normę (190-350 mg/dl), skutkując miażdżycą, pojawiającą się u mężczyzn w 4 lub 5 dekadzie życia, a u kobiet 10 lat później. Hipercholesterolemia rodzinna może być też skutkiem mutacji apolipoproteiny B100 (liganda dla receptora LDL w cząsteczce LDL). Mutacja ta powoduje zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL do prawidłowego receptora LDL. Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej wynosi 1/500, natomiast rodzinnego defektu apolipoproteiny B100 – 1/700-1000. Szacuje się, że w Polsce hipercholesterolemia heterozygotyczna może dotyczyć ponad 80 tys. osób. Aliokumab jest przeciwciałem unieczynnającym enzym, zwany PCSK9 (unieczynnia receptor LDL w wątrobie), czego skutkiem jest zwiększenie liczby receptorów dla LDL, które umożliwiają wychwytywanie krążących LDL, czego skutkiem jest zmniejszenie ich stężenia we krwi. Program dotyczy stosowania aliokumabu (ALI) u chorych [REDACTED] Skuteczność wnioskowanej terapii oceniono w badaniach ODYSSEY HIGH FH, dla populacji pacjentów leczonych farmakologicznie oraz ODYSSEY ESCAPE u pacjentów stosujących LDL-aferezę. Aliokumab 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.

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku są reakcje w miejscu 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. 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). Aby osiągnąć cenę progową konieczne jest obniżenie ceny o [] w przypadku prewencji wtórnej. <u>Główne argumenty decyzji</u> 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.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 9/2018 z dnia 17 stycznia 2018 r.	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 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 LDL-aferezą, 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.
Zlecenie nr 69/2020	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2020 z dnia 27 lipca 2020 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumabum), 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 Przejrzystości uważa za zasadne stworzenie [] Rada stoi na stanowisku, iż alirokumab i ewolokumab powinny być finansowane w ramach jednego programu lekowego i jednej grupy limitowej. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	Choroby serca i naczyń są najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce. Miażdżycę odpowiada za ponad 50% zgonów wśród chorób sercowo-naczyniowych. Duże stężenie cholesterolu LDL jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka miażdżycy i jej powikłań, tj. zawału mięśnia serca i udaru niedokrwiennego mózgu. Obniżenie stężenia cholesterolu LDL skutecznie obniża to ryzyko. U większości chorych można to osiągnąć przez stosowanie statyn i ezetymibu lecz u niewielkiej liczby chorych dla osiągnięcia tego celu konieczne jest zastosowanie inhibitorów PCSK9, do których należą wnioskowany alirokumab i wcześniej pozytywnie opiniowany w tym wskazaniu przez Radę ewolokumab. 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 leczzonej 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 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. Wytoczne 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. Wytoczne ESC wspominają o uwarunkowaniach ekonomicznych stosowania tej terapii w różnych krajach Europy. Terapia [REDAKTOWANE] Z krajowych rejestrów wynika, że potencjalna liczba chorych leczonych w programie [REDAKTOWANE] <u>Główne argumenty decyzji</u> • Skuteczność kliniczna w grupie chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, • Zadawalająca, [REDAKTOWANE], efektywność kosztowa, • Wcześniejsza pozytywna opinia Rady w tym wskazaniu dla ewolokumabu.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 46/2020 z dnia 7 sierpnia 2020 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu, który zwiększy prawdopodobieństwo uzyskania efektywności-kosztowej alirokumabu. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> 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 ezetymibem) przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo oparte o randomizowane badanie ODYSSEY OUTCOMES. Wyniki badania wskazują na skuteczność alirokumabu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, którym było występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz drugorzędowych punktów końcowych (jakiegokolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwinną serca, poważne zdarzenia niedokrwienne serca, jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienno niezakończony zgonem, wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. 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. Wyniki analizy kosztów-żyteczności dla porównania wnioskowanej technologii z placebo wskazują, że wnioskowany lek [REDAKTOWANE]. Niemniej w celu zwiększenia prawdopodobieństwa opłacalności propozycję RSS należałoby pogłębić. Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, kształtujące się na poziomie [REDAKTOWANE]. Należy jednak zaznaczyć, że analiza wpływu na budżet charakteryzuje się znaczącymi ograniczeniami, które wpływają na jej wiarygodności sugerują, że rzeczywiste wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe. Zasadne jest zatem pogłębienie RSS, który w pełni zabezpieczy budżet płatnika publicznego przed nadmiernym obciążeniem.

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	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.

Ponadto, produkt leczniczy Praluent był w 2020 r. przedmiotem oceny Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, we wskazaniu miażdżycowa wielopoziomowa (ICD-10: I70) – zlecenie nr 41/2020 (negatywna Opinia Rady Przejrzystości, negatywna Opinia Prezesa).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (1181.0, Alirocumab)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

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

- dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:
 - zmiana diagnozy rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii z „potwierdzonej” (tj. > 8 punktów w skali DLCN (ang. Dutch Lipid Clinic Network)) na „prawdopodobną lub pewną” (tj. ≥6 punktów w skali DLCN) – proponowana zmiana dla wszystkich leków dostępnych dla tej grupy pacjentów tj. alirokumabu, ewolokumabu oraz inkalisiranu;
 - obniżenie progu LDL-C z >100 mg/dl do >70 mg/dl – proponowana zmiana wyłącznie dla alirokumabu (poziom LDL-C >100 mg/dl dla ewolokumabu i inkalisiranu);
- dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego:
 - skrócenie czasu leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach do „co najmniej 6 tygodni (w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem)” z „co najmniej 3 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc”;
 - zmiana rodzaju oraz czasu od wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego:
 - z: przebytego zawału serca, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowego zdarzenia sercowo-naczyniowego w postaci m.in. zawału serca,
 - na: ostry zespół wieńcowy, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowy jedno zdarzenie sercowo-naczyniowe w postaci m.in. ostrego zespołu wieńcowego;
 - zmiana jednego z kryteriów określającego chorobę tętnic obwodowych (podział na 2 odrębne kryteria) – „chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85” na „zdiagnozowana objawowa PAD (chromanie przestankowe)” lub „wskaźnik kostka-ramię (ABI) <0,85”.

Wnioskowane jest ponadto dobudowanie populacji pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią: w wieku 8-18 lat, z potwierdzoną diagnozą hipercholesterolemii rodzinnej wg DLCN

(w przypadku HeFH) oraz z LDL-C > 100 mg/dl pomimo zoptymalizowanego leczenia statynami (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące) lub pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn.

Przedłożone analizy Wnioskodawcy są zgodne z wnioskowanym wskazaniem.

Warunki objęcia refundacją

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Praluent we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (IDC-10: E78. 01, I21, I22, I24)”, co wskazuje na kontynuację finansowania w ramach ww. programu lekowego przy jednoczesnym rozszerzeniu populacji objętej refundacją (w przypadku grup: dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego). Dodatkowo, wnioskowane jest objęcie finansowaniem grupy pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią (dotychczas brak refundacji w tym wskazaniu dla alirokumabu).

Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie, zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Zgodnie z założeniami Wnioskodawcy, lek będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej (1181.0, Alirocumab).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: E78.0 – Hipercholesterolemia

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.

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 $\geq 3,0$ 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. [Yelnik 2021, Dobrowolski 2023]

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; jednogenowa, dziedziczona w sposób dominujący dyslipidemia. Podwyższone poziomy LDL-C obserwuje się od urodzenia. Stopniowo dochodzi do rozwoju zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych i obwodowych. Nieleczona HeFH prowadzi

do przedwczesnej śmierci sercowo-naczyniowej. 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. Intensywne obniżenie LDL-C za pomocą farmakoterapii oraz zmiana stylu życia mogą znacząco poprawić rokowanie. Wczesne wykrycie i wdrożenie leczenia już w dzieciństwie może zapobiec progresji miażdżycy. Istotne znaczenie dla poprawy wyników leczenia są rodzinne badania przesiewowe tj. rozpoznanie i leczenie innych członków rodziny pacjentów z HeFH;

- 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 wczesnie 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]

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

- udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych choroba układu sercowo-naczyniowego (CVD, ang. *cardiovascular disease*);
- cukrzyca typu 2 (T2DM, ang. *type 2 diabetes mellitus*) z uszkodzeniem narządowym¹ lub innymi dużymi czynnikami ryzyka^{2,3};
- cukrzyca typu 1 (T1DM, ang. *type 1 diabetes mellitus*) o wczesnym początku trwająca >20 lat;
- przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m²;
- hipercholesterolemia rodzinna (FH, ang. *familial hypercholesterolemia*) z CVD lub innym dużym czynnikiem ryzyka³;
- ryzyko ≥10% i ≤20% wg skali Pol-SCORE.

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

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

ICD-10: I20-I25 – Choroba niedokrwienna serca

I21.0-I21.9 – Ostry zawał serca

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

Podział choroby wieńcowej:

- stabilne zespoły wieńcowe (choroba wieńcowa przewlekła):
 - ✓ dławica piersiowa stabil
 - ✓ na,
 - ✓ dławica mikronaczyniowa,
 - ✓ dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi,
 - ✓ dławica naczynioskurczowa;

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

²innymi oznacza co najmniej 2 lub więcej;

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

- ostre zespoły wieńcowe:
 - ✓ na podstawie wyjściowego elektrokardiogramu wyróżnia się ostre zespoły wieńcowe:
 - bez uniesienia odcinka ST,
 - z uniesieniem odcinka ST,
 - ✓ na podstawie obrazu klinicznego, wskaźników biochemicznych uszkodzenia mięśnia sercowego i elektrokardiogramu wyróżnia się wśród ostrych zespołów wieńcowych:
 - niestabilną dławicę piersiową,
 - zawał serca bez uniesienia odcinka ST,
 - zawał serca z uniesieniem odcinka ST,
 - zawał serca nieokreślony,
 - nagły zgon sercowy.

Źródło: Analiza Weryfikacyjna nr OT.4331.57.2019

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

Źródło: Wytyczne ESC 2023

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

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

Źródło: Thygesen 2018

Rokowanie

Hipercholesterolemia prowadzi do przedwczesnego rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji wystąpienia zawału serca i/lub udaru niedokrwienego mózgu. Pacjenci z FH, którzy nie są leczeni, zwykle rozwijają chorobę wieńcową przed 55 r.ż. w przypadku mężczyzn i przed 60 r.ż. w przypadku kobiet.

Źródło: Analiza Weryfikacyjna nr OT.423.1.39.2023

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

Źródło: Stanowisko ekspertów PTK 2023

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

Stężenie LDL-C jest podstawowym lipidowym parametrem określającym ryzyko sercowo-naczyniowe i określa cele leczenia hipolipemizującego. W prewencji wtórnej pacjentów u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka

sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) i o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej.

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

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

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

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

3.3.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi od Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie kardiologii – prof. Waldemara Banasiaka⁴, Konsultanta Wojewódzkiego (KW) w dziedzinie farmakologii klinicznej – prof. Grzegorza Grześk oraz prof. Piotra Jankowskiego.

Przedstawione oszacowania liczebności populacji docelowej w opinii Ekspertów różnią się. Dla POPULACJI 1 (dorośli z HeFH) obecna liczba chorych w Polsce szacowana jest na **2,6 – ponad 100 tys.** a liczba pacjentów, u których aliokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby od **320 nowych pacjentów rocznie do 3 600**. Dla POPULACJI 2 (populacja pediatryczna z HeFH) obecna liczba chorych w Polsce szacowana jest na **15,2 – 17,8 tys.**, a liczba pacjentów, u których aliokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby **4 - 300**. Dla POPULACJI 3 (Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) obecna liczba chorych w Polsce szacowana jest na **27,9 – 95 tys.** a liczba pacjentów, u których aliokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby od **1 900 nowych pacjentów rocznie do 54,5 tys.**

Szczegółowe informacje, przedstawiono w poniższej tabeli.

⁴ Opinia ekspercka została przygotowana we współpracy z innym Ekspertem – prof. Karolem Kamińskim, Przewodniczącym Sekcji Prewencji i Epidemiologii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Tabela 5. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Populacja docelowa		Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi / Komentarz Eksperta
(POPULACJA 1) Dorośli z prawdopodobną lub pewną diagnozą HeFH	Dorośli z prawdopodobną lub pewną diagnozą HeFH, tj. ≥ 6 punktów w skali DLCN i LDL-C > 70 mg/dl pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez 3 mies., w tym leczenia skojarzonego przez min. 1 mies.) w maks. tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	Ponad 100 tys.	-	-	Częstość 6 lub więcej punktów DLCN ma ok 3,6% badanej populacji pacjentów z hipercholesterolemią, co daje ok 4-5x większą liczbę niż szacowana faktyczna częstość heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii (FH) (szacowana częstość FH w populacji ogólnej 1 na 250 osób, częstość hipercholesterolemii w populacji ok 50%, czyli częstość FH w populacji hipercholesterolemii to ok 1 na 125 osób). Wg tej samej pracy oszacowano liczbę pacjentów w Polsce z DLCN od 6 na 136000. W tej samej pracy częstość LDL<100 wynosi w populacji DLCN 6+ (wnioskowanej) 14%, nie raportowano stężeń poniżej 70mg/dL, 32,8% populacji było na wysokiej dawce statyny. Wyniki te sugerują, że potencjalna populacja osób, które byłyby kandydatami do tego wskazania przekraczałaby 100 tysięcy. Chlebus et al. Kardiologia Polska 2018
		prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	ok. 12 tys.	1200 - 1400	ok. 30%	Szacunki własne
		Prof. Piotr Jankowski	1930	635 (szacunek bardzo optymistyczny)	320 nowych pacjentów rocznie (szacunek bardzo optymistyczny)	Pająk A i wsp. Arch Med Sci 2016; 12: 687. Lewek J i wsp. Int J Cardiol 2025; 419: 132667 z uwzględnieniem szacunku własnego $152\ 000 \times 0,1 \times 0,127 = 1\ 930$ $5\ 000 \times 0,127 = 635$
	Dorośli z prawdopodobną lub pewną diagnozą HeFH, tj. ≥ 6 punktów w skali DLCN i LDL-C > 70 mg/dl pomimo stosowania diety i całkowitą nietolerancją statyn*	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	-	-	-	
		prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	2500 - 5000	50 - 70	100%	Szacunki własne

Populacja docelowa		Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi / Komentarz Eksperta
		farmakologii klinicznej)				
		Prof. Piotr Jankowski	692	228 (szacunek bardzo optymistyczny)	114 nowych pacjentów rocznie (szacunek bardzo optymistyczny)	Pająk A i wsp. Arch Med Sci 2016; 12: 687. Lewek J i wsp. Int J Cardiol 2025; 419: 132667 Bytycki I i wsp. Eur Heart J 2022; 43: 3213-3223 z uwzględnieniem szacunku własnego $152\ 000 \times 0,1 \times 0,5 \times 0,091 = 692$
(POPULACJA 2) Dzieci od 8 do 18 r.ż. z HeFH	Dzieci od 8 do 18 r.ż. z potwierdzoną diagnozą HeFH na podstawie wyniku skali DLCN, z LDL-C > 100 mg/dl pomimo stosowania diety i zoptymalizowanego leczenia statynami zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 mies.)	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	-	-	-	
		prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	ok. 15 tys.	1400 - 1700	ok. 30%	Szacunki własne
		Prof. Piotr Jankowski	17 840 (bez leczenia statyną); ok. <178 leczonych statyną albo mniej	1 000 (bez leczenia statyną), ≤50 leczonych statyną	25 nowych pacjentów rocznie (szacunek optymistyczny)	Pająk A i wsp. Arch Med Sci 2016; 12: 687. Myśliwiec M i wsp. Arch Med Sci 2024 22; 20: 1741 z uwzględnieniem szacunku własnego $4\ 460\ 000 \times 0,004 = 17\ 840$ $250\ 000 \times 0,004 = 1\ 000$ $250\ 000 \times 0,1 \times 0,004 \times 0,25 = 25$
	Dzieci od 8 do 18 r.ż. z potwierdzoną diagnozą HeFH na podstawie wyniku skali DLCN, z LDL-C > 100 mg/dl pomimo stosowania diety i całkowitą nietolerancją statyn*	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	-	-	-	
		prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	150 - 300	2 - 5	100%	Szacunki własne
		Prof. Piotr Jankowski	16	5	4	Pająk A i wsp. Arch Med Sci 2016; 12: 687. Bytycki I i wsp. Eur Heart J 2022; 43: 3213-3223 z uwzględnieniem szacunku własnego $178 \times 0,091 = 16$

Populacja docelowa		Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi / Komentarz Eksperta
						$50 \times 0.091 = 5$
(POPULACJA 3) Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego	Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego z LDL-C >70 mg/dl pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami przez min. 6 tyg. (w tym leczenia skojarzonego z ezetynibem) w maks. tolerowanych dawkach, u pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C <70 mg/dl oraz z OZW (w ciągu ostatnich 60 mies.) i dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym**	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	-	-	-	Trudno precyzyjnie określić liczebność osób potencjalnie objętych tym wskazaniem. Skrócenie okresu stosowania leczenia hipolipemizującego nie wpłynie istotnie na liczebność, wydłużenie okresu po OZW, kiedy można włączać zwiększy liczbę osób kwalifikujących się do programu w umiarkowanym zakresie. Zwiększy to natomiast NNT (numer needed to treat) z uwagi na niższe wyjściowe ryzyko tej populacji (największe ryzyko zdarzeń sercowo – naczyniowych jest w ciągu pierwszych 12 miesięcy po zawale i potem stopniowo się zmniejsza) Zmiana kwalifikacji z zawału z potwierdzonymi zmianami na OZW może umiarkowanie zwiększyć liczbę osób kwalifikujących się, natomiast korzyść u tych „nowych osób” może być mniejsza niż przy obecnym wskazaniu, chyba, że będzie wprowadzony wymóg potwierdzenia OZW przez obecność istotnych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.
		prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	80 – 100 tys.	10 – 12 tys.	50 – 60%	Szacunki własne
		Prof. Piotr Jankowski	ok. 16 500	ok. 3050	ok. 1 500 nowych pacjentów rocznie (szacunek bardzo optymistyczny)	Jankowski P. i wsp. J Clin Med 2021;10(16):3711. Jankowski P. i wsp. Kardiologia Polska 2025;83(5):577-584. Jankowski P. i wsp. Kardiologia Polska 2022;80(4):468-475. z uwzględnieniem szacunku własnego $250\,000 \times 0,879 \times 0,876 \times 0,152 \times 0,565 = 16\,532$ $46\,200 \times 0,879 \times 0,876 \times 0,152 \times 0,565 = 3\,055$
	Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego z LDL-C >70 mg/dl pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami przez min. 6 tyg. (w tym leczenia	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	-	-	-	
		prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz.	3000 – 7000	1000 - 2000	100%	Szacunki własne

Populacja docelowa		Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi / Komentarz Eksperta
	skojarzonego z ezetynibem) w maks. tolerowanych dawkach, u pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C <70 mg/dl oraz	farmakologii klinicznej)				
		Prof. Piotr Jankowski	ok. 11 375	ok. 2 100	ok. 400 nowych pacjentów rocznie (szacunek bardzo optymistyczny)	Jankowski P. i wsp. <i>Kardiol Pol</i> 2025;83(5):577-584. Jankowski P. i wsp. <i>Kardiol Pol</i> 2022;80(4):468-475. Bytycki I i wsp. <i>Eur Heart J</i> 2022; 43: 3213-3223 z uwzględnieniem szacunku własnego $250\ 000 \times 0,091 \times 0,5 = 11\ 375$ $46\ 200 \times 0,091 \times 0,5 = 2\ 102$

HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; DLCN – Dutch Lipid Clinic Network; OZW – ostry zespół wieńcowy

* 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)

** a) wieńcowym:

- z dodatkowo przebytym OZW w wywiadzie lub
- wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako $\geq 50\%$ zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub
- wiekiem <50 lat w chwili pierwszego OZW, lub
- po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej,

b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako:

- PAD, tj.: (1) zdiagnozowana objawowa PAD (chromanie przestankowe) lub (2) ABI <0,85 lub (3) przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub (4) amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub
- choroba tętnic mózgowych, tj.: (1) przebyty udar mózgu niedokrwienny lub (2) TIA lub (3) przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie Wnioskodawcy przeprowadzono w dniu 27.05.2025 r., natomiast przeszukanie aktualizacyjne Agencji przeprowadzono w dniu 12.06.2025 r. Uwzględniono najbardziej aktualne wytyczne praktyki klinicznej (za punkt odcięcia przyjęto 2019 r.).

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

- hipercholesterolemia rodzinna:
 - Wytyczne Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLROWP), Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Polskiego Towarzystwa diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL), Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce z 2021 r.,
 - Wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Miażdżycowego (IAS, ang. *International Atherosclerosis Society*) dotyczące postępowania z pacjentami z hipercholesterolemią rodzinną z 2023 r.;
 - Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, ang. *European Society of Cardiology*) oraz Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, ang. *European Atherosclerosis Society*) dotyczące leczenia dyslipidemii (modyfikacja lipidów w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego) z 2019 r.;
 - Wytyczne NICE dotyczące hipercholesterolemii rodzinnej (CG71; ostatnia aktualizacja z 2019 r.);
 - Wytyczne amerykańskich towarzystw: *American College of Cardiology* (ACC), *American Heart Association* (AHA), *American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation* (AACVPR), *American Association 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) dotyczące postępowania z pacjentami z podwyższonym cholesterolem oraz powiązanymi zaburzeniami z 2018 r.;
 - Polskie zalecenia dotyczące leczenia hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży z 2024 r. (Myśliwiec 2024);
- bardzo wysokie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego:

- o Wytyczne Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRWP), Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Polskiego Towarzystwa diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL), Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce z 2021 r.,
- o Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, ang. *European Society of Cardiology*) oraz Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, ang. *European Atherosclerosis Society*) dotyczące leczenia dyslipidemii (modyfikacja lipidów w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego) z 2019 r.;
- o Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, ang. *European Society of Cardiology*) dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych z 2023 r.,
- o Wytyczne NICE dotyczące oceny, zmniejszania ryzyka, w tym modyfikacja stężenia lipidów w chorobach układu sercowo-naczyniowego (pierwotna i wtórna profilaktyka CVD) z 2023 r. (NG238);
- o Konsensus Ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ACC, ang. *American College of Cardiology*) dotyczący roli terapii niestatynowych w redukcji LDL-C w ramach postępowania z ASCVD z 2022 r.;
- o Wytyczne amerykańskich towarzystw AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA dotyczące postępowania z pacjentami z podwyższonym cholesterolem oraz powiązanymi zaburzeniami z 2018 r.
- o Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) dotyczące celów terapeutycznych w zakresie stężeń cholesterolu frakcji LDL w prewencji wtórnej zawałów serca z 2023 r.,

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego Agencji zidentyfikowano dodatkowo:

- o Amerykańskie wytyczne towarzystw kardiologicznych: American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American College of Emergency Physicians (ACEP), National Association of EMS Physicians (NAEMSP), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) postępowania terapeutycznego z pacjentami z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) z 2025 r.

Poniżej przedstawiono podsumowanie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej. W analizie nie uwzględniono Konsensusu Ekspertów ACC 2022 oraz wytycznych AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 2018, gdyż przyjęto, iż rekomendacje dotyczące wnioskowanego wskazania zostały zaktualizowane w ramach najnowszych wytycznych amerykańskich towarzystw kardiologicznych – ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025.

Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną

U dorosłych pacjentów z FH podstawowym celem leczenia jest redukcja stężenia cholesterolu LDL-C o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej. W zależności od obecności i nasilenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, docelowe wartości LDL-C są zróżnicowane:

- Według wytycznych PTL 2021 oraz ESC/EAS 2019, u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy dążyć do osiągnięcia stężenia LDL-C poniżej 1,4 mmol/l (55 mg/dl).
- Wytyczne IAS 2023 zalecają:
 - LDL-C < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) u pacjentów bez objawów miażdżycy,
 - LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) u pacjentów z czynnikami ryzyka lub obrazowymi dowodami miażdżycy,
 - LDL-C < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) u pacjentów z klinicznymi objawami miażdżycy,
 - LDL-C < 1,0 mmol/l (40 mg/dl) u pacjentów z nawrotem zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu 2 lat.
- Wytyczne NICE 2019 nie wskazują konkretnej wartości docelowej LDL-C, ale zalecają redukcję o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej.

Leczenie dorosłych pacjentów z FH powinno być prowadzone etapowo, zgodnie z następującym schematem:

1. Statyny o wysokiej intensywności (np. atorwastatyna, rosuvastatyna) są lekiem pierwszego wyboru. Należy stosować je w maksymalnie tolerowanej dawce.
2. Jeśli cel terapeutyczny nie zostanie osiągnięty, należy dodać ezetymib, który hamuje wchłanianie cholesterolu w jelitach.

3. W przypadku dalszego braku skuteczności, należy rozważyć zastosowanie inhibitora PCSK9 (np. alirokumabu lub ewolokumabu). Według wytycznych NICE 2019, ich zastosowanie jest uzasadnione, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się powyżej określonych progów pomimo dotychczasowej terapii hipolipemizującej.
4. Inkalisiran może być rozważany jako alternatywa lub uzupełnienie terapii, szczególnie u pacjentów z nietolerancją statyn lub w przypadku braku skuteczności leczenia (PTL 2021, IAS 2023).
5. Kwas bempediowy może być stosowany jako kolejna opcja terapeutyczna, zwłaszcza u pacjentów z nietolerancją statyn (PTL 2021, IAS 2023).
6. W wytycznych NICE 2019 dopuszcza się również stosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe oraz fibratów, jednak ich użycie jest ograniczone ze względu na ryzyko działań niepożądanych (konieczność ścisłego monitorowania pacjenta, zwłaszcza przy łączeniu z innymi lekami).

W przypadku nietolerancji statyn, wszystkie wytyczne zalecają zastosowanie ezetymibu jako terapii alternatywnej. Można rozważyć zastosowanie inkalisiranu, kwasu bempediowego, ewentualnie żywic lub fibratów (ograniczone zastosowanie).

Leczenie powinno być monitorowane poprzez regularne oznaczanie lipidogramu. Dodatkowo, zgodnie z zaleceniami IAS 2023, należy kontrolować stężenie enzymów wątrobowych, kinazy kreatynowej, glukozy i kreatyniny w osoczu. PTL 2021 i ESC/EAS 2019 zalecają ocenę skuteczności leczenia po 4–6 tygodniach od jego rozpoczęcia lub modyfikacji.

Pediatryczni pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną

Leczenie dzieci z hipercholesterolemią rodzinną powinno opierać się na połączeniu zdrowego stylu życia oraz terapii farmakologicznej. Farmakoterapia powinna być rozważana u dzieci z istotnymi zaburzeniami lipidowymi, jeśli po 6 miesiącach modyfikacji stylu życia nie osiągnięto celów terapeutycznych.

Leczenie statynami (lek pierwszego wyboru) można rozpocząć od 6. roku życia, jeśli poziom LDL-C przekracza 190 mg/dl, nawet przy braku dodatkowych czynników ryzyka. W przypadku obecności czynników ryzyka lub dodatniego wywiadu rodzinnego, leczenie można rozpocząć przy niższych wartościach LDL-C (np. >160 mg/dl lub >130 mg/dl przy potwierdzeniu genetycznym FH). U dzieci z cukrzycą leczenie należy rozpocząć już przy LDL-C >100 mg/dl.

Dawkowanie statyn powinno być dostosowane do wieku i masy ciała dziecka. Rozuwastatyna, atorwastatyna i pitawastatyna są zarejestrowane do stosowania u dzieci. Dawki powinny być stopniowo zwiększane aż do osiągnięcia celu terapeutycznego.

Celem leczenia jest osiągnięcie stężenia LDL-C <130 mg/dl (3,4 mmol/l) lub redukcja o 30–50%. U dzieci z cukrzycą lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku choroby wieńcowej zaleca się bardziej rygorystyczny cel: LDL-C <100 mg/dl (2,6 mmol/l) lub redukcję o co najmniej 50%.

Ezetymib może stanowić terapię dodaną do terapii statynami, jeśli nie osiągnięto docelowej wartości LDL-C lub może być rozważany w przypadku nietolerancji statyn. Zalecana dawka to 10 mg na dobę od 10. roku życia.

Inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab) są stosowane u dzieci z FH, w przypadku braku skuteczności dotychczasowej terapii hipolipemizującej lub w przypadku nietolerancji statyn.

Dzieci leczone statynami powinny być monitorowane co 3–6 miesięcy w pierwszym roku leczenia, a następnie co 6–12 miesięcy.

Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych

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

Wytyczne praktyki klinicznej zgodnie rekomendują rozpoczęcie farmakoterapii od leczenia statynami (o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki), a w przypadku gdy cele terapeutyczne nie zostaną osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zaleca się dodanie ezetymibu (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, ESC 2023) lub niestatynowego leczenia hipolipemizującego (tzn. ezetymib / alirokumab / ewolokumab / inkalisiran – NICE 2023; ezetymib / alirokumab / ewolokumab / inkalisiran i/lub kwas bempediowy – ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025). W uzasadnionych przypadkach (u pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C uniemożliwiającym osiągnięcie celu terapeutycznego leczeniem statynami) można rozważyć rozpoczęcie leczenia terapią skojarzoną maksymalnej tolerowanej dawki statyn z ezetymibem. W przypadku nietolerancji

statyn, należy rozważyć leczenie ezetymibem (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, NICE 2023), inkalisiranem lub kwasem bempediowym (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021) lub niestatynową terapię hipolipemizującą (ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025).

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

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

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

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Podsumowanie zaleceń w zakresie leczenia hipolipemizującego
	polskie
Myśliwiec 2024	<i>Polskie zalecenia dotyczące leczenia hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży</i> <u>Wytyczne ogólne</u> 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. <u>Leczenie farmakologiczne</u> W przypadku braku diagnozy molekularnej, farmakoterapia powinna być rozważana u dzieci z istotnymi zaburzeniami lipidowymi po 6 miesiącach modyfikacji stylu życia, jeśli nie osiągnięto celów terapeutycznych. Należy jednak zauważyć, że długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo takiego podejścia nie zostały jeszcze ustalone. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić dokładną ocenę, uwzględniając wiek, płeć, dojrzałość płciową pacjenta, szczegółowy wywiad rodzinny oraz określone czynniki ryzyka tj. miopatie, choroby wątroby, nerek i układu nerwowego, ciężkie infekcje oraz zaburzenia metaboliczne, hormonalne i elektrolitowe. <u>Statyny</u> Statyny są zalecaną terapią pierwszego rzutu w leczeniu hipercholesterolemii. Leczenie powinno być rozpoczęte u dzieci z utrzymującym się podwyższonym poziomem LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) od 6. roku życia (zgodnie z zasadą „im wcześniej, tym lepiej”), nawet przy braku współistniejących czynników ryzyka. Natomiast w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej (< 55. roku życia) oraz jednego czynnika wysokiego ryzyka (nadciśnienie wymagające farmakoterapii, niewydolność nerek, BMI > 97. percentyla) lub dwóch czynników ryzyka pośredniego (np. nadciśnienie bez farmakoterapii, HDL < 40 mg/dl (1,0 mmol/l), BMI 95–97. percentyla, przewlekła choroba zapalna, zespół nerczycowy), statyny powinny być wprowadzone przy poziomie LDL-C > 160 mg/dl (4,14 mmol/l). U dzieci z molekularnym potwierdzeniem rodzinnej hipercholesterolemii (FH), leczenie należy rozpocząć jeszcze wcześniej, gdy poziom LDL-C osiąga ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l). Ponadto należy podkreślić, że pacjenci z cukrzycą powinni otrzymać farmakoterapię natychmiast po przekroczeniu poziomu 100 mg/dl (2,6 mmol/l) LDL-C, niezależnie od stopnia wyrównania metabolicznego. Leczenie statynami rozpoczyna się od najniższej dostępnej dawki, zazwyczaj 2–10 mg/dobę (w zależności od rodzaju statyny), przyjmowanej raz dziennie. Dawka jest stopniowo zwiększana aż do osiągnięcia celu terapeutycznego. Pełny efekt działania statyn obserwuje się po około 6 tygodniach. Stężenie LDL-C zmniejsza się o około 90% po 2 tygodniach stosowania odpowiedniej dawki statyny. Celem terapii hipolipemizującej w populacji pediatrycznej jest osiągnięcie stężenia LDL-C < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l) lub redukcja poziomu LDL-C o 30–50%. U dzieci z cukrzycą oraz z rodzinną hipercholesterolemią (FH), które mają dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby wieńcowej (przed 40. r.ż.), zaleca się osiągnięcie stężenia LDL-C < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) lub redukcję o co najmniej 50%. Najczęstszymi problemami związanymi z terapią hipolipemizującą są podawanie zbyt niskich dawek statyn (utrzymywanych przez bardzo długi czas), a także niewystarczające monitorowanie efektów terapeutycznych. W rezultacie prowadzi to do bardzo rzadkiego osiągnięcia celu terapeutycznego w populacji pediatrycznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Podsumowanie zaleceń w zakresie leczenia hipolipemizującego
	Różne preparaty statyn różnią się profilem metabolicznym i siłą działania w zależności od dawki. Rozuwastatyna jest zarejestrowana do leczenia hipercholesterolemii od 6. roku życia. Dostępne dawki wynoszą od 5 do 20 mg/dobę. U pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią (HeFH) w wieku 6–9 lat zalecana dawka wynosi zazwyczaj 5–10 mg na dobę. Dla dzieci w wieku 10–17 lat typowy zakres to 5–20 mg. Bezpieczeństwo i skuteczność wyższych dawek w tych grupach wiekowych nie zostały zbadane. Zalecana dawka początkowa atorwastatyny to 10 mg/dobę od 10. roku życia, z możliwością zwiększenia do 40 mg/dobę [68, 69]. Inną opcją terapeutyczną jest pitawastatyna, zarejestrowana do leczenia hipercholesterolemii od 6. roku życia. Maksymalna dawka dla dzieci w wieku 6–9 lat wynosi 2 mg/dobę, a dla dzieci ≥ 10 lat – 4 mg/dobę. Chociaż dostępnych jest mniej badań niż w przypadku rozuwastatyny i atorwastatyny, pitawastatyna jest trzecią najsilniejszą statyną, charakteryzującą się najniższym ryzykiem działań niepożądanych i korzystnym profilem metabolicznym. Biorąc pod uwagę dobrą tolerancję leczenia, wydaje się zasadne zwiększanie dawki statyny aż do osiągnięcia celu terapeutycznego. Dzieci przyjmujące statyny powinny być regularnie monitorowane przez pediatrów specjalizujących się w FH – co 3–6 miesięcy w pierwszym roku leczenia, a następnie co 6–12 miesięcy. Podczas wizyt kontrolnych należy nie tylko oceniać poziom cholesterolu i monitorować działania niepożądane leków, ale także kontrolować rozwój dziecka, stopień dojrzałości płciowej oraz stan odżywienia. <u>Ezetymib</u> Pomimo stosowania maksymalnych dawek statyn u dzieci, osiągnięcie zalecanych poziomów LDL-C może być trudne. W takim przypadku zaleca się wprowadzenie ezetymibu, który hamuje wchłanianie cholesterolu w jelitach i uzupełnia działanie statyn. Niestety, ezetymib jest rzadko stosowany u dzieci, mimo że jego dodanie do terapii statynami znacząco zwiększa szansę na osiągnięcie docelowego poziomu cholesterolu LDL. Terapia skojarzona obniża poziom LDL-C o dodatkowe 15–25%, zwykle osiągając maksymalny efekt hipolipemizujący w ciągu 2 tygodni. Zalecana dawka ezetymibu to 10 mg na dobę od 10. roku życia. Leczenie ezetymibem powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty. Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności ezetymibu u pacjentów poniżej 17. roku życia. Niemniej jednak leczenie jest bardzo dobrze tolerowane. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz zespółami złego wchłaniania. <u>Wytyczne dotyczące inhibitorów PCSK-9</u> 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 ezetymibem. Pozwala to osiągnąć cele terapeutyczne u zdecydowanej większości pacjentów (do 80–90%). 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 osiągnięto efektu terapeutycznego (LDL-C < 100 mg/dl) pomimo leczenia maksymalną dawką statyny, nawet bez stosowania innych leków hipolipemizujących. Program obejmuje również osoby, u których wystąpiła nietolerancja statyn. <u>Inklisiran</u> Badanie ORION dla inklisiran wykazało redukcję LDL-C o około 50% oraz wysoki poziom bezpieczeństwa. Od listopada 2022 roku inklisiran jest dostępny w Polsce dla dorosłych w ramach programu lekowego. Obecnie trwa badanie nad jego zastosowaniem w populacji pediatrycznej z FH. Podsumowując, nowe leki mogą być skuteczne w przypadkach całkowitej nietolerancji statyn lub jako element terapii skojarzonej w sytuacjach, gdy nie udaje się osiągnąć celów terapeutycznych.
Stanowisko ekspertów PTK 2023	<i>Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) dotyczące celów terapeutycznych w zakresie stężeń cholesterolu frakcji LDL w prewencji wtórnej zawałów serca z 2023 r. (bazujące na wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 – patrz poniżej)</i> Eksperti proponują, aby w celu zwiększenia przestrzegania zaleceń PTK i PTL w karcie wypisowej pacjenta po zawale mięśnia sercowego, znalazły się zapisy jasno określające, jakie leki powinny być stosowane i jakie wartości LDL-C należy osiągnąć. Propozycja wpisu do karty pacjenta informacji o celach terapeutycznych po zawale serca: Jest Pani/Pan pacjentką/pacjentem po zawale serca. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu czy miażdżycy tętnic kończyn dolnych (objawiającej się bólami łydek lub ud podczas chodzenia), która może prowadzić do amputacji kończyny, należy przestrzegać zaleceń ustalonych przez międzynarodowe i polskie towarzystwa naukowe. Po przebiegu zawału serca należy regularnie kontrolować stężenie cholesterolu frakcji LDL i osiągnąć docelowe wartości stężenia cholesterolu LDL <55 mg/dl (<1,4 mmol/l). Cel ten można osiągnąć poprzez: • Przyjmowanie jak największych dawek, o ile są dobrze tolerowane, silnych statyn, takich jak atorwastatyna lub rozuwastatyna. (Jeśli wyjściowe stężenie cholesterolu LDL jest bardzo wysokie należy od razu włączyć leczenie statynami z ezetymibem). • Jeśli po 4–6 tygodniach stężenie cholesterolu LDL wynosi powyżej 55 mg/dl, natychmiastowe dołączenie do atorwastatyny lub rozuwastatyny ezetymibu w dawce 10 mg/dobę. • Jeżeli po kolejnych 4–6 tygodniach stężenie cholesterolu LDL wciąż nie jest niższe niż 55 mg/dl, dołączenie do statyny i ezetymibu nowoczesnego i skutecznego inhibitora białka PCSK9 (alirokumab, ewolokumab — zastrzyk podskórny co 2–4 tygodnie, lub inklisiran — zastrzyk podskórny podawany 2 razy do roku). UWAGA! Pacjenci z dodatkowymi czynnikami ryzyka uprawnieni są do nieodpłatnego otrzymania tych leków w ramach programu finansowanego przez Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia (program leczenia pacjentów z

Organizacja, rok (kraj/region)	Podsumowanie zaleceń w zakresie leczenia hipolipemizującego
	zaburzeniami lipidowymi B101). O możliwość uczestniczenia w tym programie należy zawsze zapytać swojego lekarza rodzinnego lub kardiologa w przychodni. Poza obniżeniem cholesterolu LDL <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) — należy również zmienić styl życia (dieta z niską zawartością cholesterolu, regularna aktywność fizyczna o indywidualnie dobranej intensywności) oraz kontrolowanie innych czynników ryzyka miażdżycy (skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości, zaprzestanie palenia papierosów i nieużywanie innych produktów tytoniowych).
PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021	<i>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRWP), Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Polskiego Towarzystwa diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL), Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce z 2021 r.</i> <u>Cele leczenia zaburzeń lipidowych</u> - Stężenie LDL-C jest podstawowym lipidowym parametrem określającym ryzyko-sercowo-naczyniowe i określa cele leczenia hipolipemizującego. [I, A] - U pacjentów w prewencji wtórnej z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) i o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. [I, A] - U pacjentów w prewencji pierwotnej z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, z lub bez FH, zaleca się zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) i o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. [I, C] - U pacjentów w prewencji pierwotnej z Pol- SCORE > 20% LUB po OZW i innym incydencie naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie LUB po OZW, u których występuje choroba tętnic obwodowych lub choroba wielołożyskowa LUB po OZW ze współistniejącą wielonaczyniową chorobą wieńcową LUB po OZW z FH LUB po OZW z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (zwiększone stężenie Lp(a) > 50 mg/dL lub hsCRP > 3 mg/L lub przewlekła choroba nerek [eGFR <60 ml/min/1,73 m²]) można rozważyć jako wartość docelową stężenie LDL-C < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) [IIb, B] <u>Leczenie farmakologiczne zaburzeń lipidowych</u> - Zaleca się przepisywanie statyn o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki, aby osiągnąć cele określone dla określonego poziomu ryzyka. [I, A] - Jeśli cele nie zostaną osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zaleca się skojarzenie z ezetymibem. [I, B] - U pacjentów po OZW z (1) ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, (2) z FH, (3) z wyjściowym stężeniem LDL-C (z leczeniem lub bez) uniemożliwiającym osiągnięcie celu terapeutycznego leczeniem statynami można rozważyć rozpoczęcie leczenia terapią skojarzoną z ezetymibem. [IIb, C] - W profilaktyce wtórnej, u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9 [I, A] - U pacjentów z ASCVD i/lub FH, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć włączenie inkisiranu. [IIb, B] - U pacjentów z ASCVD, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z kwasem bempediowym. [IIb, B] - W przypadku pacjentów z FH z bardzo dużym ryzykiem (tn. z ASCVD lub innym głównym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9. [I, B] - W przypadku pacjentów z FH z bardzo dużym ryzykiem, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z kwasem bempediowym. [IIb, B] - Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), należy rozważyć zastosowanie ezetymibu. [IIa, C] - Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), można rozważyć leczenie z zastosowaniem inkisiranu. [IIb, C] - Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), można rozważyć zastosowanie kwasu bempediowego lub leczenia skojarzonego ezetymibem z kwasem bempediowym. [IIb, B] - U pacjentów z nietolerancją statyn, wymagających przerwania leczenia hipolipemizującego, można rozważyć natychmiastowe włączenie ezetymibu. [IIb, C] - U pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka w prewencji pierwotnej lub wtórnej, którzy nie przestrzegają zaleceń leczenia hipolipemizującego lub nie wyrażają zgody na to leczenie, można rozważyć leczenie z zastosowaniem inkisiranu. [IIb, C] - Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownej próbie), należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu. [IIa, B] - U chorych wymagających leczenia skojarzonego statyny z ezetymibem należy rozważyć zastosowanie terapii złożonej (polypillu). [IIa, C]

Organizacja, rok (kraj/region)	Podsumowanie zaleceń w zakresie leczenia hipolipemizującego									
	- U wszystkich pacjentów z OZW, u których nie występują przeciwwskazania ani pewny wywiad nietolerancji, zaleca się rozpoczynanie lub kontynuowanie terapii statyną w dużej dawce najwcześniej, jak to możliwe, niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL-C. [I, A] - Stężenie lipidów należy ocenić ponownie 4–6 tygodniach po OZW, aby ustalić, czy osiągnięto zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jego docelowe stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). Należy wówczas ocenić bezpieczeństwo leczenia i odpowiednio dobrać stosowane dawki statyn. [IIa, C] - Jeżeli po 4–6 tygodniach leczenia statyną w największej tolerowanej dawce nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C, zaleca się połączenie statyny z ezetymibem. [I, B] - U pacjentów po OZW, a szczególnie u chorych (1) już będących na leczeniu intensywnym/ optymalnym, (2) leczonych statynami z utrzymującymi się wysokimi stężeniami cholesterolu LDL-C (> 100 mg/dl), (3) u pacjentów nieleczonych z wyjściowo poziomami LDL-C, dla których leczenie statyną nie pozwoli osiągnąć docelowego poziomu cholesterolu LDL-C po 4–6 tygodniach (> 120 mg/dl), w tym pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, (4) u pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz (5) z 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] <u>Leczenie farmakologiczne zaburzeń lipidowych u dzieci</u> - U dzieci z FH rozpoczęcie farmakoterapii można rozważyć w młodszym wieku, tj. po ukończeniu 8. roku życia. [IIb, C] Rekomendacje dotyczące intensywności leczenia hipolipemizującego z uwzględnieniem terapii skojarzonej w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego: <table><tr><th>Grupa ryzyka</th><th>Cel w zakresie LDL-C</th><th>Rodzaj terapii</th></tr><tr><td>Ekstremalne ryzyko</td><td>< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)</td><td>Ekstremalnie intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL o 80–85%): - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + alirokumab/ewolokumab - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + alirokumab/ewolokumab - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + inkisiran 300 mg co 3/6 miesiące* - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + inkisiran 300 mg co 3/6 miesięcy </td></tr><tr><td>Bardzo duże ryzyko</td><td>< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego LDL-C $\geq 50\%$</td><td>Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C 60–80%): - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d.** - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. - Rosuwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. - Atorwastatyna 20 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. - Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie - Rosuwastatyna 5–10 mg/d. (+ ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran - Atorwastatyna 10–20 mg/d. (+ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran - Simwastatyna 20–40 mg/d. (+ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran </td></tr></table> *Zalecana dawka to 300 mg inkisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. **W monoterapii lub w postaci preparatu złożonego. <u>Klasa zaleceń:</u> <i>Klasa I – istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna (sugestia dotycząca zastosowania: jest zalecane/jest wskazane);</i> <i>Klasa II – dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury;</i> <i>Klasa IIa – przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/procedury (sugestia dotycząca zastosowania: należy rozważyć);</i> <i>Klasa IIb – dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/procedury (sugestia dotycząca zastosowania: można rozważyć);</i> <u>Poziom dowodów:</u> <i>Poziom A – dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz;</i> <i>Poziom B – dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji;</i> <i>Poziom C – uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych i rejestrów.</i>	Grupa ryzyka	Cel w zakresie LDL-C	Rodzaj terapii	Ekstremalne ryzyko	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)	Ekstremalnie intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL o 80–85%): - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + alirokumab/ewolokumab - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + alirokumab/ewolokumab - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + inkisiran 300 mg co 3/6 miesiące* - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + inkisiran 300 mg co 3/6 miesięcy	Bardzo duże ryzyko	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego LDL-C $\geq 50\%$	Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C 60–80%): - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d.** - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. - Rosuwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. - Atorwastatyna 20 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. - Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie - Rosuwastatyna 5–10 mg/d. (+ ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran - Atorwastatyna 10–20 mg/d. (+ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran - Simwastatyna 20–40 mg/d. (+ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran
Grupa ryzyka	Cel w zakresie LDL-C	Rodzaj terapii								
Ekstremalne ryzyko	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)	Ekstremalnie intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL o 80–85%): - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + alirokumab/ewolokumab - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + alirokumab/ewolokumab - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + inkisiran 300 mg co 3/6 miesiące* - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + inkisiran 300 mg co 3/6 miesięcy								
Bardzo duże ryzyko	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego LDL-C $\geq 50\%$	Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C 60–80%): - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. - Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d.** - Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. - Rosuwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. - Atorwastatyna 20 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. - Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie - Rosuwastatyna 5–10 mg/d. (+ ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran - Atorwastatyna 10–20 mg/d. (+ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran - Simwastatyna 20–40 mg/d. (+ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inkisiran								

Organizacja, rok (kraj/region)	Podsumowanie zaleceń w zakresie leczenia hipolipemizującego
	pozostałe
ACC/AHA/ACEP/NAEM SP/SCAI 2025 (Stany Zjednoczone)	Wytyczne towarzystw kardiologicznych: American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American College of Emergency Physicians (ACEP), National Association of EMS Physicians (NAEMSP), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) postępowania terapeutycznego z pacjentami z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) z 2025 r. <u>Postępowanie hipolipemizujące</u> • U pacjentów z OZW zaleca się intensywną terapię statynami w celu zmniejszenia ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>). [1, A] • U pacjentów z OZW, którzy są już leczeni maksymalnie tolerowaną dawką statyn, którzy mają LDL-C ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l), zaleca się dodanie niestatynowego* leku obniżającego stężenie lipidów w celu dalszego zmniejszenia ryzyka MACE. [1, A] • U pacjentów z OZW z nietolerancją statyn, zaleca się niestatynową* terapię w celu obniżenia LDL-C oraz zmniejszenia ryzyka MACE. [1, B-R] • U pacjentów z OZW, którzy pomimo leczenia maksymalnie tolerowanymi dawkami statyn mają LDL-C, którzy są już leczeni maksymalnie tolerowanymi statynami z LDL-C od 55 do 69 mg/dl ($\geq 1,4$ do $<1,8$ mmol/l), dodanie niestatynowego* leku obniżającego stężenie lipidów jest uzasadnione w celu zmniejszenia ryzyka MACE. [2a, B-R] • U pacjentów z OZW można rozważyć jednoczesne rozpoczęcie stosowania ezetymibu w skojarzeniu z maksymalnie tolerowaną dawką statyn w celu zmniejszenia ryzyka MACE. [2b, B-R] <u>Ponowna ocena poziomu lipidów po wypisie ze szpitala</u> • U pacjentów po OZW zaleca się wykonanie panelu lipidowego na czczo 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu lub dostosowaniu dawki terapii obniżającej stężenie lipidów w celu oceny odpowiedzi oraz przestrzegania terapii. [1, C-LD] *Niestatynowa terapia obniżająca stężenie lipidów obejmuje ezetymib, inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab), inclisiran i/lub kwas bempediowy. <u>Klasa (siła) zaleceń:</u> Klasa 1: silne (korzyści >>> ryzyko) Klasa 2a: umiarkowane (korzyści >> ryzyko) Klasa 2b: słaba (korzyści $\geq$ ryzyko) Klasa 3: brak korzyści; umiarkowana (korzyści=ryzyko) Klasa 3: szkoda; silna (ryzyko > korzyści)
ESC 2023 (Europa)	Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2023 r. dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych. <u>Zalecenia dotyczące leczenia przewlekłego</u> • Zaleca się zintensyfikowanie leczenia obniżającego stężenie cholesterolu w trakcie hospitalizacji z powodu ACS u pacjentów, którzy stosowali leczenie hipolipemizujące przed przyjęciem do szpitala. [I, C] • W trakcie hospitalizacji z powodu ACS można rozważyć leczenie łączone obejmujące statynę w dużej dawce oraz ezetymib. [IIb, B] <u>Zalecenia dotyczące postępowania długoterminowego - leczenie hipolipemizujące</u> • Zaleca się włączenie terapii statyną w dużej dawce lub jej kontynuację tak szybko, jak to możliwe, bez względu na wyjściowe stężenie LDL-C. [I, A] • Zaleca się dążenie do uzyskania stężenia LDL-C $<1,4$ mmol/l (<55 mg/dl) i do zmniejszenia LDL-C $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. [I, A] • Zaleca się dodanie ezetymibu, jeśli nie uzyskano docelowego stężenia LDL-C pomimo zastosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyny. [I, B] • Zaleca się dodanie inhibitora PCSK9, jeśli nie uzyskano docelowego stężenia LDL-C po 4–6 tygodniach pomimo zastosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyny i ezetymibu. [I, A] • Zaleca się intensyfikację leczenia hipolipemizującego podczas wyjściowej hospitalizacji z powodu ACS u pacjentów, którzy otrzymywali leczenie hipolipemizujące przed przyjęciem do szpitala. [I, C] • U pacjentów z nawrotem zdarzenia miażdżycowo-zatorowego (nawrót w ciągu 2 lat od pierwszego epizodu ACS) w trakcie przyjmowania maksymalnie tolerowanej terapii opartej na statynie można rozważyć cel $<1,0$ mmol/l (<40 mg/dl). [IIb, B] • Można rozważyć zastosowanie połączenia statyny w dużej dawce oraz ezetymibu podczas wyjściowej hospitalizacji. [IIb, B] <u>Przestrzeganie zaleceń</u> • Należy rozważyć zastosowanie tabletki wielolekowej (ang. <i>polypill</i>) jako możliwości poprawy przestrzegania zaleceń i wyników leczenia w ramach prewencji wtórnej po ACS. [IIa, B] <u>Klasa zaleceń:</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Podsumowanie zaleceń w zakresie leczenia hipolipemizującego
	<i>Klasa I - dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne (zaleca się lub jest wskazane);</i> <i>Klasa II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne;</i> <i>Klasa IIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu (należy rozważyć);</i> <i>Klasa IIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (można rozważyć).</i> <u>Poziom dowodów:</u> <i>Poziom A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz;</i> <i>Poziom B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji;</i> <i>Poziom C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</i>
NICE 2023 (Wielka Brytania)	Wytyczne NICE dotyczące oceny, zmniejszenia ryzyka, w tym modyfikacja stężenia lipidów w chorobach układu sercowo-naczyniowego (pierwotna i wtórna profilaktyka CVD) z 2023 r. [NG238] - W ramach pierwotnej profilaktyki chorób układu krążenia (CVD) należy zidentyfikować osoby, które mogą być obarczone wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. - W przypadku wtórnej profilaktyki CVD należy dążyć do osiągnięcia poziomu LDL-C $\leq 2,0$ mmol/l lub nie-HDL $\leq 2,6$ mmol/l. Jeśli pacjent przyjmuje maksymalną tolerowaną dawkę i intensywność statyny, ale docelowy poziom lipidów we wtórnej profilaktyce CVD nie jest osiągnięty, należy rozważyć dodatkowe leczenie hipolipemizujące (wytyczne NICE dotyczące oceny technologii alirokumab, ewolokumab, ezetymib i inkilisiran). - Należy rozważyć stosowanie ezetymibu oprócz maksymalnej tolerowanej intensywności i dawki statyny w celu dalszego zmniejszenia ryzyka CVD, nawet jeśli docelowy poziom lipidów we wtórnej profilaktyce CVD został osiągnięty. - Należy zaproponować ezetymib zamiast statyny osobom, u których statyny są przeciwwskazane lub w przypadku braku tolerancji statyn o dowolnej intensywności lub dawce (niezależnie od poziomu cholesterolu). Jeśli pacjent stosuje ezetymib, ale docelowy poziom lipidów w profilaktyce wtórnej nie został osiągnięty, należy rozważyć alternatywne lub dodatkowe leczenie hipolipemizujące (wytyczne NICE dotyczące oceny technologii alirokumab, kwasu bempediowego, ewolokumab i inkilisiran).
IAS 2023	Wytyczne IAS z 2023 r. dotyczące wdrażania najlepszych praktyk postępowania w hipercholesterolemii rodzinnej <u>Leczenie dorosłych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną</u> - 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] - Po około 50% obniżeniu stężenia cholesterolu LDL należy rozważyć następujące cele leczenia w zależności od poziomu ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD): - cholesterol LDL $<2,5$ mmol/l (<100 mg/dl) przy braku ASCVD lub innych poważnych czynników ryzyka ASCVD - cholesterol LDL $<1,8$ mmol/l (<70 mg/dl) u pacjentów z obrazowymi dowodami na samo ASCVD lub z innymi poważnymi czynnikami ryzyka ASCVD - cholesterol LDL $<1,4$ mmol/l (<55 mg/dl) u pacjentów z klinicznymi objawami ASCVD [2, B] - 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] - Można rozważyć zastosowanie drugorzędnych celów leczenia w oparciu o stężenie cholesterolu nieHDL i apolipoproteiny B, szczególnie u pacjentów z hipertriglicerydemią [3, C] - U większości pacjentów należy początkowo zastosować maksymalnie tolerowaną dawkę statyn o dużej sile działania (takich jak atorwastatyna, rosuvastatyna 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 [1, A] - Należy włączyć terapię ukierunkowaną na PCSK9 (przeciwciała monoklonalne lub małe interferujące RNA (inkilisiran)) w przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości cholesterolu LDL za pomocą diety, maksymalnie tolerowanych statyn, ezetymibu, kwasu bempediowego i innych terapii wspomagających [1, A] - 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] - 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]

Organizacja, rok (kraj/region)	Podsumowanie zaleceń w zakresie leczenia hipolipemizującego
	• 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] • U pacjentów bezobjawowych można rozważyć obrazowanie ASCVD (np. ultrasonografię tętnic szyjnych i angiografię wieńcową CT w celu wykrycia blaszek i zwężeń) w celu monitorowania skuteczności leczenia obniżającego poziom cholesterolu [3, B] <u>Leczenie dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną</u> • 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] • 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] • 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] • 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); Próbkę krwi nie na czczo można wykorzystać do monitorowania poziomu cholesterolu LDL u osób otrzymujących stałą terapię [3, C] • 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] • 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] • Inne leki, które należy wziąć pod uwagę, oprócz maksymalnej tolerowanej i bezpiecznej dawki statyny, to ezetymib i leki wiążące kwasy żółciowe [2, B] • 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] • 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] • Wzrost i przestrzeganie stylu życia oraz stosowania leków obniżających cholesterol LDL należy monitorować co roku lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi [1, A]
ESC/EAS 2019	<i>Wytyczne ESC/EAS z 2019 r. dotyczące postępowania w dyslipidemiach</i> <u>Diagnostyka i leczenie pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną</u> • Zaleca się rozważenie rozpoznania FH u pacjentów z CHD w wieku <55 lat u mężczyzn i <60 lat u kobiet, w przypadku osób: - o których krewni cierpieli na przedwczesną lub niezakończoną zgonem chorobę CVD, - o których krewni cierpieli na żółtaki ścięgien, - o ze znacznie podwyższonym LDL-C [u dorosłych >5 mmol/l (>190 mg/dl), u dzieci >4 mmol/l (>150 mg/dl)] oraz - o 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 $\geq 50\%$ 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 $\geq 50\%$ 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]

Organizacja, rok (kraj/region)	Podsumowanie zaleceń w zakresie leczenia hipolipemizującego	
NICE 2019	Wytyczne NICE z 2019 r. dotyczące postępowania w rodzinnej hipercholesterolemii rodzinnej	
	Leczenie rodzinnej hipercholesterolemii u dorosłych	
	- Należy zaproponować statynę o wysokiej intensywności 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 ezetymibem 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 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. - 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. - 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 obciążone bardzo wysokim ryzykiem zdarzenia wieńcowego, to znaczy jeśli występuje u nich którykolwiek z poniższych objawów: - stwierdzona choroba niedokrwienności 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 (żywica) lub fibratem w celu zmniejszenia stężenia LDL-C. - Decyzję o zaproponowaniu leczenia preparatem wiążącym kwasy żółciowe (żywica) 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 rhabdomyolizy). 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 tabeli poniżej 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).	
	Ewolokumab zaleca się jako opcję leczenia pierwotnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej w przypadku, gdy:	
	Stężenia lipoprotein o małej gęstości stale przekraczają progi określone w tabeli poniżej pomimo maksymalnej tolerowanej terapii hipolipemizującej.	
Stężenie cholesterolu o małej gęstości, powyżej którego zaleca się zastosowanie alirokumabu bądź ewolokumabu		
	Pacjenci z CVD	Pacjenci bez CVD

Organizacja, rok (kraj/region)	Podsumowanie zaleceń w zakresie leczenia hipolipemizującego			
			Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe¹	Bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe²
	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	
<i>¹Wysokie ryzyko chorób układu krążenia definiuje się jako występowanie w wywiadzie któregośkolwiek 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.</i>				
<i>²Bardzo wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych definiuje się jako nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe lub zdarzenia sercowo-naczyniowe w więcej niż 1 łóżysku naczyniowym (tj. chorobę wielonaczyniową).</i>				
<i>CVD — choroba sercowo-naczyniowa; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości.</i>				
<u>Leczenie rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży</u>				
- 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. - 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. - 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, należy rozważyć zastosowanie innych leków modyfikujących stężenie lipidów, które mogą zmniejszać stężenie LDL-C (takich jak sekwestranty kwasów żółciowych [żywice], fibraty lub ezetymib).				

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi: od Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie kardiologii – prof. Waldemara Banasiaka⁵, Konsultanta Wojewódzkiego (KW) w dziedzinie farmakologii klinicznej – prof. Grzegorza Grzeška oraz prof. Piotra Jankowskiego. Kluczowe informacje przedstawiono w Tabeli 7.

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

Za najskuteczniejsze z dostępnych opcji leczenia uznaje się inhibitory PCSK9 tj. ewolokumab i alirokumab.

Wśród problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych Eksperci zwracają uwagę m.in. brak dostosowywania kryteriów kwalifikacji do PL do aktualnego stanu wiedzy medycznej oraz wytycznych klinicznych (konieczność osiągania ściśle określonych celów terapeutycznych zgodnie z wytycznymi),

⁵ Opinia ekspercka została przygotowana we współpracy z innym Ekspertem – prof. Karolem Kamińskim, Przewodniczącym Sekcji Prewencji i Epidemiologii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

w celu minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Zwraca się uwagę, że nie każdy pacjent wymagający leczenia hipolipemizującego, a jednocześnie nietolerujący statyn lub nieuzyskujący docelowych wartości LDL-C w wyniku leczenia maksymalną tolerowaną dawkę statyny z ezetymibem kwalifikowany jest do leczenia PCSK-9 inhibitorami, mimo, iż powinno to mieć miejsce zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Jako problem systemowy wskazuje się niedostateczną liczbę ośrodków realizujących leczenie w ramach PL. Wskazuje się również, że duży odsetek pacjentów odmawia leczenia statyną, zgłasza objawy spełniające kryteria objawów „nocebo”, stosuje leki nieregularnie i przerywa terapię.

Przedstawione oszacowania liczebności populacji docelowej w opinii Ekspertów różnią się. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

W kontekście proponowanych zmian w zapisach PL, Eksperci zgodnie opowiadają się za utrzymaniem wspólnych kryteriów kwalifikacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym do leczenia ewolokumabem, alirokumabem i inkisiranem. Jeden z Ekspertów wskazał natomiast, że jedynym punktem różnicującym podczas stosowania inkisiranu powinien być inny punkt czasowy oceny skuteczności w porównaniu do PCSK9i. W odniesieniu do proponowanej zmiany kryterium czasowego po przebytych OZW (z 24 do 60 mies.) Konsultant Krajowy wskazuje, że proponowana zmiana ma uzasadnienie merytoryczne (wydłużenie czasu po ostatnim zawale do 5 lat zbliża kryteria włączenia do programu do kryteriów stosowanych w badaniach, w których wykazano korzyści ze stosowania alirokumabu), przy czym zwraca uwagę, że populacja pacjentów po rozszerzeniu kryteriów może mieć nieco niższe ryzyko sercowo-naczyniowe niż obserwowane w badaniu. Odnosząc się do proponowanej zmiany dot. wskaźnika ABI Konsultant Krajowy zwraca uwagę, że pomija się fakt małej swoistości wskaźnika ABI, a także dużej jego zmienności, w zależności od używanego sprzętu (metody pomiaru). Równocześnie wskazuje, że zmiana konieczności współwystępowania objawów klinicznych i parametru ABI podwoi liczbę osób kwalifikowanych z tego kryterium. Za nieuzasadnione uznaje się obniżenie stężenia LDL-C, stanowiącego jedno z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101, wyłącznie dla alirokumabu. Ponadto, wskazuje się, że przy proponowanym znacznym rozszerzeniu kryteriów włączenia do programu, na leczeniu nie skorzystają w porównywalny sposób osoby z OZW na podłożu innym niż miażdżycowy, osoby z wynikiem ABI wynikającym z innych przyczyn niż miażdżycy kończyn dolnych. Zmianę odnoszącą się do skrócenia czasu wcześniejszego leczenia hipolipemizującego Eksperci uznają za zasadną. W odniesieniu do proponowanej zmiany odnoszącej się do diagnozy HeFH Konsultant Krajowy zwraca uwagę, że rozszerzenie wskazań refundacyjnych na grupę pacjentów z wynikiem z 6-8 pkt wg DLCN jest nieuzasadnione i może spowodować nadrozpoznawanie nietolerancji statyn i leczenie osób, których można skutecznie leczyć statynami. Ponadto, podkreśla, że niejasne jest czy osoby z prawdopodobną rodzinną hipercholesterolemią (6-8 pkt wg DLCN) korzystają z leczenia alirokumabem. Szczegółowe opinie Ekspertów odnoszące się do proponowanych zmian w zapisach PL dotyczących kryteriów kwalifikacji pacjentów przedstawiono w rozdziale 7.

Ponadto, Eksperci zwracają uwagę na ryzyko niewłaściwej kwalifikacji pacjentów oraz możliwe nadużycia jakie mogą wiązać się z rozszerzeniem kryteriów kwalifikacji do PL, m.in. ograniczenie liczby osób leczonych statynami poprzez nadrozpoznawalność nietolerancji statyn (brak jednoznacznych kryteriów stwierdzenia nietolerancji). Innym zagrożeniem, na które zwrócono uwagę, jest ryzyko nielegalnego wywozu leku i sprzedaży poza granicami kraju, wynikające z jego wysokiej ceny i ograniczonej dostępności w niektórych państwach. Wskazuje się również, że konsekwencją proponowanych zmian będzie znaczny wzrost kosztów refundacji oraz fakt, że potencjalne zwiększenie dostępności do leczenia może paradoksalnie zmniejszyć dostępność do leczenia osób z wyższym ryzykiem z uwagi na ryzyko większej kwalifikacji do programu osób o mniejszym ryzyku.

Wśród proponowanych przez Ekspertów rozwiązań systemowych wymienia się m.in.:

- wprowadzenie badania genetycznego przy kwalifikacji do programu lekowego dla pacjentów z wynikiem grupie 6-8 wg DLCN; jako uzasadnienie wskazuje się, że korzyści z jednoznacznej diagnozy genetycznej, a także potencjalnie wcześniejszego wykrycia FH wśród najbliższych członków rodziny zdecydowanie przewyższą nakłady finansowe, będą również bardziej rozsądne i tańsze niż leczenie wszystkich pacjentów z ≥ 6 pkt wg DLCN;
- znaczące zwiększenie środków przeznaczonych na realizację programu B.101;
- propozycję systematycznej modyfikacji programu lekowego B.101 każdorazowo po aktualizacji wytycznych towarzystw naukowych w zakresie docelowych wartości cholesterolu LDL;
- refundację apteczną leków dostępnych w PL;
- dalsze rozpowszechnienie programu koordynowanej opieki;

- rozważenie podawania alirokumabu w warunkach poradni specjalistycznej, takich jak poradnia lipidowa lub poradnia farmakologii klinicznej (m.in. w celu ograniczenia ryzyka nielegalnego wywozu leku i sprzedaży poza granicami kraju);
- rozszerzenie możliwości udziału lekarzy specjalistów w dziedzinie farmakologii klinicznej w procesie kwalifikacji do programów lekowych.

Tabela 7. Zestawienie opinii ekspertów klinicznych

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego		prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
1.	Epidemiologia – szacowanie liczebności populacji docelowej		/przedstawiono w rozdziale 3.3.1/		
2.	Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Istotny klinicznie punkt końcowy	Istotnymi klinicznie punktami końcowymi jest zgon, udar, ponowny ostry zespół wieńcowy oraz konieczność rewaskularyzacji. Praluent ma badania, w których wykazano wpływ na istotne kliniczne punkty końcowe.	Zgon, zawał serca, udar, hospitalizację, wartość LDL, jakość życia, tolerancja wysiłku, powrót do aktywności zawodowej	Zgon, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu, zabieg rewaskularyzacji mięśnia sercowego, zabiegi rewaskularyzacyjne w zakresie innych tętnic
		Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	-	Redukcja zawału czy udaru o 15-20 jest istotna klinicznie, poprawa jakości życia w sposób zależny od dotychczasowej aktywności życiowej, zawodowej i sportowej.	Każde zdarzenie, którego można uniknąć przynosi korzyść pacjentowi
3.	Proszę wskazać leki stosowane we wnioskowanym wskazaniu	Możliwe do zastosowania	<u>Pacjenci z HeFH (niewystarczająca nieskuteczność leczenia):</u> - inhibitory PCSK9 (alirokumab, evolocumab lub inclisiran), ezetimib, fibraty <u>Pacjenci z HeFH (nietolerancja statyn):</u> - inhibitory PCSK9 (alirokumab, evolocumab lub inclisiran) <u>Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (nietolerancja statyn):</u> - inhibitory PCSK9 (alirokumab, evolocumab lub inclisiran)	<u>Pacjenci z HeFH (niewystarczająca nieskuteczność leczenia):</u> - statyna, ezetimib, kwas bempedowy, PCSK9i, inclisiran, skojarzenia <u>Pacjenci z HeFH (nietolerancja statyn):</u> - ezetimib, kwas bempedowy, PCSK9i, inclisiran, skojarzenia <u>Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (niewystarczająca skuteczność leczenia):</u> - statyna, ezetimib, kwas bempedowy, PCSK9i, inclisiran, skojarzenia <u>Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (nietolerancja statyn):</u> - ezetimib, kwas bempedowy, PCSK9i, inclisiran, skojarzenia <u>Pediatryczni pacjenci z HeFH (niewystarczająca skuteczność leczenia)</u> - statyna, PCSK9i <u>Pediatryczni pacjenci z HeFH (nietolerancja statyn)</u> - PCSK9i	<u>Dorośli pacjenci z HeFH:</u> - Alirokumab - Ewolokumab - Inklisiran - Kwas bempediowy <u>Pacjenci pediatryczni z HeFH:</u> - Alirokumab - Ewolokumab <u>Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym:</u> - Alirokumab - Ewolokumab - Inklisiran - Kwas bempediowy
		Rekomendowane przez wytyczne kliniczne	<u>Pacjenci z HeFH (niewystarczająca nieskuteczność leczenia):</u> - kwas bempedoinowy - inhibitory PCSK9 (alirokumab, evolocumab lub inclisiran)	<u>Pacjenci z HeFH (niewystarczająca nieskuteczność leczenia):</u> statyna, ezetimib, kwas bempedowy, PCSK9i, inclisiran, skojarzenia	<u>Dorośli pacjenci z HeFH:</u> - Alirokumab - Ewolokumab - Inklisiran - Kwas bempediowy

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
		<u>Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (niewystarczająca skuteczność leczenia):</u> • kwas bempedoinowy • inhibitory PCSK9 (alirokumab, evolocumab lub inclisiran)	<u>Pacjenci z HeFH (niewystarczająca nieskuteczność leczenia):</u> • ezetymib, kwas bempedowy, PCSK9i, inclisiran, skojarzenia <u>Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (niewystarczająca skuteczność leczenia):</u> • statyna, ezetymib, kwas bempedowy, PCSK9i, inclisiran, skojarzenia <u>Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (nietolerancja statyn):</u> • ezetymib, kwas bempedowy, PCSK9i, inclisiran, skojarzenia <u>Pediatryczni pacjenci z HeFH (niewystarczająca skuteczność leczenia)</u> • statyna, PCSK9i <u>Pediatryczni pacjenci z HeFH (nietolerancja statyn)</u> • PCSK9i	<u>Pacjenci pediatryczni z HeFH:</u> • Alirokumab • Ewolokumab <u>Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym:</u> • Alirokumab • Ewolokumab • Inclisiran • Kwas bempedowy
	Stosowane aktualnie w Polsce	<u>Pacjenci z HeFH (niewystarczająca nieskuteczność leczenia):</u> • inhibitory PCSK9 (alirokumab, evolocumab lub inclisiran) <u>Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (niewystarczająca skuteczność leczenia):</u> • inhibitory PCSK9 (alirokumab, evolocumab lub inclisiran)	<u>Pacjenci z HeFH (niewystarczająca nieskuteczność leczenia):</u> • statyna, ezetymib, PCSK9i, inclisiran, skojarzenia <u>Pacjenci z HeFH (nietolerancja statyn):</u> • ezetymib, PCSK9i, inclisiran, skojarzenia <u>Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (niewystarczająca skuteczność leczenia):</u> • statyna, ezetymib, PCSK9i, inclisiran, skojarzenia <u>Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (nietolerancja statyn):</u> • ezetymib, PCSK9i, inclisiran, skojarzenia	<u>Dorośli pacjenci z HeFH:</u> • Alirokumab • Ewolokumab • Inclisiran <u>Pacjenci pediatryczni z HeFH:</u> • Alirokumab • Ewolokumab <u>Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym:</u> • Alirokumab • Ewolokumab • Inclisiran
4.	Proszę podać technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we	Aktualnie stosowane technologie medyczne (% pacjentów aktualnie stosujących → odsetek pacjentów stosujących w	-	<u>Dorośli pacjenci z HeFH:</u> • PCSK9i: 5% → wzrost o 2-4% • Inclisiran: 1% → wzrost o 2-4% • Brak leczenia: 5% → spadek o ok. 3% <u>W populacjach dorosłych pacjentów z HeFH i pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym:</u> • Alirokumab: <1% → 1%

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego		prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
	wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących	przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)		<u>Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym:</u> - PCSK9i: 10% → wzrost o 2-4% (subpopulacja z niewystarczającą skutecznością leczenia) lub o 4-6% (subpopulacja z nietolerancją statyn) - Inklisiran: 1% → wzrost o 2-4% - Brak leczenia: 5% → spadek o ok. 5% subpopulacja z niewystarczającą skutecznością leczenia) lub o 3% (subpopulacja z nietolerancją statyn) <u>Pediatryczni pacjenci z HeFH:</u> - PCSK9i: 1% → wzrost o 3-5% - Brak leczenia: 10% → spadek o 4-5%	- Ewolokumab: <1% → 1% - Inklisiran: <1% → 1% <u>W populacji pediatrycznych pacjentów z HeFH:</u> - Alirokumab: <1% → 1% - Ewolokumab: <1% → 1%
	Technologia najtańsza			Brak leczenia	-
	Technologia najskuteczniejsza		-	PCSK9i	- Alirokumab - Ewolokumab
	Refundowane		-	PL B.101: Alirokumab, ewolokumab, inklisiran	PL B.101: Alirokumab, ewolokumab, inklisiran
	Uzasadnienie i/lub referencje bibliograficzne		-	-	-
5.	Jakie widzą Państwo problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych tj. - wysokich dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem, - wysokich dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem i inhibitorami PCSK9 w ramach PL B.101?		Nie każdy pacjent wymagający leczenia hipolipemizującego, a jednocześnie nietolerujący statyn lub nie uzyskujących docelowych wartości LDL-ch na max. tolerowanej dawce statyny z ezetymibem kwalifikowany jest do leczenia PCSK-9 inhibitorami, choć powinno to mieć miejsce zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Opcja alternatywna (jako klasa IA) – kwas bempediowy jest nadal niedostępny w Polsce.	Zgodnie z zaleceniami konieczne jest osiągnięcie celów terapeutycznych, jednocześnie wobec wysokiej ceny terapii nie jest to możliwe bez refundacji leczenia. Uważam, że podstawowym problemem jest rozbieżność celów dla włączenia terapii w programie B101 i celami deklarowanymi w wytycznych	<u>Wysokie dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem</u> Duży odsetek pacjentów odmawia leczenia statyną, zgłasza objawy spełniające kryteria objawów „nocebo”, stosuje leki nieregularnie i przerywa terapię <u>Wysokie dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem i inhibitorami PCSK9 w ramach PL B.101</u> Forma programu lekowego stanowi skuteczną barierę
6.	Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?		<u>Dorośli pacjenci z HeFH</u> W grupie pacjentów z DLCN 6-8 badanie genetyczne powinno być elementem kwalifikacji do programu B101 i leczenie PCSK9 i powinno być rozpoczynane po uzyskaniu potwierdzenia diagnozy Ponadto uważam za nieuzasadnione rozróżnianie alirokumabu i ewolokumabu od inklisiranu w zakresie poziomu dowodów w przypadku hipercholesterolemii rodzinnej (FH), t.j. wszystkie leki powinny być stosowane	<u>W odniesieniu do wszystkich rozpatrywanych populacji pacjentów:</u> Optymalnym rozwiązaniem byłaby systematyczna modyfikacja programu lekowego B.101 każdorazowo po aktualizacji wytycznych towarzystw naukowych w zakresie docelowych wartości cholesterolu LDL. Umożliwiłoby to dynamiczne dostosowywanie kryteriów kwalifikacji do aktualnego stanu wiedzy medycznej oraz zaleceń europejskich i krajowych.	Refundacja apteczna

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
		u pacjentów z potwierdzoną heterozygotyczną postacią FH. Korzyści z jednoznacznej diagnozy genetycznej, a także potencjalnie wcześniejszego wykrycia FH potem wśród najbliższych probanda zdecydowanie przewyższają nakłady finansowe, będą również bardziej rozsądne i tańsze niż leczenie wszystkich z DLCN od 6 pkt. <u>Pediatryczni pacjenci z HeFH</u> Do oceny KK ds. Kardiologii Dziecięcej <u>Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</u> Standardy włączenia, czas leczenia statynami i terapią złożoną oraz postępowania w programie B101 powinny być jak najbardziej ujednolicone. Środki przeznaczone na realizację programu B101 powinny być znacząco zwiększone. Głównym ograniczeniem możliwości leczenia pacjentów w programie jest ograniczona ilość środków przewidzianych na jego realizację przez NFZ. Liczba osób obecnie leczonych w programie mogłaby być znacząco większa. Dalsze rozpowszechnienie programu koordynowanej opieki ma większe szanse na poprawę stanu zdrowia powyższej populacji, niż obniżenie wejściowego stężenia LDL do programu B101.	Równocześnie kluczowym elementem poprawy dostępności do leczenia jest rozszerzenie możliwości udziału lekarzy specjalistów w dziedzinie farmakologii klinicznej w procesie kwalifikacji do programów lekowych. Farmakolodzy kliniczni, posiadający uprawnienia do leczenia zarówno dorosłych, jak i dzieci, często uzyskują tę specjalizację jako kolejną – po specjalizacji bazowej, najczęściej z zakresu chorób wewnętrznych, pediatrii lub innych specjalności klinicznych. Z tego względu, dopuszczenie lekarzy farmakologii klinicznej do kwalifikowania pacjentów do programów lekowych – analogicznie jak lekarzy innych specjalizacji – mogłoby w sposób istotny zwiększyć dostępność terapii zarówno dla dzieci, jak i dorosłych. Ponadto, z uwagi na ich kompetencje w zakresie oceny farmakokinetyki, bezpieczeństwa leków, interakcji oraz terapii złożonej, udział farmakologów klinicznych stanowiłby również istotną wartość merytoryczną i jakościową w realizacji programu.	
7.	Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z refundacją produktu Praluent w omawianym wskazaniu?	Rozszerzenie wskazań refundacyjnych na grupę z DLCN 6-8 może spowodować nadrozpoznanie nietolerancji statyn i leczenie osób, których można skutecznie leczyć statynami. Obniżenie stężenia LDL będącego wskazaniem do leczenia w programie B101 w tym wskazaniu tylko dla alirokumabu nie ma uzasadnienia z punktu widzenia zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.	W mojej ocenie, przy jasno określonych kryteriach kwalifikacji i właściwie prowadzonym nadzorze nad realizacją programu lekowego, nie przewiduję istotnego ryzyka nadużyć ani niewłaściwego zastosowania produktu Praluent w omawianych wskazaniach. Terapia ta dotyczy ściśle zdefiniowanej, wysokorozpoznawalnej klinicznie populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub ciężką hipercholesterolemią, u których standardowe leczenie (statyny, ezetymib) jest nieskuteczne lub niewystarczające. Jedynym realnym zagrożeniem, które należy brać pod uwagę, jest ryzyko nielegalnego	Nieprzestrzeganie kryteriów włączenia do badania, w tym w szczególności obecności prawdziwej nietolerancji statyn.

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
			wywozu leku i sprzedaży poza granicami kraju, wynikające z jego wysokiej ceny i ograniczonej dostępności w niektórych państwach. W celu ograniczenia tego ryzyka zasadne byłoby rozważenie podawania leku w warunkach poradni specjalistycznej – takich jak poradnia lipidowa lub poradnia farmakologii klinicznej – co pozwalałoby na pełną kontrolę nad wydaniem i rzeczywistym zastosowaniem produktu u konkretnego pacjenta. Choć wprowadzenie takiego rozwiązania mogłoby stanowić pewne organizacyjne wyzwanie – zwłaszcza przy lekach wymagających częstego podania – w przypadku Praluentu, który stosowany jest zwykle co 2 lub 4 tygodnie, jest to możliwe do efektywnego wdrożenia w ramach istniejącej struktury ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.	
8.	Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>mogą bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci z ekstremalnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wg ESC/PTK	-	Generalnie należy uznać, że im bardziej pacjent obciążony, im większe jest jego ryzyko sercowo-naczyniowe, tym większe korzyści odnosi ze skutecznego leczenia hipercholesterolemii.
9.	Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?	Przy proponowanym znacznym rozszerzeniu kryteriów włączenia do programu na leczeniu nie skorzystają w porównywalny sposób osoby z OZW na podłożu innym niż miażdżycowy, osoby z wynikiem ABI wynikającym z innych przyczyn niż miażdżycy kończyn dolnych Nie jest jasne, czy osoby z prawdopodobną rodzinną hipercholesterolemią (DLCN 6-8) korzystają z leczenia alirokumabem.	-	Pacjenci z krótkim oczekiwanym czasem przeżycia (z powodu np. znacznie zaawansowanej choroby nowotworowej).
10.	Proszę o uwagi do proponowanych zmian kryteriów włączenia do programu lekowego ze szczególnym uwzględnieniem następujących aspektów	/przedstawiono w rozdziale 7/		
11.	Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dotyczące stosowania ocenianej technologii dostrzegają Państwo w związku z rozszerzeniem populacji pacjentów (zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji do PL)?	Propozycja zmiany kryteriów włączania pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym do leczenia alirokumabem może z jednej strony dalej zwiększyć dostępność tego nowoczesnego i skutecznego leczenia, jednakże z drugiej strony w świetle olbrzymich problemów finansowych NFZ i jednostek	Jednym z istotnych wyzwań związanych z ewentualnym rozszerzeniem populacji objętej programem lekowym jest niedostateczna liczba ośrodków zajmujących się leczeniem dyslipidemii, w szczególności poradni lipidowych, metabolicznych oraz ambulatoryjnych jednostek	Z punktu widzenia pacjentów i lekarzy nie widzę problemów. Z punktu widzenia budżetu należy ocenić wpływ na budżet.

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešk (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
		ochrony zdrowia, paradoksalnie może zmniejszyć korzyści z leczenia w perspektywie całej populacji, gdy bez istotnego zwiększenia alokacji finansowej na ten program, znajdą się w nim osoby o mniejszym ryzyku, a przez to o potencjalnie zmniejszonej korzyści z leczenia alirokumabem, a nie będzie finansowania dla osób z wyższym ryzykiem i potencjalnie związaną z tym wyższą korzyścią ze stosowania tego leku. Aktualnie głównym problemem jest zbyt mała ilość środków alokowanych do programu i płatności poniżej wydatków w programie, co pociąga za sobą decyzje jednostek ochrony zdrowia ograniczające dostępność do leczenia. Kolejnym potencjalnym problemem może być nadmierna zgłaszalność nietolerancji statyn, której nie można potwierdzić obiektywnymi metodami.	wysokospecjalistycznych, które mogłyby prowadzić kwalifikację i długoterminową kontrolę pacjentów w programie. Na uwagę zasługuje również fakt, że w obecnym modelu organizacyjnym niewykorzystany pozostaje potencjał specjalistów farmakologii klinicznej. Są to wysokiej klasy lekarze, posiadający przygotowanie kliniczne do prowadzenia złożonej farmakoterapii, oceny działań niepożądanych, nietolerancji oraz interakcji leków, co czyni ich szczególnie przydatnymi w populacji pacjentów z nietolerancją statyn lub wielochorobowością. Specjalista farmakologii klinicznej posiada uprawnienia do leczenia zarówno osób dorosłych, jak i dzieci, a poradnie o profilu farmakologii klinicznej funkcjonują w wielu województwach w ramach AOS. Uznanie farmakologów klinicznych jako osób uprawnionych do kwalifikacji i prowadzenia terapii w ramach programów lekowych (w tym B.101) byłoby zasadne i racjonalne z punktu widzenia kompetencji oraz dostępności kadrowej. W szczególności dotyczy to pacjentów: - z pełną nietolerancją statyn (wymagających dokładnej oceny przyczyn i prób ponownego wprowadzenia leczenia), - z trudnymi przypadkami farmakooporności lub polifarmakoterapią, - pediatrycznych i młodych dorosłych z ciężkimi zaburzeniami lipidowymi. Włączenie specjalistów farmakologii klinicznej jako jednej z grup kwalifikujących i prowadzących pacjentów mogłoby zwiększyć dostępność programu, skrócić ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną oraz poprawić bezpieczeństwo i skuteczność terapii.	
12.	Dotychczasowe zapisy PL B.101 zakładają tożsame kryteria kwalifikacji do leczenia ewolokumabem, alirokumabem oraz inklisiranem dla dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu	Nie znam uzasadnienia merytorycznego dla zróżnicowania tych kryteriów pomiędzy alirokumabem a pozostałymi lekami	Jedynym punktem różnicującym podczas stosowania inclisiranu powinien być inny punkt czasowy oceny skuteczności w porównaniu do PCSK9i	Nie ma uzasadnienia. Lepiej byłoby ujednolicić kryteria

Lp.	Pozycje z formularza stanowiska eksperckiego	prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
	sercowo-naczyniowego. Czy w Państwa opinii istnieje uzasadnienie dla różnicowania kryteriów pomiędzy poszczególnymi terapiami?			
13.	Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	Badanie dotyczące rodzinnej hipercholesterolemii w Polsce Chlebus K et al. <i>Kardiol Pol</i> 2018;76(6):960-967. DOI: 10.5603/KP.a2018.0053 Schwartz et al. <i>N Engl J Med</i> 2018;379:2097-2107 DOI: 10.1056/NEJMoa1801174 – badanie <i>Odyssey Outcomes</i>	-	Wyniki badań POLASPIRE II, POLASPIRE III, INTERASPIRE oraz EUROASPIRE V. oraz liczne wyniki badań klinicznych dowodzących korzyści z skutecznego obniżania hipercholesterolemii u osób z objawową miażdżycą, a także ich metaanalizy.
14.	Inne uwagi	-	-	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. produkt leczniczy produkt leczniczy Praluent jest finansowany w ramach programu lekowego B.101, w grupie limitowej „1181.0, Alirocumab”.

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

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

Grupa limitowa	Substancja czynna	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
wykaz A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem				
46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	atorwastatyna	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: - Leczenie hipercholesterolemii (u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną); homozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii); - zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym (zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka);	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%
	lowastatyna	- w pierwotnej hipercholesterolemii (typu II a i II b), jednocześnie z odpowiednią dietą w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów, u których leczenie dietą lub innymi metodami nie było wystarczająco skuteczne, - w miażdżycy tętnic wieńcowych u pacjentów ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w surowicy, u których stosowanie diety lub innych metod nie było wystarczająco skuteczne		30%
	rosuwastatyna	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: - leczenie hipercholesterolemii (pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych (w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia; rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia); - zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym (zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka);	-	30%
	simwastatyna	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: - leczenie hipercholesterolemii (pierwotna hipercholesterolemia lub mieszana dyslipidemia; rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia); - zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym (zmniejszenie śmiertelności i zachorowalności na choroby serca i naczyń u pacjentów z objawową miażdżycą naczyń mięśnia sercowego lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą	30%

Grupa limitowa	Substancja czynna	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
			mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	
47.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - fibraty	fenofibrat	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: - leczenie ciężkiej hipertrójglicydemii z niskim stężeniem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) lub bez; - mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane;	-	30%
48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	ezetymib	leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka	-	30%
	ezetymib + atorwastatyna	- leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane w takich samych dawkach; - zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym	-	30%
	ezetymib + rozuwastatyna	- zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; - leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	-	30%
wykaz B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego B.101 LECZENIE PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI LIPIDOWYMI (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)				
1198.0, Ewolokumab	ewolokumab	Zgodnie z zapisami programu lekowego. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego: 1) LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i: a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez co najmniej 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem, lub b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie	nd	bezpłatnie

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

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

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji / uwagi analityków Agencji
- dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną - dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego		
Komparatory wybrane przez Wnioskodawcę		
Placebo + SoC opieka standardowa (SoC) rozumiana jako leczenie statynami ± ezetymibem (odpowiadająca placebo w badaniach klinicznych)	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	Wybór komparatora zasadny, niepełny

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji / uwagi analityków Agencji
	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, które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla alirokumabu w praktyce klinicznej jest placebo.	
Inne komparatory wskazane przez Agencję		
Ewolokumab + SoC	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.	Wytyczne praktyki klinicznej zgodnie wskazują, że u pacjentów, którzy nie osiągnęli celu terapeutycznego podczas dotychczasowego leczenia (statyny+ezetymib lub ezetymib w monoterapii w przypadku nietolerancji statyn) zaleca się intensyfikację terapii hipolipemizującej poprzez dodanie do dotychczasowego leczenia inhibitora PCSK9 / inlisiranu. Wnioskowane obecnie wskazanie określono zmienionymi zapisami programu lekowego B.101 dla inklisiranu, które różnią się od dotychczasowych kryteriów włączenia do programu lekowego (rozszerzenie wskazania). Należy jednak podkreślić, że obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.101 w zakresie leczenia ewolokumabem, alirokumabem i inklisiranem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym są spójne dla wszystkich trzech terapii. Eksperci w swoich opiniach również podkreślają brak uzasadnienia dla zróżnicowania kryteriów pomiędzy poszczególnymi terapiami. Należy również podkreślić, iż sam Wnioskodawca założył, że planowane rozszerzenie kryteriów włączenia dla leczenia alirokumabem obejmie również ewolokumab i inklisiran. <u>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, analitycy Agencji uznają za zasadne przyjęć alirokumab oraz inklisiran za komparatory.</u>
Inklisiran + SoC		
• pediatryczni pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną		
Ewolokumab + SoC	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.	Wybór prawidłowy (w populacji od 10-18 r.ż.)
Placebo + SoC		Wybór prawidłowy (w populacji od 8-10 r.ż.)

W ramach wytycznych praktyki klinicznej, wskazuje się, że w populacji dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, jak również dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, w przypadku braku osiągnięcia celu terapeutycznego podczas leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyn oraz ezetymibem zaleca się dodanie do dotychczasowego leczenia inhibitorów PCSK9 (evolokumab, aliokumab), inklisiranu lub kwasu bempediowego. W przypadku nietolerancji statyn wskazuje się na zasadność zastosowania w pierwszej kolejności ezetymibu, a następnie dodania do ezetymibu inhibitora PCSK9, inklisiranu lub kwasu bempediowego. Natomiast w populacji pacjentów pediatrycznych z FH w przypadku nieskuteczności terapii pierwszego wyboru tj. statyn, jak również zintensyfikowanej poprzez dodanie ezetymibu, lub w przypadku nietolerancji statyn, zaleca się stosowanie inhibitorów PCSK9 – aliokumab oraz evolokumabu.

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

Podsumowując, jako komparatory należy uwzględnić:

- w przypadku dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz dorosłych pacjentów z FH:
 - SoC – kontynuacja terapii statyną w maksymalnych tolerowanych dawkach + ezetymib lub ezetymib w monoterapii (w przypadku nietolerancji statyn);
 - ewolokumabu + SoC;
 - inklisiran + SoC;
- w populacji pacjentów pediatrycznych z FH:
 - SoC – kontynuacja terapii statyną w maksymalnych tolerowanych dawkach + ezetymib lub ezetymib w monoterapii (w przypadku nietolerancji statyn);
 - ewolokumabu + SoC.

Wnioskodawca założył, że planowane rozszerzenie kryteriów włączenia dla leczenia alirokumabem obejmie również ewolokumab i inklisiran. Jednocześnie wskazał, że obecnie w populacji, która zostanie objęta refundacją po wprowadzeniu planowanego rozszerzenia, nie jest refundowany żaden z lek ukierunkowany na PCSK9. Analitycy Agencji wskazują, iż obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.101 w zakresie leczenia alirokumabem, ewolokumabem i inklisiranem pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz dorosłych pacjentów z FH są spójne dla wszystkich trzech terapii, a ponadto Ekspert w swoich opiniach również podkreślają brak uzasadnienia dla zróżnicowania kryteriów pomiędzy poszczególnymi terapiami. W związku z tym, w opinii analityków Agencji zasadnym jest uznanie schematów z wykorzystaniem ewolokumabu oraz inklisiranu jako komparatory.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej alirokumabu (Praluent) w leczeniu dorosłej lub pediatrycznej populacji pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytych OZW, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (IDC-10: E78. 01, I21, I22, I24)”.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- dorośli chorzy ze zdiagnozowaną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną: - prawdopodobna lub pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. ≥ 6 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network, - 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: - 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; - 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 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		Populacja zgodna z zapisami uzgodnionego programu lekowego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	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 dogłowych; • 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	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]).	-	Brak uwag
Komparatory	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	-	Wybór prawidłowy, niepełny. Zwraca się jednak uwagę na nieprecyzyjne zdefiniowanie SoC (jako statyny ± ezetymib). Przyjęty zapis sugeruje, iż w ramach SoC stosowane są zawsze statyny oraz opcjonalnie ezetymib. W przypadku pacjentów z całkowitą nietolerancją statyn, statyny nie będą stosowane. W związku z powyższym, w opinii analityków Agencji komparator powinien być zróżnicowany w zależności od populacji, tj. SoC rozumiany jako statyny+ezetymib w przypadku braku nietolerancji statyn oraz SoC rozumiany jako ezetymib w przypadku całkowitej nietolerancji statyn. Ponadto, w opinii analityków Agencji zasadnym jest uznanie terapii wykorzystaniem ewolokumab + SoC oraz inkisiran + SoC (uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 3.6) W odniesieniu do komparatora w populacji pediatrycznej również zwraca się uwagę na brak uwzględnienia SoC (stosowanej w połączeniu z ewolokumabem). Co więcej, należałoby doprecyzować informację odnośnie przyjętych komparatorów w zależności od grupy wiekowej (zgodnie z informacjami w rozdziale 3.6)
Punkty końcowe (wyniki zdrowotne)	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,	-	Wybór prawidłowy, niepełny. W populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną nie uwzględniono punktów końcowych odnoszących się do zdarzeń sercowo-naczyniowych (uwzględniono wyłącznie surogaty). W populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego nie uwzględniono punktów

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- 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, - udar niedokrwienno (zakończony lub niezakończony zgonem), - niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji, - przypadki choroby wieńcowej, - poważna choroba wieńcowa, - wszelkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, - zgon z jakiegokolwiek 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.		końcowych takich jak: zmiana stężenia LDL-C, odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny w zakresie zmiany stężenia LDL-C.
Typ badań	- 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.	-	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz wtórnych, dokonano przeszukania m.in. Cochrane Library, EMBASE (Elsevier) oraz MEDLINE (PubMed). Jako datę wyszukiwania podano 9.09.2024 r.

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

W zaprojektowanych strategiach Wnioskodawcy zastosowano filtry ograniczające, tj. filtry dotyczące RCT, Clinical Rrials w przypadku badań pierwotnych oraz filtry dotyczące przeglądów systematycznych i metaanaliz w przypadku badań wtórnych. Nie zastosowano natomiast filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy (z odniesieniem do słów kluczowych dotyczących interwencji). Drobne zastrzeżenia budzić mogą zastosowane filtry odnoszące się do rodzaju badań, gdyż identyfikacji podlegać będą jedynie prace odpowiednio zindeksowane, natomiast ryzyko pominięcia kluczowych w procesie oceny badań wydaje się być znikome.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 18.06.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji zidentyfikowali dodatkowe badania wtórne (Rajendran 2024, Liu 2024, Jiang 2025, Zhang 2025) i w ramach pisma dotyczącego niespełnienia wymagań minimalnych zwrócili

się do Wnioskodawcy z prośbą o ich weryfikację pod kątem kwalifikacji do przeglądu na rzecz analizy klinicznej. W odpowiedzi Wnioskodawca uwzględnił dodatkowo opracowania wtórne Liu 2024, Jiang 2025 oraz Zhang 2025.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Dorośli z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono:

- 8 badań pierwotnych (opisanych w 13 publikacjach):
 - 4 badania z randomizacją (RCT) na rzecz oceny efektywności klinicznej: ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY Long-Term, ODDYSEY HIGH FH;
 - 3 badania jednoramienne w ramach analizy bezpieczeństwa: ODYSSEY OLE, ODYSSEY APPRISE i NCT01576484;
 - 1 RCT 2 fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych dawek alirokumabu: NCT01266876;
- 7 badań wtórnych (przeglądy systematyczne):
 - 6 badań wtórnych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa: Gouni-Berthold 2016, Luthra 2022, Shukla 2019, Jiang 2025, Liu 2024, Zhang 2025;
 - 1 przegląd systematyczny analizujący wyłącznie bezpieczeństwo: Karatasakis 2017.

W ramach niniejszej analizy skupiono się na kluczowych badaniach, o najwyższym poziomie wiarygodności stanowiących podstawę wnioskowania o efektywności klinicznej alirokumabu.

W ramach badań pierwotnych przedstawiono wyniki badań umożliwiających wnioskowanie o efektywności alirokumabu względem placebo, obejmujących populację najbliższą wnioskowanej tj. z LDL-C >70 mg/dl (po dotychczasowej terapii hipolipemizującej) oraz HeFH – ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY Long-Term (wyniki dla podgrupy z HeFH). Odstąpiono od szczegółowej analizy badania ODDYSEY HIGH FH, do którego kwalifikowano pacjentów z LDL-C >160 mg/dl.

Na rzecz wnioskowania o efektywności klinicznej alirokumabu względem placebo oraz pozostałych leków ukierunkowanych na PCSK9 (ewolokumab, inkilisiran) analizie poddano następujące badania wtórne: Jiang 2025, Zhang 2025, Liu 2024. Odstąpiono od analizy następujących badań wtórnych: Gouni-Berthold 2016, Shukla 2019 oraz Luthra 2022, gdyż są to badania obejmujące jedynie analizę jakościową oraz Karatasakis 2017 (ze względu na uwzględnienie bardziej aktualnego PS dla oceny bezpieczeństwa).

Dorośli z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono:

- 2 badania pierwotne:
 - 1 RCT w ramach analizy efektywności klinicznej: ODYSSEY OUTCOMES;
 - 1 badanie skuteczności praktycznej: Elis 2023;
- 12 badań wtórnych (przeglądy systematyczne):
 - 5 przeglądów systematycznych, w których analizowano punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa: Bodapati 2023, Guedeney 2022, Mu 2020, Turgeon 2018 oraz Zhao 2024,
 - 5 badań wtórnych, odnoszących się wyłącznie do bezpieczeństwa: Alturki 2019, Cordero 2020, Du 2019, Ma 2021 oraz Wang 2021;
 - 2 opracowania skupiające się wyłącznie na analizie punktów końcowych dotyczących skuteczności: Burnett 2022 oraz Schmidt 2020.

W ramach niniejszej analizy skupiono się na kluczowych badaniach, o najwyższym poziomie wiarygodności stanowiących podstawę wnioskowania o efektywności klinicznej alirokumabu.

Na rzecz wnioskowania o efektywności klinicznej alirokumabu względem placebo oraz pozostałych leków ukierunkowanych na PCSK9 (ewolokumab, inkilisiran) analizie poddano następujące badania wtórne: Bodapati 2023 oraz Burnett 2022 (najbardziej aktualne PS, uwzględniające analizę ilościową badań włączonych). Nie

uwzględniono przeglądy systematycznych, w których analizowano wyłącznie badanie ODYSSEY OUTCOMES, gdyż badanie to zostało uwzględnione w ramach badań pierwotnych.

Populacja pediatryczna z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono:

- 2 badania pierwotne:
 - 1 RCT na rzecz oceny efektywności klinicznej: NCT03510884;
 - 1 badanie jednoramienne w ramach analizy bezpieczeństwa: ODYSSEY KIDS.

W wyniku przeglądu nie zidentyfikowano żadnych badań wtórnych w ocenianej populacji pediatrycznej.

W przypadku populacji pediatrycznej z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących alirokumab z ewolokumabem. W odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych, Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opracowań pierwotnych dla ewolokumabu dotyczących efektywności klinicznej - włączono ostatecznie jedno badanie HAUSER-RCT. Po analizie heterogeniczności odnalezionych badań w populacji pacjentów pediatrycznych z HeFH zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego porównanie przez wspólny komparator (placebo) przy użyciu metody Buchera. Szczegółowy opis metodyki przeprowadzonego porównania przedstawiono w rozdziale 6 AKL.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Dorośli z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy w populacji dorosłych pacjentów z FH

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ODYSSEY FH I (NCT01623115) (Kastelein 2015) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals	Wieloośrodkowe (91 ośrodków: USA, Austria, Kanada, Czechy, Dania, Francja, Izrael, Niemcy, Norwegia, Federacja Rosyjska, Republika Południowej Afryki, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania) badanie III fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>), kontrolowane placebo (<i>placebo-controlled</i>) <u>Randomizacja:</u> 2:1 <u>Stratyfikacja:</u> ze względu na zawał serca i/lub udar niedokrwienności w wywiadzie; intensywność leczenia statynami; region geograficzny <u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 78 tygodni Pod koniec 78-tygodniowego okresu leczenia pacjenci otrzymali możliwość wzięcia udziału w 3-letnim otwartej fazie przedłużonej, w którym wszystkim pacjentom podawano alirokumab (ODYSSEY OLE). Jeśli pacjenci zdecydowali się nie brać udziału w okresie leczenia otwartego, byli monitorowani przez 8 tygodni po leczeniu. <u>Interwencja:</u> alirokumab + LMT (statyny tj. rozuwastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna w stałej dawce z lub bez innych LMT) Alirokumab: w dawce 75 mg co 2 tygodnie, dawkę zwiększano do 150 mg	<u>Kryteria włączenia:</u> • Wiek ≥ 18 r.ż., • Potwierdzona diagnoza HeFH (w oparciu o genotypowanie lub o kryteria kliniczne: Simon Broome criteria lub <i>World Health Organization/Dutch Lipid Network Criteria</i> z wynikiem >8 punktów), • LDL-C ≥ 70 mg/dl pacjentów z udokumentowaną chorobą układu krwionośnego tj. zawał serca, udar niedokrwienności (wtórna profilaktyka), • LDL-C ≥ 100 mg/dl u pacjentów bez w/w chorób układu krwionośnego (pierwotna profilaktyka), • Leczenie maksymalną tolerowaną dawką statyn (tj. rozuwastatyna w dawce 20 lub 40 mg/dziennie; atorwastatyna w dawce 40 lub 80 mg/dziennie, simwastatyna w dawce 80 mg/dziennie) - pacjenci, którzy nie mogą stosować zarejestrowanych dawek maksymalnych powinni być leczeni statynami w dawce maksymalnej ustalonej przez lekarza prowadzącego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Wiek <18 lat lub wiek pełnoletniości, w zależności od tego, który jest wyższy, • LDL-C < 70 mg/dl (1,81 mmol/l) i choroba sercowo-naczyniowa, • LDL-C < 100 mg/dl (2,59 mmol/l) i brak choroby sercowo-naczyniowej, • Trójglicerydy w surowicy na czczo > 400 mg/dl (4,52 mmol/l), • Znana historia homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii.	<u>Pierwszorzędowy:</u> • zmiana % stężenia LDL-C, <u>Pozostałe (wybrane):</u> • zmiana % stężenia Apo B, • zmiana % stężenia nie-HDL-C, • zmiana % stężenia cholesterolu całkowitego, • zmiana % stężenia Lp(a), • zmiana % stężenia HDL-C, • zmiana % stężenia trójglicerydów na czczo, • zmiana % stężenia Apo A1, • odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiagających poziom LDL-C <70 mg/dl lub pacjentów z wysokim ryzykiem CVD osiagających poziom LDL-C <100 mg/dl, odsetek pacjentów osiagających poziom LDL-C <70 mg/dl, • AE (w tym AE szczególnego zainteresowania), • oznaczenia biochemiczne, rozwój przeciwciał przeciwko ALI

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	od 12. tygodnia, gdy stężenie LDL-C wynosiło ≥ 70 mg/dl w 8. tyg. <u>Komparator:</u> placebo (PLB) + LMT (statyny tj. rozuwastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna w stałej dawce z lub bez innych LMT) PLB: podawany w postaci pojedynczego 1-ml zastrzyku podskórnego, co 2 tygodnie LMT: Przez cały czas trwania badania pacjenci kontynuowali stosowanie stabilnej dawki statyny i innych terapii LMT.	- Niedawny (w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania): MI, niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji, PCI, CABG, niekontrolowana arytmia serca, udar, przemijający udar niedokrwienny, rewaskularyzacja tętnic szyjnych, zabieg wewnątrznaczyniowy lub interwencja chirurgiczna z powodu PAD. - Niewydolność serca III lub IV według NYHA w ciągu ostatnich 12 mies. - Przebyty udar krwotoczny. <u>Liczba pacjentów</u> Ogółem: N=486; N_i=323; N_k=163.	
ODYSSEY FH II (Kastelein 2015) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals	Wieloośrodkowe (26 ośrodków: Czechy, Niemcy, Norwegia, Wielka Brytania) badanie III fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>), kontrolowane placebo (<i>placebo-controlled</i>) <u>Randomizacja:</u> 2:1 <u>Stratyfikacja:</u> ze względu na zawał serca i/lub udar niedokrwienny w wywiadzie; intensywność leczenia statynami <u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 78 tygodni Pod koniec 78-tygodniowego okresu leczenia pacjenci otrzymali możliwość wzięcia udziału w 3-letnim otwartej fazie przedłużonej, w którym wszystkim pacjentom podawano alirokumab (ODYSSEY OLE). Jeśli pacjenci zdecydowali się nie brać udziału w okresie leczenia otwartego, byli monitorowani przez 8 tygodni po leczeniu. <u>Interwencja:</u> alirokumab + LMT (statyny tj. rozuwastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna w stałej dawce z lub bez innych LMT) Alirokumab: w dawce 75 mg co 2 tygodnie, dawkę zwiększano do 150 mg od 12. tygodnia, gdy stężenie LDL-C wynosiło ≥ 70 mg/dl w 8. tyg. <u>Komparator:</u> placebo (PLB) + LMT (statyny tj. rozuwastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna w stałej dawce z lub bez innych LMT) PLB: podawany w postaci pojedynczego 1-ml zastrzyku podskórnego, co 2 tygodnie LMT: Przez cały czas trwania badania pacjenci kontynuowali stosowanie stabilnej dawki statyny i innych terapii LMT.	<u>Kryteria włączenia:</u> - Wiek ≥ 18 r.ż., - Potwierdzona diagnoza HeFH (w oparciu o genotypowanie lub o kryteria kliniczne: Simon Broome criteria lub World Health Organization/Dutch Lipid Network Criteria z wynikiem >8 punktów), - LDL-C ≥ 70 mg/dl pacjentów z udokumentowaną chorobą układu krwionośnego tj. zawał serca, udar niedokrwienny (wtórna profilaktyka), - LDL-C ≥ 100 mg/dl u pacjentów bez w/w chorób układu krwionośnego (pierwotna profilaktyka), - Leczenie maksymalną tolerowaną dawką statyn (tj. rozuwastatyna w dawce 20 lub 40 mg/dziennie; atorwastatyna w dawce 40 lub 80 mg/dziennie, simwastatyna w dawce 80 mg/dziennie) - pacjenci, którzy nie mogą stosować zarejestrowanych dawek maksymalnych powinni być leczeni statynami w dawce maksymalnej ustalonej przez lekarza prowadzącego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - Wiek <18 lat lub wiek pełnoletniości, w zależności od tego, który jest wyższy, - LDL-C < 70 mg/dl (1,81 mmol/l) i choroba sercowo-naczyniowa, - LDL-C < 100 mg/dl (2,59 mmol/l) i brak choroby sercowo-naczyniowej, - Trójglicerydy w surowicy na czczo > 400 mg/dl (4,52 mmol/l), - Znana historia homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii. - Niedawny (w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania): MI, niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji, PCI, CABG, niekontrolowana arytmia serca, udar, przemijający udar niedokrwienny, rewaskularyzacja tętnic szyjnych, zabieg wewnątrznaczyniowy lub interwencja chirurgiczna z powodu PAD. - Niewydolność serca III lub IV według NYHA w ciągu ostatnich 12 mies. - Przebyty udar krwotoczny. <u>Liczba pacjentów</u> Ogółem: N=249; N_i=167; N_k=82.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - zmiana % stężenia LDL-C, <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zmiana % stężenia Apo B, - zmiana % stężenia nie-HDL-C, - zmiana % stężenia cholesterolu całkowitego, - zmiana % stężenia Lp(a), - zmiana % stężenia HDL-C, - zmiana % stężenia trójglicerydów na czczo, - zmiana % stężenia Apo A1, - odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL-C <70 mg/dl lub pacjentów z wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL-C <100 mg/dl, odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C <70 mg/dl, - AE (w tym AE szczególnego zainteresowania), - oznaczenia biochemiczne, rozwój przeciwciał przeciwko ALI

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ODYSSEY Long-Term (Dufour 2019, Robinson 2015) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals	Wieloośrodkowe (320 ośrodków: USA, Argentyna, Belgia, Bułgaria, Kanada, Chile, Kolumbia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Meksyk, Niemcy, Norwegia, Polska, Portugalia, Rumunia, Federacja Rosyjska, Republika Południowej Afryki Hiszpania, Szwecja, Ukraina, Wielka Brytania) badanie III fazy z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepione (<i>double-blind</i>), kontrolowane placebo (<i>placebo-controlled</i>) <u>Randomizacja:</u> 2:1 <u>Stratyfikacja:</u> ze względu na HeFH, wcześniejsze występowanie zawału lub udaru niedokrwinnego, dawkowanie statyn, region geograficzny <u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> 78 tygodni Pacjenci mieli powrócić do ośrodka badawczego w okresie badania podwójnie zaślepienego w tygodniach 0 (początkowym), 4., 8., 12., 16., 24., 36., 52., 64. i 78. oraz ponownie 8 tygodni po zakończeniu okresu badania z podwójnie ślełą próbą (tj. w 86. tygodniu) w celu przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa. <u>Interwencja:</u> alirokumab (ALI) + LMT (statyny (rozuwastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna) w stałej dawce z innymi LMT lub bez nich) ALI: w dawce 150 mg, podawany w postaci pojedynczego 1-ml zastrzyku podskórnego, który podawano w gotowej strzykawce co 2 tygodnie <u>Komparator:</u> placebo (PLB) + LMT (statyny (rozuwastatyna, simwastatyna lub atorwastatyna) w stałej dawce z innymi LMT lub bez nich) PLB: podawany w postaci pojedynczego 1-ml zastrzyku podskórnego, co 2 tygodnie	<u>Kryteria włączenia:</u> • Wiek ≥ 18 lat, • Wysokie ryzyko CVD: – Potwierdzona HeFH (genotypowanie lub w oparciu o kryteria The Dutch Lipid Clinic Network lub Simon Broome Register) $\pm$ choroba niedokrwienna serca w wywiadzie lub czynniki ryzyka, lub – Hipercholesterolemia (poza FH) i choroba niedokrwienna serca w wywiadzie lub czynniki ryzyka • LDL ≥ 70 mg/dl • Leczenie maksymalną tolerowaną dawką statyn (tj. rozuwastatyna w dawce 20 lub 40 mg/dziennie; atorwastatyna w dawce 40 lub 80 mg/dziennie, simwastatyna w dawce 80 mg/dziennie) – pacjenci, którzy nie mogą stosować zarejestrowanych dawek maksymalnych powinni być leczeni statynami w dawce maksymalnej ustalonej przez lekarza prowadzącego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Wiek < 18 lat • LDL-C < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) • Trójglicerydy w surowicy > 400 mg/dl ($> 4,52$ mmol/l) <u>Liczba pacjentów</u> Ogółem: N=2341: N_i=1553; N_k=788. <u>Pacjenci z HeFH:</u> N_i=276; N_k=139.	<u>Pierwszorzędowy:</u> • zmiana % stężenia LDL-C, <u>Pozostałe (wybrane):</u> • zmiana % stężenia Apo B, • zmiana % stężenia nie-HDL-C, • zmiana % stężenia całkowitego cholesterolu, • zmiana % stężenia Lp(a), • zmiana % stężenia HDL –C, • zmiana % stężenia trójglicerydów na czczo, • zmiana bezwzględna stężenia LDL-C, zmiana bezwzględna stężenia całkowitego cholesterolu/HDL-C, • zmiana % stężenia Apo A1, • zmiana bezwzględna współczynnika Apo B/Apo A1, • odsetek pacjentów osiągających poziom nie-HDL-C < 130 mg/dl, odsetek pacjentów osiągających poziom nie-HDL-C < 100 mg/dl, odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL < 70 mg/dl i/lub $\geq 50\%$ redukcję LDL, odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CVD osiągających stężenie LDL-C < 70 mg/dl oraz odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem CVD osiągających poziom LDL-C < 100 mg/dl, odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C < 70 mg/dl, odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C < 100 mg/dl, odsetek pacjentów osiągających stężenie Apo B/Apo A < 80 mg/dl, odsetek pacjentów osiągających poziom HDL-C < 130 mg/dl, odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją LDL-C, • bezpieczeństwo – AE.

LMT – terapia hipolipemizująca (ang. *lipid modifying therapy*); PAD – choroba naczyń obwodowych (ang. *peripheral artery disease*).

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy w populacji dorosłych pacjentów z FH

Badanie	Metodyka	Kryteria Cook'a / skala AMSTAR
Zhang 2025	Cel badania: pośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inkisiranu, alirokumabu, ewolokumabu i ewinakumabu w zakresie obniżania stężenia lipidów Rodzaj badania: przegląd systematyczny, metaanaliza sieciowa Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE, Web of Science, the Cochrane Library Populacja docelowa – kryteria włączenia dla badań pierwotnych: • dorośli pacjenci z hiperlipidemią Oceniane interwencje – kryteria włączenia do badań pierwotnych: • inkisiran, • alirokumab, • ewolokumab, • ewinakumab,	Kryteria Cook'a: 5/5 Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o niskiej wiarygodności

Badanie	Metodyka	Kryteria Cook'a / skala AMSTAR
	w porównaniu z grupą kontrolną. Metodyka włączanych badań pierwotnych: badania z randomizacją Liczba włączonych badań pierwotnych: 21 RCTs (N= 10 835 pacjentów); w tym ocena stężenia LDL-C w 20 RCTs, ocena bezpieczeństwa w 21 RCTs Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia do badań pierwotnych: - LDL-C, - HDL-C, - cholesterol całkowity, - działania niepożądane.	
Jiang 2025	Cel badania: ocena względnej skuteczności inhibitorów PCSK9 tj. alirokumab, ewolokumab i inkisiran, stosowanych w połączeniu z silnymi statynami — atorwastatyną i rozuwastatyną – u pacjentów z hiperlipidemią lub podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym spowodowanym podwyższonym poziomem cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) Rodzaj badania: przegląd systematyczny, metaanaliza sieciowa Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE, the Cochrane Library (data odcięcia: listopad 2023) Populacja docelowa – kryteria włączenia dla badań pierwotnych: - pacjenci z hiperlipidemią lub podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym Oceniane interwencje – kryteria włączenia do badań pierwotnych: - alirokumab, - ewolokumab, - inkisiran, - atorwastatyna, rosuwastatyna, w monoterapii oraz w skojarzeniu; w porównaniu z grupą kontrolną (placebo lub statyny). Metodyka włączanych badań pierwotnych: badania z randomizacją (trwające co najmniej 4 tyg.) Liczba włączonych badań pierwotnych: 68 RCTs, uwzględniających 12 interwencji; czas trwania badań: od 4 do 72 tyg. Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia do badań pierwotnych: - redukcja stężenia LDL-C, - zdarzenia niepożądane (AEs).	Kryteria Cook'a: 5/5 Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o krytycznie niskiej wiarygodności
Liu 2024	Cel badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych inhibitorów PCSK9 stosowanych w połączeniu ze statynami Rodzaj badania: przegląd systematyczny, metaanaliza sieciowa Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Cochrane Central, Web of Science, ClinicalTrials.gov Populacja docelowa – kryteria włączenia dla badań pierwotnych: - dorośli pacjenci z hipercholesterolemią Oceniane interwencje – kryteria włączenia do badań pierwotnych: - inhibitory PCSK9 w połączeniu ze statynami w porównaniu z grupą kontrolną (placebo lub ezetymib) Metodyka włączanych badań pierwotnych: badania z randomizacją, fazy 3 Liczba włączonych badań pierwotnych: 26 RCTs (N= 16 510 pacjentów) Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia do badań pierwotnych: - ocena parametrów tj. LDL-C, ApoB, Lp(A) procentowana zmiana względem wartości wyjściowych	Kryteria Cook'a: 5/5 Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o krytycznie niskiej wiarygodności

Dorośli z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy w populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ODYSSEY OUTCOMES <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals	Badanie wieloośrodkowe (1315 ośrodków w 57 krajach w Europie, Ameryce Północnej i Południowej, Australii, Azji i Afryce), randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione <u>Okres obserwacji:</u> mediana 2,8 roku (IQR 2,3-3,4) <u>Typ hipotezy:</u> superiority <u>Interwencja:</u> alirokumab 75/150 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tyg. (Q2W) <u>Kontrola:</u> placebo we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tyg. (Q2W)	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 40 lat - hospitalizacja z powodu ACS (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa) 1-12 mies. przed randomizacją - brak odpowiedniej kontroli lipidowej mimo leczenia, tj. co najmniej jedno z wymienionych: LDL-C ≥ 70 mg/dl lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl lub apoB ≥ 80 mg/dl, pomimo stosowania statyn (atorwastatyna/rozuwastatyna w intensywnych dawkach lub maksymalnie tolerowanej dawce) lub innych terapii obniżających stężenie lipidów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wiek < 40 lat - brak stabilnej terapii modyfikującej poziom lipidów przez co najmniej 2 tyg. przed randomizacją - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze - zastoinowa niewydolność serca w III lub IV klasie wg NYHA pomimo leczenia lub frakcja wyrzutowa lewej komory $< 25\%$ - udar krwotoczny w wywiadzie - rozpoznanie nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat - nieleczona niedoczynność tarczycy - stosowanie leków eksperymentalnych w ciągu ostatniego miesiąca lub 5 okresów półtrwania - nawrót ACS w ciągu 2 tyg. przed randomizacją - procedura rewaskularyzacji wieńcowej przeprowadzona w ciągu 2 tyg. przed randomizacją lub zaplanowana po randomizacji - stosowanie fibratów innych niż fenofibrat lub kwas fenofibrynowy - TG > 400 mg/dl - aktywność transaminaz wątrobowych ponad 3x powyżej górnej granicy normy - obecność antygenu HBs i/lub przeciwciał HCV - poziom kinazy kreatyniny ponad 3x powyżej górnej granicy normy - eGFR < 30 ml/(min 1,73m²) - ciąża <u>Liczba pacjentów:</u> N=18 924 Grupa alirokumabu: 9 462 (analiza skuteczności) Grupa placebo: 9 462 (analiza skuteczności)	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> złożony punkt końcowy dot. poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. <i>major adverse cardiovascular event</i>), zdefiniowany jako: zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno niezakończony lub zakończony zgonem lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca ho-spitalizacji <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - jakikolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwinną serca tj. zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem; - poważne zdarzenie niedokrwienne serca (zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem); - jakikolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienno niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem); - złożony punkt końcowy: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar niedokrwienno niezakończony zgonem; - zgon z powodu choroby wieńcowej; - zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych; - zgon z jakiegokolwiek przyczyny; - poszczególne zdarzenia złożonych punktów końcowych; - parametry lipidowe - bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Elis 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne (typu RWE) przeprowadzone w Izraelu <u>Okres obserwacji:</u> 120 (±60) dni <u>Interwencja:</u> alirokumab (rozpoczęcie leczenia w dawce 75 mg u 90% pacjentów; u 21% zwiększono dawkę)	<u>Kryteria włączenia:</u> Dorośli pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie alirokumabem w okresie 1/08/2016 do 1/05/2020 <u>Kryteria wykluczenia:</u> - leczenie anty-PCSK9 innym niż alirokumab w ciągu 180 dni przed rozpoczęciem leczeniem alirokumabem lub po rozpoczęciu terapii - pacjenci, którym zwiększono dawkę statyn lub którzy rozpoczęli leczenie ezetymibem po dacie rozpoczęcia leczenia elirokumabem <u>Liczba pacjentów:</u> N= 1095; n=623 włączonych do badania, w tym: - z bardzo wysokim ryzykiem CV: n=384 (62%) - z wysokim ryzykiem CV: n=138 (22%) - z niskim ryzykiem CV: n=101 (16%) 76% pacjentów miało nietolerancję statyn.	- zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej - osiągnięcie celu terapeutycznego w zakresie LDL-C zgodnie z wytycznymi 2019 ESC/EAS z 2019 r.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy w populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem

Badanie	Metodyka	Kryteria Cook'a / skala AMSTAR
Bodapati 2023	Cel badania: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał anty-PCSK9 Rodzaj badania: przegląd systematyczny, metaanaliza Przeszukane bazy: PubMed, Science Direct, The Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Embase oraz Google Scholar Populacja docelowa – kryteria włączenia dla badań pierwotnych: - dorośli pacjenci z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą wieńcową lub z ekwiwalentem ryzyka choroby (ang. <i>disease risk equivalent</i>) Oceniane interwencje – kryteria włączenia do badań pierwotnych: - Inhibitory PCSK – ewokolumab i alirokumab Metodyka włączanych badań pierwotnych: badania z randomizacją, fazy 2 i 3 Liczba włączonych badań pierwotnych: 21 publikacji (N=76 304 pacjentów) włączonych do analizy jakościowej Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia do badań pierwotnych: - zawał mięśnia sercowego, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), udar, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, rewaskularyzacja wieńcowa	Kryteria Cook'a: 5/5 Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o krytycznie niskiej wiarygodności
Burnett 2022	Cel badania: Ocena skuteczności terapii hipolipemizujących niebędących statynami, tj. inkisiranu, alirokumabu, ewolokumabu, kwasu bempediowego, ezetymibu u pacjentów z hipercholesterolemią i/lub zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym Rodzaj badania: Przegląd systematyczny, metaanaliza sieciowa Przeszukane bazy: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, rejestry badań klinicznych Populacja docelowa – kryteria włączenia: Dorośli pacjenci z HeFH, hipercholesterolemią nierodzinną / dyslipidemią mieszaną, z ASCVD i/lub z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C* przy terapii maks. tolerowaną dawkę statyn * dla populacji ogólnej LDL-C <100 mg/dL, dla prewencji wtórnej <70 mg/dL Przeprowadzono analizę wyników odrębnie dla 2 populacji pacjentów, tj. <u>Base case:</u> pacjenci z ASCVD i/lub wysokim ryzykiem CV stosujący maksymalne tolerowane dawki statyn <u>"All-Comers":</u> wszyscy pacjenci z hipercholesterolemią, w tym z ASCVD i HeFH i/lub z wysokim ryzykiem CV stosujący maksymalne tolerowane dawki statyn Oceniane interwencje – kryteria włączenia:	Kryteria Cook'a: 5/5 Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny o niskiej wiarygodności

Badanie	Metodyka	Kryteria Cook'a / skala AMSTAR
	- alirokumab (75 mg co 2 tyg., podskórnym, z możliwością zwiększenia dawki do 150 mg co 2 tyg. lub 150 mg co 2 tyg., podskórnym) - kwas bempediowy (180 mg raz na dobę, doustnie) - ewolokumab (140 mg co 2 tyg., podskórnym) - ezetymib (10 mg raz na dobę, doustnie) - inklisiran (284 mg w dniu 1, 90, 270 i 450), porównywane względem siebie lub względem placebo. Metodyka włączanych badań pierwotnych: badania z randomizacją Liczba włączonych badań pierwotnych: 31 RCTs włączonych do przeglądu, 23 RCTs uwzględnione w metaanalizie sieciowej Oceniane punkty końcowe – kryteria włączenia: Procentowa zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej po 24 tyg. (lub po 12 tyg., jeśli brak danych po 24 tyg.)	

Populacja pediatryczna z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

Tabela 15. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy w pediatrycznej populacji z hipercholesterolemią rodzinną

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
NCT03510884 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Badanie z randomizacją, wieloośrodkowe (43 ośrodki), podwójnie zaślepięne Randomizacja w stosunku 2:1 do dwóch kolejnych kohort dawkowania (Q2W lub Q4W), aby przez 24 tygodnie otrzymywać alirokumab lub placebo, jako uzupełnienie terapii obniżającej poziom lipidów (LLT). Randomizacja była stratyfikowana według wcześniejszego uczestnictwa w badaniu ODYSSEY KIDS oraz masy ciała na początku badania. Okres obserwacji: Po zakończeniu 24-tygodniowego leczenia metodą podwójnie ślepej próby wszyscy pacjenci mogli wziąć udział w fazie otwartej i otrzymać alirokumab w połączeniu z terapią LLT przez okres do 80 tyg. Typ hipotezy: <i>superiority</i> Interwencja: alirokumab - Kohorta Q2W: Alirokumab w dawce 40 mg (<50kg) / 75 mg (≥50 kg) - Kohorta Q4W: Alirokumab w dawce 150 mg (<50 kg) / 300 mg (≥50 kg) Jeśli w 8. tyg. stężenie LDL-C ≥110 mg/dl, dawkę alirokumabu dostosowywano w 12. tyg. do 75 mg co 2 tyg. u pacjentów o masie ciała <50 kg i 150 mg co 2 tyg. u pacjentów o masie ciała ≥50 kg, niezależnie od kohorty. Kontrola: placebo dopasowane pod względem dawki	Kryteria włączenia: - wiek od 8 do 17 lat - rozpoznanie HeFH na podstawie badań genotypowych lub kryteriów klinicznych - leczenie optymalną dawką statyn +/- innymi lekami obniżającymi poziom lipidów lub lekami niebędącymi statynami w przypadku nietolerancji statyn, przy stabilnej dawce przez co najmniej 4 tyg. przed włączeniem do badania - LDL-C ≥ 130 mg/dl (≥3,37 mmol/l), z wyjątkiem uczestników, którzy wcześniej brali udział w badaniu DFI14223 (NCT02890992) Kryteria wykluczenia: - masa ciała < 25 kg - uczestnicy w wieku od 8 do 9 lat, niebędący na etapie rozwoju Tanner 1, oraz w wieku od 10 do 17 lat, którzy nie osiągnęli etapu Tanner 2, - wtórna hipercholesterolemia, - homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia - przebyte leczenie aferezą lipidową w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania lub planowane podczas badania - niekontrolowana cukrzyca typu 1 lub 2, - niekontrolowana choroba tarczycy - niekontrolowane nadciśnienie - TG > 350 mg/dl (3,95 mmol/l) - ciężka niewydolność nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²)	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - zmiana % stężenia LDL-C Drugorzędowe punkty końcowe: - zmiana % stężenia Apo B - zmiana % stężenia nie-HDL-C - zmiana % stężenia cholesterolu całkowitego - zmiana % stężenia HDL-C - zmiana % stężenia Lp(a) - zmiana % stężenia trójglicerydów - zmiana % stężenia Apo A1 - bezpieczeństwo - tolerancja - rozwój przeciwciał przeciwko alirokumabowi

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- ALAT lub ASPAT przekraczający 2-krotność górnej granicy normy - poziom kinazy kreatynowej przekraczający 3-krotność górnej granicy normy	
ODYSSEY KIDS <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe (16 ośrodków) <u>Okres obserwacji:</u> Po okresie przesiewowym trwającym do 6 tyg. w celu ustalenia kwalifikowalności pacjenci otrzymywali leczenie przez 8 tyg. (12 tyg. w kohorcie 4). Po leczeniu nastąpił okres obserwacji trwający 6–8 tygodni (z wyjątkiem kohorty 4, w której nie było okresu obserwacji). Wszyscy pacjenci zapisani do każdej kohorty, którzy pomyślnie ukończyli fazę główną (okres ustalania dawki w ramach otwartej próby [OLDFI]), otrzymali propozycję wstąpienia do fazy rozszerzenia w ramach otwartej próby (OLE). <u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> alirokumab - Kohorta 1: w dawce 30 mg(<50 kg) / 50 mg(≥50 kg) - Kohorta 2: w dawce 40 mg(<50 kg) / 75 mg(≥50 kg) - Kohorta 3: w dawce 75 mg(<50 kg) / 150 mg(≥50 kg) - Kohorta 4: w dawce 150 mg(<50 kg) / 300 mg(≥50 kg)	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek od 8 do 17 lat w (dla Rosji: wiek ≥12 i ≤17 lat) - rozpoznanie HeFH na podstawie badań genotypowych lub kryteriów klinicznych - leczenie optymalną dawką statyn +/- innymi lekami obniżającymi poziom lipidów, lub lekami niebędącymi statynami w przypadku nietolerancji statyn, przy stabilnej dawce przez co najmniej 4 tygodnie włączeniem do badania, - LDL-C ≥130 mg/dl (≥3,37 mmol/l) - masa ciała ≥25 kg, - uczestnicy w wieku od 8 do 9 lat – na etapie Tanner 1, a w wieku od 10 do 17 lat co najmniej na etapie Tanner 2 <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wtórna hiperlipidemia - homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, - leczenie lipidaferezą w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania lub planowane podczas badania - cukrzyca typu 1 lub 2 - choroby tarczycy - nadciśnienie - TG >350 mg/dl (3,95 mmol/l), - ciężkie zaburzenie czynności nerek (tj. eGFR <30 ml/min/1,73 m²) - ALAT lub ASPAT przekraczający 2-krotność górnej granicy normy - poziom kinazy fosfokreatyninowa poziom kinazy kreatynowej przekraczający 3-krotność górnej granicy normy	<u>Pierwszorzędowy punkty końcowe:</u> - zmiana % stężenia LDL-C <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - zmiana bezwzględna stężenia LDL-C - odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C <130 mg/dl - odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C <100 mg/dl - zmiana % stężenia Apo B, - zmiana % stężenia nie-HDL-C, - zmiana % stężenia cholesterolu całkowitego - zmiana % stężenia Lp(a) - zmiana % stężenia trójglicerydów - zmiana % stężenia HDL-C - zmiana % stężenia Apo A1 - zmiana bezwzględna stężenia Apo B, zmiana bezwzględna stężenia nie-HDL-C, zmiana bezwzględna stężenia cholesterolu całkowitego, zmiana bezwzględna stężenia Lp(a), zmiana bezwzględna stężenia HDL-C, zmiana bezwzględna stężenia trójglicerydów, zmiana bezwzględna stężenia Apo A1, zmiana bezwzględna współczynnika Apo B/Apo A1

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań pierwotnych z randomizacją włączonych do przeglądu Wnioskodawcy oceniono przy zastosowaniu narzędzia Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich włączonych RCT dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego oceniono jako niskie. Natomiast ryzyko błędu systematycznego badania RCT obejmującego populację pediatrycznych pacjentów z HeFH oceniono jako wysokie.

Jakość badań jednoramiennych dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dla populacji pediatrycznych pacjentów z HeFH oceniono w skali NICE na 7 punktów.

Ocenę wiarygodności badań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wiarygodność wszystkich PS: Zhang 2025, Jiang 2025, Liu 2024, Bodapati 2023 oraz Burnett 2022 Wnioskodawca ocenił jako niską.

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez Wnioskodawcę ocena wiarygodności dla większości badań została przeprowadzona w sposób prawidłowy, weryfikacja oceny przez analityków Agencji wykazała niewielkie rozbieżności wyłącznie z odniesieniem do dwóch PS (Zhang 2025 i Burnett 2022), które analitycy Agencji ocenili jako przeglądy o niskiej wiarygodności.

Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy (Rozdział 9 AKL Wnioskodawcy):

Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

- „Biorąc pod uwagę cel niniejszej analizy, tj. rozszerzenie kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia alirokumabem w ramach istniejącego programu lekowego B.101, głównym ograniczeniem analizy jest, że wśród badań włączonych do przeglądu w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną jedynie dwa badania (ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY Long-Term) obejmowały pacjentów z LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l), pozostałe badania obejmowały pacjentów z wyższym wyjściowym poziomem LDL-C.”
- „Kolejnym ograniczeniem jest populacja badania ODYSSEY Long-Term, w której to jedynie 18% pacjentów miało zdiagnozowaną heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemię. Wyniki w zakresie skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa, poza pierwszorzędowym punktem końcowym, dostępne były jedynie dla populacji ogólnej. Niemniej w przedstawionej analizie uwzględniono drugie badanie RCT odnoszące się ściśle do wnioskowanej populacji — badanie ODYSSEY FH I obejmowało wyłącznie pacjentów z HeFH.”
- „Dodatkowym ograniczeniem jest dawkowanie alirokumabu w ramach badania ODYSSEY FH I wśród dorosłych pacjentów z HeFH, w którym to pacjenci rozpoczynali przyjmowanie ocenianej interwencji od dawki niższej niż wnioskowana (75 mg co 2 tygodnie). Po 12 tygodniach leczenia dopuszczana była eskalacja dawki do poziomu 15 mg Q2W w przypadku utrzymującego się zbyt wysokiego stężenia LDL-C. Stosowanie niższej dawki mogło wiązać się z uzyskaniem słabszych wyników w zakresie skuteczności stosowania alirokumabu, oraz mogło wiązać się z lepszym profilem bezpieczeństwa. Jednak wyniki z badania NCT01266876 w zakresie bezpieczeństwa wskazują, że w zakresie wyższych dawek alirokumab nadal charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa z placebo.”
- „Większość odnalezionych badań zaprojektowana została do wykazania przewagi alirokumabu nad placebo w odniesieniu do procentowej (%) redukcji stężenia LDL-C. Pomimo iż tak zdefiniowany punkt końcowy nie odzwierciedla w sposób bezpośredni korzyści klinicznej dla pacjenta, posiada on udowodniony związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi, w tym zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, a także jest powszechnie wykorzystywana w rutynowej praktyce klinicznej do oceny efektów terapii hipolipemizującej.”
- „Dodatkowo nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej alirokumabu w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.”

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

- „Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o opublikowane dane z jednego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego ODYSSEY OUTCOMES. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji pacjentów ściśle odpowiadającej kryteriom włączenia a włączone badanie ODYSSEY OUTCOMES, dotyczyło szerszej populacji niż kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego tj. populacji pacjentów z ostrym zapaleniem wieńcowym, który wystąpił w okresie 1-

12 miesięcy przed randomizacją, u których wyjściowy poziom LDL-C wynosił co najmniej 70 mg/dl. Wyniki z badania ODYSSEY OUTCOMES przedstawiono w ogólnej populacji pacjentów.”

- „Do badania ODYSSEY OUTCOMES kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 40 lat a średnia wieku zakwalifikowanych pacjentów wyniosła około 59 lat. Wnioskowana populacja dotyczy pacjentów w wieku ≥ 18 lat. Według danych polskiego rejestru TERCET, do którego włączano pacjentów bez ograniczenia wiekowego, średni wiek pacjentów z zawałem serca STEMI lub NSTEMI wyniósł odpowiednio 66 i 63 lata [Dyrbus 2019]. Pomimo możliwości kwalifikacji do programu lekowego pacjentów w wieku ≥ 18 lat spodziewana średnia wieku pacjentów będzie prawdopodobnie zbliżona do obserwowanej w rejestrze TERCET [Dyrbus 2019]. Tym samym wyniki badania ODYSSEY OUTCOMES są reprezentatywne dla populacji wskazanej we wnioskowanym wskazaniu.”
- „Wnioskowane wskazanie dotyczy populacji pacjentów z wyjściowym LDL-C ≥ 100 mg/dl po zdiagnozowanym inwazyjnie zawałem serca STEMI lub NSTEMI przy jednoczesnych współistniejących dodatkowych czynnikach takich jak przebyty zawał serca w wywiadzie lub choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe tj. tętnic obwodowych lub tętnic mózgowych. Mając powyższe na uwadze analizowano wyniki z badania ODYSSEY OUTCOMES dotyczące subpopulacji najbardziej odpowiadającej lub zbliżonej do populacji docelowej co zwiększa wiarygodność zewnętrzną wyników analizy. Takie ograniczenie populacji docelowej ma na celu zapewnienie finansowania leczenia ze środków publicznych najbardziej potrzebującej podgrupy chorych o największym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych, odnoszącej największe korzyści z leczenia aliokumabem wskazywanej zarówno przez wytyczne praktyki klinicznej jak i polskich ekspertów.”
- „W badaniu ODYSSEY OUTCOMES większość pacjentów (ok. 89%) stosowała intensywne leczenie atorwastatiną/rosuwastatiną, natomiast około 9% ww. statyny w niskich i umiarkowanych dawkach. Pacjenci leczeni ezetymibem lub innymi statynami stanowili odpowiednio około 3% i <1%. Stanowi to więc rozbieżność z wnioskowaną populacją, w której u wszystkich pacjentów stosowane jest intensywne leczenie statynami i ezetymibem. Odsetek pacjentów przyjmujących intensywne leczenie statynami w badaniu ODYSSEY OUTCOMES był wysoki więc nie stanowi to znaczącego ograniczenia co do wiarygodności zewnętrznej wyników analizy. Ponadto test interakcji dla pierwszorzędowego punktu końcowego (MACE) nie wykazał statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami stosującymi wysokie, umiarkowane lub niskie dawki statyn lub nie stosujących statyn ($p_{\text{interakcji}}=0,14$). Oznacza to brak wpływu intensywności leczenia statynami na skuteczność aliokumabu w odniesieniu do tego punktu końcowego. Dane z badania ODYSSEY OUTCOMES nie umożliwiły przeprowadzenia analizy w subpopulacjach pacjentów stosujących ezetymib jednocześnie z maksymalną tolerowaną dawką statyn. Niski odsetek pacjentów stosujących ezetymib w badaniu ODYSSEY OUTCOMES odzwierciedla ówczesną praktykę kliniczną, która wg konsensusu ekspertów ESC/EAS z 2017 roku dotyczącego stosowania inhibitorów PCSK9 w populacji pacjentów z ASCVD zalecała leczenie hipolipemizujące za pomocą maksymalnych dawek statyn z lub bez jednoczesnej terapii ezetymibem, przy czym zalecano by stosowanie ezetymibu było zgodne z oceną kliniczną chorego i lokalnymi wytycznymi [Landmesser 2017]. W praktyce klinicznej ezetymib stosowany był więc rzadko, co odzwierciedlają również polskie dane pochodzące z rejestru TERCET, wg którego ezetymib stosowany był u < 1% pacjentów z NSTEMI i STEMI [Dyrbus 2019]. Według aktualnych wytycznych ESC/EAS z 2019 roku w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych ezetymib zalecany jest jako druga linia leczenia hipolipemizującego, jeżeli nie można osiągnąć celu terapeutycznego podczas leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn [Mach 2019]. Wnioskowana populacja jest więc zgodna z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej. Co więcej, podobny aspekt rozważano już podczas oceny wniosku refundacyjnego dla leku Praluent w hipercholesterolemii rodzinnej, gdzie uznano skuteczność leku pomimo niskiego odsetka chorych w badaniu leczonych ezetymibem.”
- „W badaniu ODYSSEY OUTCOMES pacjenci otrzymywali aliokumab w dawce początkowej 75 mg Q2W. Jeżeli poziom LDL-C po 1 miesiącu od randomizacji ≥ 50 mg/dl wówczas przy zachowaniu zaślepienia zwiększano dawkowanie aliokumabu do 150 mg Q2W. Jeżeli poziom LDL-C < 50 mg/dl nie zmieniano dawkowania. Według protokołu badania ODYSSEY OUTCOMES pacjentom z grupy aliokumabu, u których poziom LDL-C wynosił < 15 mg/dl, w sposób zaślepiiony leczenie zmieniano na placebo. W świetle najnowszych wytycznych ESC/EAS z 2019 roku w całym zakresie poziomów LDL-C stosuje się zasadę „im niżej tym lepiej”, bez dolnego progu LDL-C, a obniżanie poziomu LDL-C jest bezpieczne i związane z korzyściami terapeutycznymi. Ponadto pierwszorzędowym celem terapeutycznym prewencji wtórnej jest redukcja LDL-C o co najmniej 50% a docelowym stężeniem LDL-C jest < 55 mg/dl, natomiast u pacjentów z ASCVD, u których w ciągu 2 lat wystąpiło kolejne zdarzenie sercowo-naczyniowe rekomenduje się obniżenie LDL-C do poziomu docelowego < 40 mg/dl [Mach 2019]. Według ChPL Praluent u pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C (> 60%) leczenie aliokumabem

można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie ze względu na najwyższą skuteczność takiego schematu [ChPL Praluent].”

- „W trakcie badania ODYSSEY OUTCOMES zgodnie z protokołem badania u 730 pacjentów z grupy alirokumabu stwierdzono poziom LDL-C < 15 mg/dl co wiązało się ze zmianą leczenia na placebo. Miało to odzwierciedlenie w średnim poziomie LDL-C w grupie leczonych alirokumabem, który rósł w okresie obserwacji badania ODYSSEY OUTCOMES. Efekt hipolipemizujący alirokumabu jest więc stały w czasie a obserwowane zwiększenie poziomu LDL-C w badaniu ODYSSEY OUTCOMES wynikało z projektu badania i dozwolonego protokołem przerwania leczenia alirokumabem u pacjentów osiągających bardzo niski poziom LDL-C.”
- „Przegląd systematyczny oparto o jedno poprawnie zaprojektowane, kontrolowane badanie kliniczne o niskim stopniu ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane. Do badania ODYSSEY OUTCOMES włączono ok. 19 tys. pacjentów, a mediana okresu obserwacji wyniosła 2,8 roku. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z przypisanym leczeniem (intention-to-treat), a analizę bezpieczeństwa w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę alirokumabu. W badaniu oceniono wpływ leczenia alirokumabem na istotny klinicznie punkt końcowy dotyczący poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE). Drugorzędowymi punktami końcowymi były złożone punkty końcowe dotyczące: jakichkolwiek zdarzeń związanych z chorobą niedokrwienną serca, poważnej choroby niedokrwiennej serca, jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych. Tym samym badanie ODYSSEY OUTCOMES dostarcza silnych dowodów dotyczących skuteczności alirokumabu w zapobieganiu kolejnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych ostrym zespole wieńcowym w tym populacji po zawale serca.”

Populacja pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

- „Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z głównym komparatorem w ramach populacji pediatrycznej analiz dołączonych do wniosku refundacyjnego - ewolokumabem. Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania alirokumabu z ewolokumabem możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównania pośredniego. Ponadto w ramach przeprowadzonej analizy przedstawiono wyniki badania RCT porównującego alirokumab z standardową opieką, reprezentowaną w ramach badania jako placebo.”
- „Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym alirokumab porównywano by do komparatora innego niż placebo).”
- „Kolejnym ograniczeniem niniejszej analizy jest mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu. Zidentyfikowano jedno randomizowane kontrolowane badanie porównujące terapię wnioskowaną z placebo (NCT03510884) oraz jedno badanie kliniczne mające na celu porównanie bezpieczeństwa stosowania różnych dawek alirokumabu wśród pacjentów pediatrycznych (ODYSSEY KIDS). Tym samym analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o opublikowane dane z jednego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego – NCT03510884, a dodatkowo przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badania 2 fazy – ODYSSEY KIDS.”
- „Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że badanie RCT charakteryzuje się wysokim ryzykiem błędu systematycznego w związku z brakiem zaślepienia oceny efektów. Natomiast badanie ODYSSEY KIDS otrzymało 7/8 punktów w skali NICE.”
- „Odnalezione badanie RCT zaprojektowane zostało aby wykazać przewagę alirokumabu nad placebo w odniesieniu do procentowej (%) redukcji stężenia LDL-C. Pomimo iż tak zdefiniowany punkt końcowy nie odzwierciedla w sposób bezpośredni korzyści klinicznej dla pacjenta, posiada on udowodniony związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi, w tym zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, a także jest powszechnie wykorzystywana w rutynowej praktyce klinicznej do oceny efektów terapii hipolipemizującej.”
- „Dodatkowo nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej alirokumabu w populacji pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca wskazuje w ramach badań włączonych do przeglądu badanie ODYSSEY FH II, natomiast nie uwzględnia wyników tego badania w ramach analizy klinicznej;
- W ramach analizy klinicznej Wnioskodawcy nie uwzględniono porównania alirokumabu z pozostałymi lekami (ewolokumab, inkisiran) dostępnymi obecnie w ramach programu lekowego B.101 wg tożsamych kryteriów.
- Dostępne wyniki dla skuteczności klinicznej alirokumabu w populacji pacjentów z HeFH (dorośli i dzieci) odnosiły się wyłącznie do surogatowych punktów końcowych (brak dostępnych danych dla klinicznie istotnych punktów końcowych);
- Nie zidentyfikowano badań, które uwzględniają ocenę jakości życia, w związku z czym nieznanym jest wpływ leczenia alirokumabem na jakość życia pacjentów;
- Uwzględnione w AKL badania wtórne charakteryzowały się niską/krytycznie niską wiarygodnością.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

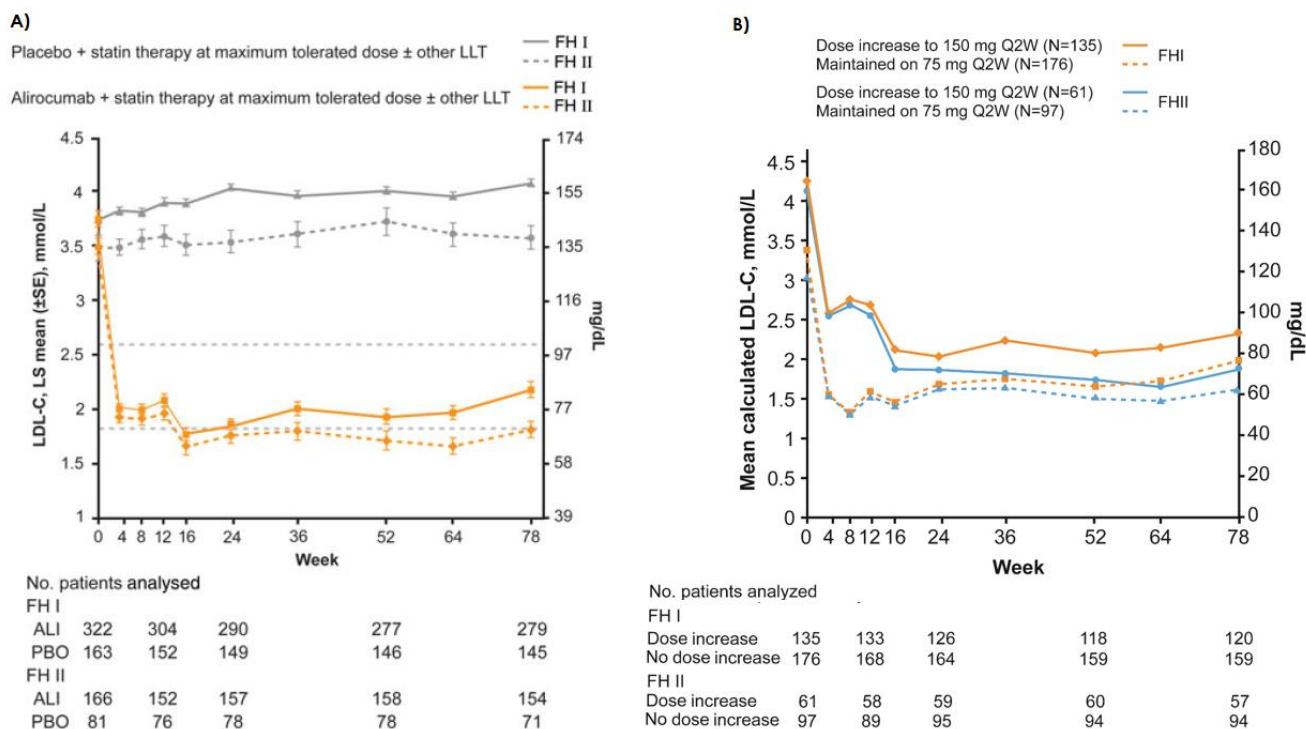
W ramach analizy Wnioskodawcy nie przeprowadzono syntezy wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****Dorośli z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)*****Alirokumab vs placebo***

Wyniki badań ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II oraz ODYSSEY Long-Term dla pacjentów z HeFH oraz wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl wskazują na statystycznie istotną różnicę w zakresie procentowej redukcji stężenia LDL-C na korzyść alirokumabu względem placebo. (Tabela 16)

Wykazana średnia procentowa redukcja stężenia LDL-C względem wartości początkowych utrzymywała się w czasie na zbliżonym poziomie:

- w 12 tyg.: 44% w grupie alirokumabu vs 5-6% w grupie placebo;
- w 24 tyg.: 49-56% w grupie alirokumabu vs 3-9% w grupie placebo;
- w 78 tyg.: 52% w grupie alirokumabu vs 4% w grupie placebo.



Wykres 1. Stężenie LDL-C w czasie (analiza ITT) A) alirokumab vs placebo (badanie ODYSSEY FH I i ODYSSEY FH II); B) alirokumab w zwiększonej dawce do 150 mg Q2W vs alirokumab kontynuowany w dawce 75 mg Q2W (badanie ODYSSEY FH I i ODYSSEY FH II).

Wyniki badań wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów (w grupie alirokumab względem placebo) osiągających określone cele terapeutyczne w postaci:

- LDL-C <70 mg/dl z wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (CV) / z bardzo wysokim ryzykiem CV lub < 100 mg/dl bez wcześniejszych zdarzeń CV / z wysokim ryzykiem CV (badania ODYSSEY FH I i ODYSSEY FH II) – 72-81% pacjentów w grupie alirokumabu oraz 2-11% w grupie placebo;
- LDL-C <70 mg/dl (niezależnie od ryzyka CV) – 60-79% w grupie alirokumabu oraz 1-8% w grupie placebo.

Szczegółowe wyniki w zakresie pozostałych surogatowych punktów końcowych (tj. zmiana stężenia Apo B, zmiana stężenia nie-HDL-C, zmiana stężenia cholesterolu całkowitego, zmiana stężenia Lp(a), zmiana stężenia trójglicerydów, zmiana stężenia HLD-C, zmiana stężenia Apo A1) przedstawiono w AKL Wnioskodawcy (Rozdziały od 7.1.1.3 do 7.1.1.9).

Tabela 16. Wyniki analizy klinicznej w zakresie redukcji stężenia LDL-C (dorośli pacjenci z FH)

Punkt końcowy		Badanie	OB (tyg.)	Alirokumab*			Placebo			LSMD (95% CI)	p
				N	LSM	SE	N	LSM	SE		
% zmiana stężenia LDL-C	ogółem	ODYSSEY FH I	12	322	-43,50	1,40	163	5,70	2,00	-49,20 (-49,54; -48,86)	<0,0001
		ODYSSEY FH II		166	-43,80	1,80	81	4,60	2,60	-48,40 (bd)	<0,0001
		ODYSSEY FH I	24	322	-48,80	1,60	163	9,10	2,20	-57,90 (-63,30; -52,60)	<0,0001
		ODYSSEY FH II		166	-48,70	1,90	81	2,80	2,80	-51,40 (-58,10; -44,80)	<0,0001
		ODYSSEY Long-Term		1530	-61,00	0,70	780	0,80	1,00	-61,80 (-61,88; -61,72)	<0,0001
		ODYSSEY Long-Term (pacjenci z HeFH)	24	271	-56,30	1,90	145	7,00	2,40	-58,20 (-59,12; -57,28)	<0,0001
		ODYSSEY FH I	78	322	bd	bd	163	bd	bd	-51,80 (bd)	-
		ODYSSEY FH II		166	bd	bd	81	bd	bd	-52,10 (bd)	-
		ODYSSEY Long-Term		1530	-52,40	0,90	780	3,60	1,30	-56,00 (-56,10; -55,90)	<0,0001
	pacjenci z LDL-C <100mg/dl	ODYSSEY FH I / FH II	24	bd**	-40,10	3,20	bd**	23,60	4,40	-63,70 (bd)	-
		ODYSSEY Long-Term		470	-61,30	1,30	241	13,60	1,80	-74,90 (-75,16; -74,64)	<0,0001
Bezwzględna zmiana stężenia LDL-C [mg/dl]		ODYSSEY Long-Term	24	1530	-74,20	0,90	780	-3,60	1,20	-70,60 (-70,70; -70,50)	<0,0001

*w badaniu ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY FH II pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, a następnie dawkę zwiększano do 150 mg od 12. tygodnia, gdy stężenie LDL-C wynosiło ≥ 70 mg/dl w 8. tyg., w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

**113 pacjentów w obu ramionach badania w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem LDL-C <100mg/d (dane łączne z ODYSSEY FH I i ODYSSEY FH II)

bd – brak danych; CI – przedział ufności; HeFH – heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*); LDL-C – cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N – liczba osób w badanej grupie; SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

Tabela 17. Wyniki analizy klinicznej w zakresie odsetka pacjentów osiągających określone cele terapeutyczne (dorośli pacjenci z FH)

Punkt końcowy	Badanie	OB (tyg.)	Alirokumab, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	p
% pacjentów osiągających LDL-C <70 mg/dl z wcześniejszymi zdarzeniami CV lub < 100 mg/dl bez wcześniejszych zdarzeń CV	ODYSSEY FH I	24	bd/322 (72,2)	bd/163 (2,4)	<0,0001
	ODYSSEY FH II		bd/166 (81,4)	bd/81 (11,3)	<0,0001
% pacjentów osiągających LDL-C <70 mg/dl z bardzo wysokim ryzykiem CV lub < 100 mg/dl z wysokim ryzykiem CV	ODYSSEY Long-Term		bd/1530 (80,7)	bd/780 (8,5)	<0,0001
% pacjentów osiągających LDL-C <70 mg/dl (niezależnie od ryzyka)	ODYSSEY FH I		bd/322 (59,8)	bd/163 (0,8)	<0,0001
	ODYSSEY FH II		bd/166 (68,2)	bd/81 (1,2)	<0,0001

Punkt końcowy	Badanie	OB (tyg.)	Alirokumab, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	p
	ODYSSEY Long-Term		bd/1530 (79,3)	bd/780 (8,0)	<0,0001

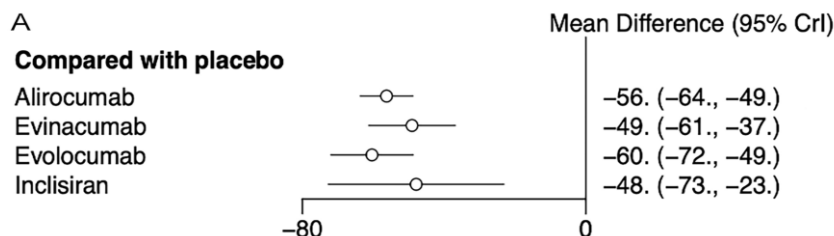
Z powodu braku raportowania liczby pacjentów osiągających określone cele terapeutyczne w zakresie redukcji stężenia LDL-C nie było możliwości oszacowania ilorazu szans oraz różnicy ryzyka.

*w badaniu ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY FH II pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, a następnie dawkę zwiększano do 150 mg od 12. tygodnia, gdy stężenie LDL-C wynosiło ≥ 70 mg/dl w 8. tyg., w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

bd — brak danych; CV — zdarzenia sercowo-naczyniowe; LDL-C — cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N — liczba badanych.

Alirokumab vs ewolokumab, alirokumab vs inklisiran**Zhang 2025**

Zgodnie z wynikami badania Zhang 2025, alirokumab, ewolokumab oraz inklisiran wykazały skuteczność w zakresie redukcji stężenia LDL-C – istotne statystycznie różnice względem placebo. Największą korzyść z terapii (redukcja LDL-C na poziomie 87%) obserwowano wśród pacjentów leczonych ewolokumabem. Metaanaliza wykazała, że w porównaniu z placebo alirokumab istotnie obniżał poziom LDL-C (MD=-56%; 95% CI: -64; -49). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji stężenia LDL-C pomiędzy alirokumabem i ewolokumabem (MD=4,11%; 95% CI: -9,12; 17,37) oraz alirokumabem i inklisiranem (MD=-8,37%; (95% CI: -34,21; 17,63).

**Wykres 2. Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej – zmiana stężenia LDL-C**

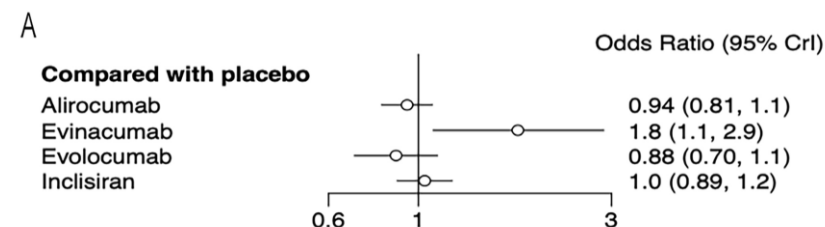
Źródło: Zhang 2025

Tabela 18. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w zakresie redukcji stężenia LDL-C

MD 95%CI				
Alirokumab				
-7,16 (-21,47; 7,02)	Ewinakumab			
4,11 (-9,12; 17,37)	11,31 (-5,62; 28,09)	Ewolokumab		
-8,37 (-34,21; 17,63)	-1,19 (-28,68; 26,53)	-12,51 (-39,81; 14,91)	Inklisiran	
-56,25 (-63,67; -48,82)*	-49,07 (-61,27; -36,9)*	-60,38 (-71,97; -48,74)*	-47,89 (-72,67; -23,16)*	Placebo

* means $p < 0,05$; MD (ang. mean difference) – różnica średnich zmian stężenia LDL-C

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami leczonymi alirokumabem, ewolokumabem oraz inklisiranem a pacjentami otrzymującymi placebo. Nie wykazano również znamienności statystycznej różnic dla porównania alirokumabu z ewolokumabem (OR=1,06; 95% CI: 0,81; 1,4) oraz z inklisiranem (OR=0,9; 95% CI: 0,73; 1,12).

**Wykres 3. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (AEs)**

Źródło: Zhang 2025

Tabela 19. Wyniki metaanalizy sieciowej – bezpieczeństwo (częstość występowania AEs)

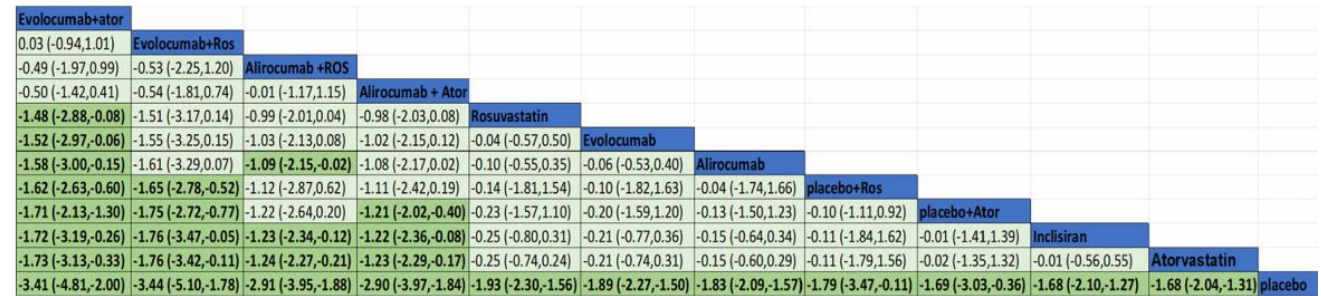
OR 95%CI				
Alirokumab				
0,53 (0,32; 0,88)*	Ewinakumab			
1,06 (0,81; 1,4)	2 (1,17; 3,44)*	Ewolokumab		
0,9 (0,73; 1,12)	1,7 (1,02; 2,84)*	0,85 (0,64; 1,13)	Inklisiran	
0,94 (0,81; 1,08)	1,76 (1,09; 2,87)*	0,88 (0,7; 1,11)	1,04 (0,89; 1,21)	Placebo

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

Jiang 2025

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

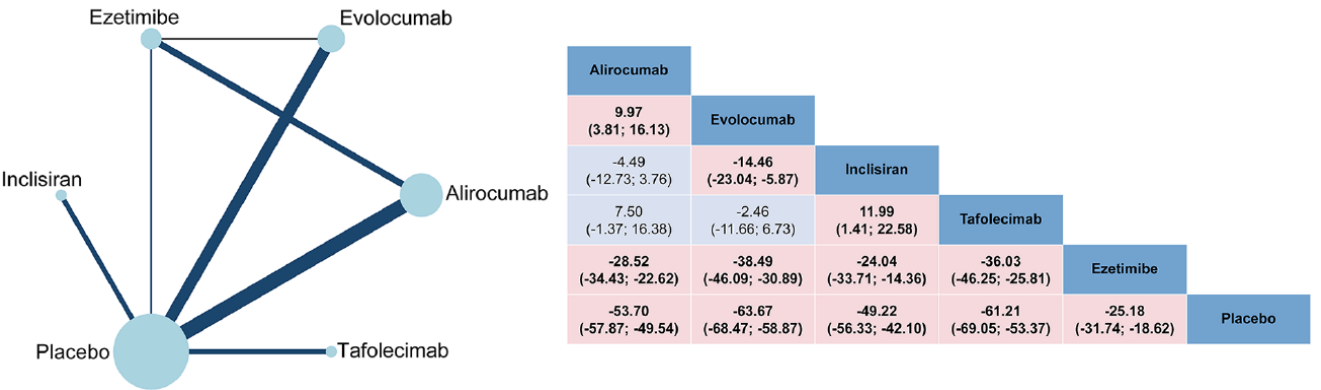
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych różnic w redukcji stężenia LDL-C dla alirokumabu w porównaniu z ewolokumabem (w monoterapii oraz dla skojarzenia obu terapii ze statynami – atorwastatyną i rosuvastatyną), jak również z inklisiranem (w monoterapii).



Wykres 4. Wyniki metaanalizy sieciowej w zakresie redukcji stężenia LDL-C (MD (95% CI)).

Liu 2024

Wyniki metaanalizy sieciowej Liu 2024 (obejmującej 26 RCTs) potwierdziły skuteczność inhibitorów PCSK9 (alirokumab, ewolokumab, inklisiran, tafalectimab) w zakresie redukcji stężenia LDL-C – istotne statystycznie różnice względem placebo oraz ezetymibu. Największą redukcję (o 63,67% w porównaniu do placebo) zaobserwowano dla ewolokumabu. Ewolokumab wykazał istotnie większą redukcję stężenia LDL-C w porównaniu do alirokumabu oraz inklisiranu. Nie wykazano natomiast znamiennych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem a inklisiranem.



Wyniki wyrażone w postaci średniej różnicy (MD) i 95% CI

Wykres 5. Wyniki metaanalizy sieciowej w zakresie redukcji stężenia LDL-C (źródło: Liu 2024)

Ponadto, wyniki badania potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa inhibitorów PCSK9 – nie zaobserwowano wzrostu częstości występowania: działań niepożądanych (AE), ciężkich działań niepożądanych (SAE), przerwania leczenia z powodu AE. Wskazuje się jednak, że stosowanie alirokumabu, inklisiranu i tafalectimabu może wiązać się z potencjalnym ryzykiem wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Podsumowując, w porównaniu z placebo i ezetymibem, inhibitory PCSK9 w połączeniu ze statynami skutecznie obniżają poziomy LDL-C, ApoB i Lp(a) u pacjentów z hipercholesterolemią. Co więcej, ich profil bezpieczeństwa jest porównywalny z ezetymibem.

Wyniki badań Zhang 2025, Jiang 2025 oraz Liu 2024 należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia badania, m.in. heterogeniczność włączonych badań pierwotnych pod względem populacji badanej

(pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, pacjenci z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, pacjenci po ostrym zespole wieńcowym, którzy nie osiągnęli zakładanego celu terapeutycznego w zakresie stężenia LDL), jak również interwencji (w niektórych badaniach pierwotnych brak informacji odnośnie stosowanych statyn i ich dawki zarówno przed jak i w trakcie włączenia terapii PCSK9, brak informacji czy wszyscy pacjenci otrzymywali statyny w maksymalnej tolerowanej dawce).

Dorośli z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego**Alirokumab vs placebo**

Dane dotyczące skuteczności klinicznej alirokumabu w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego pochodzą z jednego badania z randomizacją ODYSSEY OUTCOMES. W populacji ogólnej badania wykazano statystycznie istotną przewagę alirokumabu względem placebo w zakresie złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (zdefiniowanego jako zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwienno udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji), jak również drugorzędowych punktów końcowych, tj.:

- jakiegokolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwinną serca,
- poważne zdarzenie niedokrwienne serca,
- jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe,
- zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienno niezakończony zgonem
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny,
- zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem,
- udar niedokrwienno zakończony lub niezakończony zgonem,
- niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji,
- niedokrwienie wieńcowe prowadzącego do rewaskularyzacji.

Analiza wyników w podgrupach w zależności od wyjściowego stężenia LDL-C wykazała znamienne statystycznie przewagę ocenianej interwencji względem placebo dla większości ocenianych punktów końcowych wyłącznie w podgrupie chorych z LDL-C ≥ 100 mg/dl. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Punkt końcowy	Badanie	Mediana OB (lata)	Populacja	n/N (%)		HR* (95% CI)	p	NNT** (95% CI)	
				Alirokumab	Placebo				
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), I-rzędowy punkt końcowy	ODYSSEY OUTCOMES (Schwarz 2018)	2,8	Ogólna	903 / 9462 (9,5)	1052 / 9462 (11,1)	0,85 (0,78; 0,93)	<0,001	64 (41; 141)	
			Subpopulacje		/Wyniki analizy w podgrupach dla I-rzędowego punktu końcowego przedstawiono na Wykres 6/				
			Wyjściowy poziom LDL-C [mg/dl]	≤ 80	296 / 3566 (8,3)	341 / 3589 (9,5)	0,86 (0,74; 1,01)	0,075	-
				od 80 do < 100	283 / 3076 (9,2)	291 / 3063 (9,5)	0,96 (0,82; 1,14)	0,686	-
				≥ 100	324 / 2817 (11,5)	420 / 2819 (14,9)	0,76 (0,65; 0,87)	<0,001	29 (19; 61)
			Pacjenci z CAD bez PAD i CeVD		740 / 8683 (8,5)	866 / 8687 (10)	0,85 (0,77; 0,93)	-	69 (43; 171)
			Pacjenci z CAD i PAD		69 / 302 (22,8)	73 / 308 (23,7)	0,93 (0,67; 1,3)	-	-
			Pacjenci z CAD i CeVD		75 / 406 (18,5)	82 / 389 (21,1)	0,87 (0,63; 1,19)	-	-
Pacjenci z CAD oraz PAD i CeVD			19 / 71 (26,8)	31 / 78 (39,7)	0,64 (0,35; 1,12)	-	-		
Jakiegokolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwienną serca†			Ogólna	1199 / 9462 (12,7)	1349 / 9462 (14,3)	0,88 (0,81; 0,95)	p=0,001	63 (39; 163)	
			Wyjściowy poziom LDL-C [mg/dl]	≤ 80	421 / 3568 (11,8)	454 / 3575 (12,7)	0,93 (0,81; 1,06)	-	-
				od 80 do < 100	374 / 3066 (12,2)	387 / 3071 (12,6)	0,95 (0,83; 1,10)	-	-
				≥ 100	404 / 2806 (14,4)	508 / 2822 (18)	0,78 (0,69; 0,89)	-	28 (18; 59)
Poważne zdarzenie niedokrwienne serca‡			Ogólna	793 / 9462 (8,4)	899 / 9462 (9,5)	0,88 (0,80; 0,96)	p=0,006	89 (52; 325)	
			Wyjściowy poziom LDL-C [mg/dl]	≤ 80	257 / 3569 (7,2)	286 / 3575 (8,0)	0,90 (0,76; 1,06)	-	-
				od 80 do < 100	251 / 3061 (8,2)	249 / 3074 (8,1)	1,00 (0,84; 1,19)	-	-
				≥ 100	285 / 2822 (10,1)	364 / 2822 (12,9)	0,77 (0,66; 0,90)	-	36 (22; 88)
Jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe§			Ogólna	1301 / 9462 (13,7)	1474 / 9462 (15,6)	0,87 (0,81; 0,94)	p<0,001	55 (35; 122)	
	Wyjściowy poziom LDL-C [mg/dl]	≤ 80	454 / 3575 (12,7)	493 / 3572 (13,8)	0,92 (0,81; 1,04)	-	-		
		od 80 do < 100	406 / 3076 (13,2)	429 / 3064 (14)	0,93 (0,82; 1,07)	-	-		
		≥ 100	441 / 2809 (15,7)	552 / 2816 (19,6)	0,78 (0,68; 0,89)	-	26 (17; 52)		
Zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienny niezakończony zgonem	Ogólna	973 / 9462 (10,3)	1126 / 9462 (11,9)	0,86 (0,79; 0,93)	p<0,001	62 (40; 138)			
	Wyjściowy poziom LDL-C [mg/dl]	≤ 80	318 / 3573 (8,9)	364 / 3569 (10,2)	0,87 (0,75; 1,01)	-	-		
		od 80 do < 100	306 / 3060 (10,0)	316 / 3068 (10,3)	0,96 (0,82; 1,12)	-	-		
		≥ 100	349 / 2815 (12,4)	446 / 2823 (15,8)	0,77 (0,67; 0,88)	-	29 (19; 63)		
Zgon z powodu choroby wieńcowej	Ogólna	205 / 9462 (2,2)	222 / 9462 (2,3)	0,92 (0,76; 1,11)	p=0,38	-			
	Wyjściowy poziom LDL-C [mg/dl]	≤ 80	74 / 3524 (2,1)	73 / 3650 (2,0)	1,00 (0,73; 1,39)	-	-		
		od 80 do < 100	62 / 3100 (2,0)	53 / 3118 (1,7)	1,17 (0,81; 1,69)	-	-		

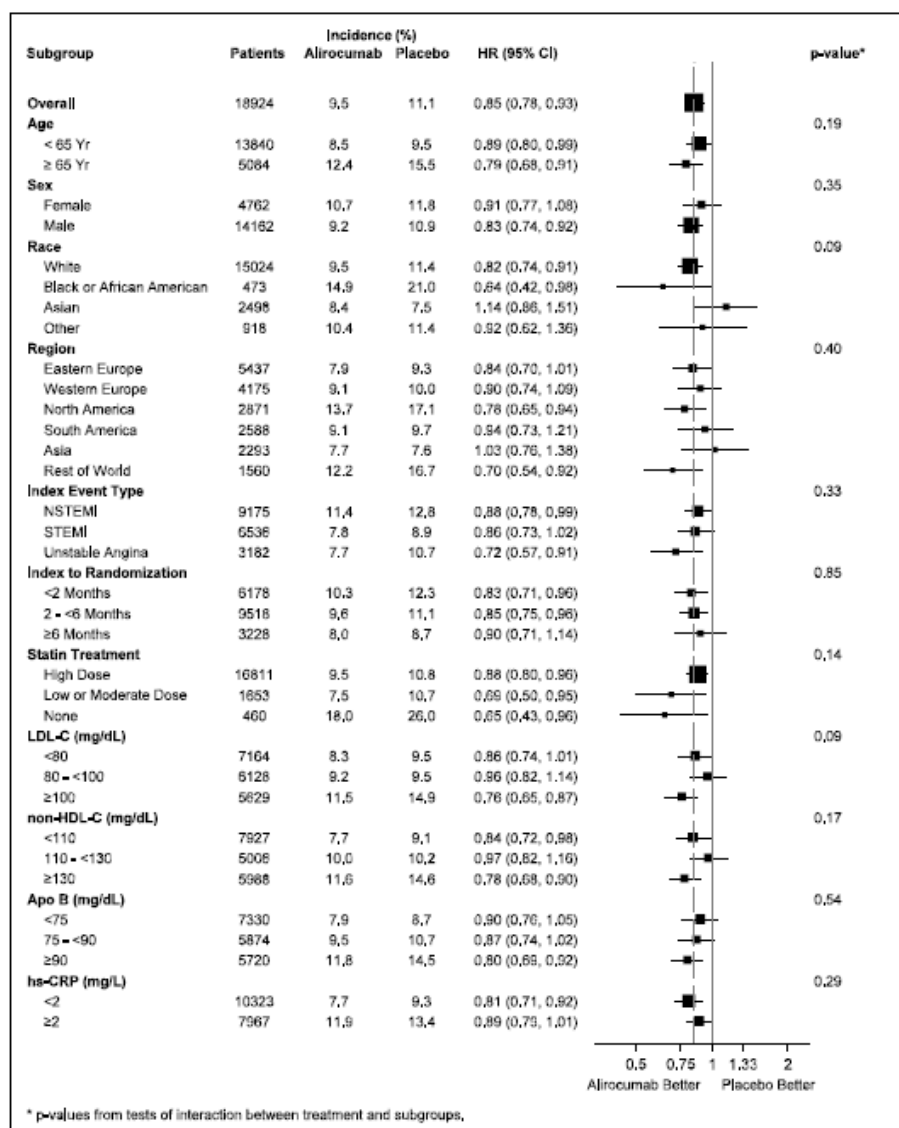
Punkt końcowy	Badanie	Mediana OB (lata)	Populacja	n/N (%)		HR* (95% CI)	p	NNT** (95% CI)
				Alirokumab	Placebo			
			≥ 100	69 / 2760 (2,5)	96 / 2824 (3,4)	0,72 (0,53; 0,98)	-	111 (56; 7768)
Zgon z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego			Ogólna	240 / 9462 (2,5)	271 / 9462 (2,9)	0,88 (0,74; 1,05)	-	-
			Wyjściowy poziom LDL-C [mg/dl]	≤ 80	85 / 3542 (2,4)	88 / 3520 (2,5)	0,96 (0,71; 1,29)	-
				od 80 do < 100	74 / 3083 (2,4)	66 / 3000 (2,2)	1,12 (0,80; 1,56)	-
				≥ 100	81 / 2793 (2,9)	117 / 2786 (4,2)	0,69 (0,52; 0,92)	-
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny			Ogólna	334 / 9462 (3,5)	392 / 9462 (4,1)	0,85 (0,73; 0,98)	-	163 (86; 1522)
			Wyjściowy poziom LDL-C [mg/dl]	≤ 80	118 / 3576 (3,3)	117 / 2786 (4,2)	0,89 (0,69; 1,14)	-
				od 80 do < 100	102 / 3091 (3,3)	99 / 3094 (3,2)	1,03 (0,78; 1,36)	-
				≥ 100	114 / 2780 (4,1)	161 / 2825 (5,7)	0,71 (0,56; 0,90)	-
			Pacjenci z CAD bez PAD i CeVD	268 / 8683 (3,1)	305 / 8687 (3,5)	0,88 (0,75; 1,04)	-	-
			Pacjenci z CAD i PAD	28 / 302 (9,3)	27 / 308 (8,8)	1,03 (0,60; 1,75)	-	-
			Pacjenci z CAD i CeVD	34 / 406 (8,4)	43 / 389 (11,1)	0,68 (0,44; 1,08)	-	-
			Pacjenci z CAD oraz PAD i CeVD	4 / 71 (5,6)	17 / 78 (21,8)	0,23 (0,08; 0,68)	-	6 (4; 18)
			Ogólna	626 / 9462 (6,6)	722 / 9462 (7,6)	0,86 (0,77; 0,96)	-	99 (57; 355)
Udar niedokrwienny zakończony lub niezakończony zgonem			Ogólna	111 / 9462 (1,2)	152 / 9462 (1,6)	0,73 (0,57; 0,93)	-	231 (130; 1002)
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji			Ogólna	37 / 9462 (0,4)	60 / 9462 (0,6)	0,61 (0,41; 0,92)	-	411 (224; 2524)
Niedokrwienie wieńcowe prowadzącego do rewaskularyzacji			Ogólna	731 / 9462 (7,7)	828 / 9462 (8,8)	0,88 (0,79; 0,97)	--	98 (55; 414)
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca			Ogólna	176 / 9462 (1,9)	179 / 9462 (1,9)	0,98 (0,79; 1,20)		-
Zgon z przyczyny innej niż sercowo-naczyniowa	ODYSSEY OUTCOMES (Steg 2019)		Ogólna	94 / 9462 (1,0)	121 / 9462 (1,3)	0,77 (0,59; 1,01)	0,06	-

MACE – złożony punkt końcowy zdefiniowany jako: zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwienny udar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji; CAD (ang. coronary artery disease) – choroba tętnic wieńcowych; PAD (ang. peripheral artery disease) – choroba tętnic obwodowych; CeVD (ang. cerebrovascular disease) - choroba naczyń mózgowych

† zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem;

‡ zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem;

§ zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienny niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa spowodowana niedokrwieniem;
* na podstawie publikacji źródłowych badania ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz 2018); zgodnie z planem statystycznym badania ODYSSEY OUTCOMES dla drugorzędowych punktów końcowych zastosowano hierarchiczną analizę, którą przerwano po zaobserwowaniu pierwszej nieistotnej wartości p-value
** na podstawie oszacowań Wnioskodawcy
‡ oszacowanie własne



Wykres 6. Analiza w podgrupach dla pierwszorzędnego punktu końcowego MACE w badaniu ODYSSEY OUTCOMES dla porównania alirokumabu z placebo oraz wartości p-value dla interakcji (źródło: Schwartz 2018)

Skuteczność alirokumabu w zakresie średniego poziomu LDL-C w czasie trwania leczenia (48 mies.). Najniższy średni poziom LDL-C zaobserwowano w 4 mies. leczenia alirokumabem, którzy wyniósł w populacji ITT i on-treatment odpowiednio ok. 40 mg/dl i 38 mg/dl. Od 4 miesiąca w grupie alirokumabu obserwowano powolny wzrost średniej wartości LDL-C do poziomu około 66 mg/dl i 53 mg/dl odpowiednio w populacji ITT oraz on-treatment. Po 48 miesiącach leczenia średni poziom LDL-C był mniejszy w grupie alirokumabu w porównaniu z grupą placebo średnio o 37 mg/dl i 48 mg/dl odpowiednio w populacji ITT i on-treatment.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności w zakresie redukcji stężenia LDL-C – pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Punkt końcowy	Badanie	OB (mies.)	Populacja	Alirokumab			Placebo			MD (95% CI)	p
				średnia	SD	N	średnia	SD	N		
Średni poziom LDL-C w mg/dl	ODYSSEY OUTCOME S (Schwarz 2018)	4	ITT	40	bd	9462	93	bd	9462	-53	-
		12		48		9462	96	bd	9462	-48	-
		48		66		9462	103	bd	9462	-37	-
		4	Populacja on-treatment*	38	bd	8721	93	bd	9443	-55	-
		12		42	bd	8721	96	bd	9443	-54	-
		48		53	bd	8721	101	bd	9443	-48	-

* nie uwzględnia pomiarów, które otrzymano po przerwaniu udziału w badaniu pacjenta oraz dodatkowo pacjentów z grupy alirokumabu, u których, zgodnie z protokołem badania, zmieniono przypisane leczenie z alirokumabu na placebo z powodu poziomu LDL-C < 15 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach

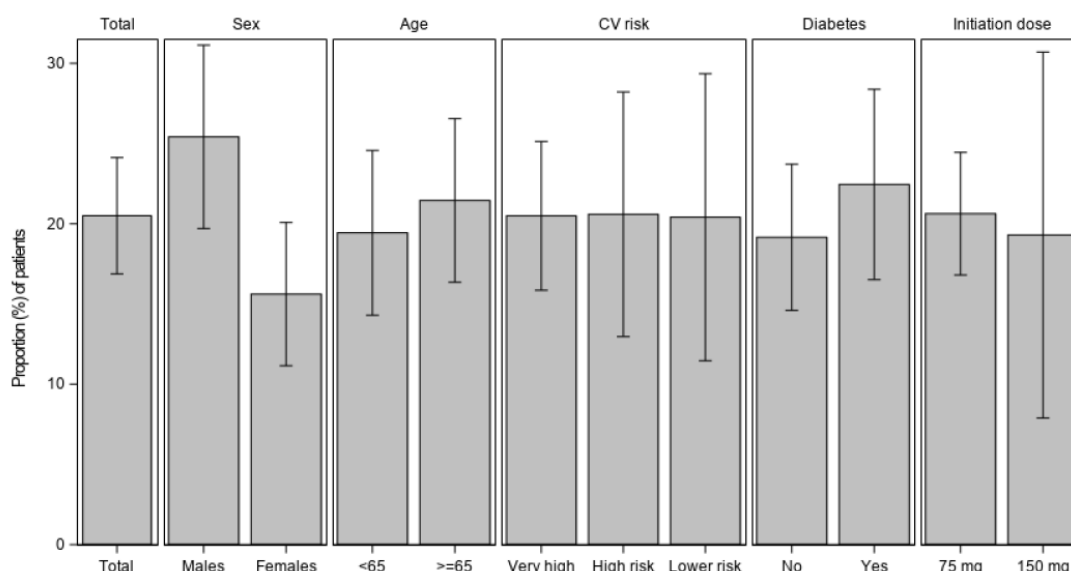
Skuteczność praktyczna

Do analizy skuteczności praktycznej włączono badanie retrospektywne, typu RWE (Elis 2023), które dotyczyło skuteczności alirokumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej w Izraelu. Oceniano wpływ leczenia na obniżenie średniego poziomu LDL-C oraz odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny w zakresie LDL-C. Leczenie alirokumabem pozwoliło na zmniejszenie stężenia LDL-C średnio o 32% względem wartości początkowej. Analiza podgrup nie wykazała istotnych różnic w redukcji stężenia LDL-C pomiędzy płciami, kategoriami wiekowymi, poziomami ryzyka sercowo-naczyniowego, obecnością cukrzycy, ani w zależności od dawki początkowej alirokumabu. Ogółem, 20,5% pacjentów uczestniczących w badaniu osiągnęło docelowe wartości LDL-C w trakcie trwania badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 22, Wykres 7).

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności praktycznej w zakresie zmiany stężenia LDL-C – pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Punkt końcowy	Badanie	OB (dni)		Populacja	N	LDL-C – wartość wyjściowa	LDL-C – wartość po obserwacji
Stężenie LDL-C [mg/dl]	Elis 2023	120 (±60)	Ogólna		623	140,4 ± 51,2	86,5 ± 40,3
			Płeć	Mężczyźni	313	126,2 ± 44,1	76,5 ± 35,3
				Kobiety	10	154,7 ± 53,8	96,7 ± 42,4
			Wiek (lata)	< 60	295	141,8 ± 55,4	89,4 ± 44,9
				≥ 60	328	139,1 ± 47,1	84,0 ± 35,5
			Ryzyko sercowo-naczyniowe	Bardzo wysokie	384	127,0 ± 47,8	80,9 ± 40,0
				Wysokie	138	175,5 ± 52,5	100,7 ± 43,1
				Niższe	101	143,3 ± 36,7	88,7 ± 31,9
			Cukrzyca	Nie	367	139,6 ± 52,4	88,3 ± 40,9
				Tak	256	141,5 ± 49,4	84,0 ± 39,4
			Dawka początkowa alirokumabu	75 mg	562	139,1 ± 50,1	85,8 ± 39,5
				100 mg	61	152,0 ± 59,4	93,0 ± 46,5

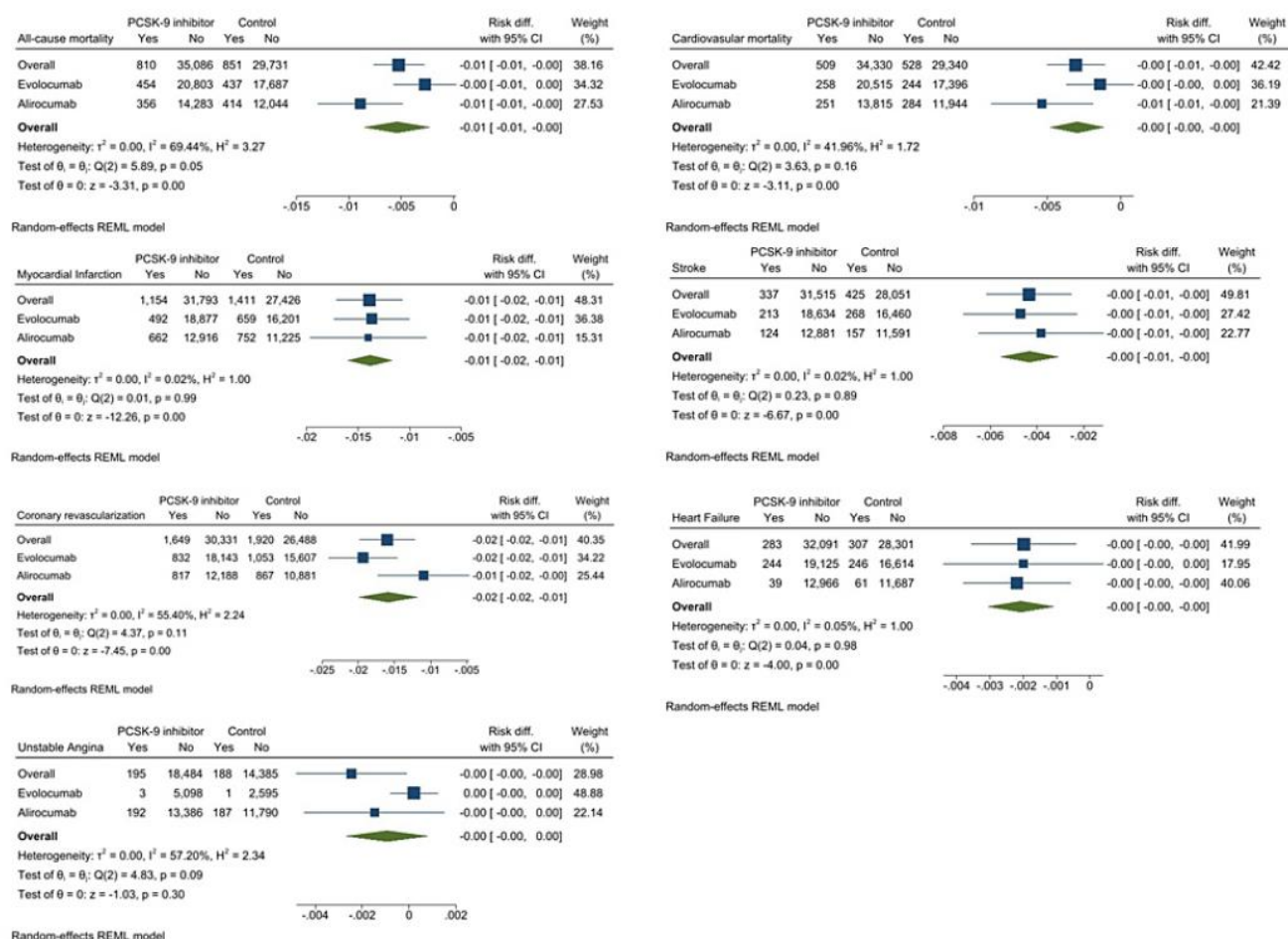


Wykres 7. Odsetek pacjentów osiągający cele LDL-C w okresie badania (źródło: Elis 2023)

Alirokumab vs ewolokumab, alirokumab vs inklisiran

Bodapati 2023

Wyniki metaanalizy Bodapati 2023 wskazują, że zarówno ewolokumab, jak i alirokumab znacząco zmniejszały ryzyko wystąpienia zawału serca, rewaskularyzacji wieńcowej i udaru niedokrwinnego w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono istotnych różnic w śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy grupą otrzymującą inhibitory PCSK9 a grupą kontrolną. Jednak przy zastosowaniu modelu efektów losowych wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie alirokumabu w porównaniu z grupą kontrolną, przy braku znamienności statystycznej różnic pomiędzy grupą otrzymującą ewolokumab a grupą kontrolną.



Wyniki wyrażone jako różnica ryzyka (95% CI)

Wykres 8. Wyniki metaanalizy dla skuteczności inhibitorów PCSK9 w porównaniu z grupą kontrolną

Burnett 2022

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

Tabela 23. Wyniki metaanalizy sieciowej – skuteczność w zakresie % zmiany stężenia LDL-C (populacja base case)

Placebo		Ezetimibe		Bempedoic Acid		Bempedoic Acid + Ezetimibe		Alirocumab		Evolocumab		Inclisiran	
-24.97	[-31.17, -18.6]	100%		-23.57	[-36.6, -10.51]	99.9%							
-15.89	[-22.55, -9.29]	100%	9.08	[0.66, 17.36]	0%								
-39.51	[-52.17, -26.71]	100%	-14.52	[-27.54, -1.49]	98.5%								
-58.25	[-62.71, -53.58]	100%	-33.29	[-39.5, -26.97]	100%	-42.34	[-50.06, -34.48]	100%	-18.75	[-31.88, -5.59]	99.6%		
-65.65	[-72.08, -59.37]	100%	-40.66	[-48.93, -32.68]	100%	-49.74	[-58.79, -40.76]	100%	-26.18	[-40.28, -12.31]	100%	-7.38	[-15.12, 0]
-57.49	[-65.34, -49.48]	100%	-32.48	[-42.62, -22.39]	100%	-41.59	[-51.78, -31.18]	100%	-17.98	[-32.92, -2.99]	98.9%	0.78	[-8.35, 9.88]
												8.16	[-1.82, 18.49]
												4.9%	

Wyniki badania Bodapati 2023 oraz Burnett 2022 należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia badania, m.in. heterogeniczność włączonych badań (pod względem populacji, interwencji oraz okresu obserwacji, różnice w definiowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego), zastosowanie metod przypisywania brakujących danych w ramach włączonych badań (ang. *Mixed-effects model repeated measures*, MMRM oraz *last observation carried forward*, LOCF), generujących dodatkową niepewność wyników.

Populacja pediatryczna z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

Alirokumab vs placebo

Wyniki badania NCT03510884 wskazują na istotną statystycznie redukcję stężenia LDL-C w populacji pediatrycznej w grupie alirokumabu w porównaniu do grupy placebo, utrzymującą się w czasie na zbliżonym poziomie (od 8 tyg. do 24 tyg.).

Wykazano również istotnie statystycznie większą szansę na osiągnięcie poziomu LDL-C wynoszącego <130 mg/dl, jak również <110 mg/dl w grupie stosującej alirokumab w porównaniu do placebo w obu kohortach Q2W i Q4W w 24 tygodniu.

Tabela 24. Wyniki analizy klinicznej w zakresie redukcji stężenia LDL-C (populacja pediatryczna z FH)

Punkt końcowy	Badanie		OB (tyg.)	Alirokumab*			Placebo			LSMD (97,5% CI)	p
				N	LSM	SE	N	LSM	SE		
% zmiana stężenia LDL-C	NCT03510884	Kohorta Q2W	12	49	-	-	25	-	-	-45,5 (-56,3; -34,7)	<0,001
		Kohorta Q4W		52	-	-	27	-	-	-41,5 (-52,7; -30,2)	<0,001
		Kohorta Q2W	24	49	-	-	25	-	-	-43,3 (-56,0; -30,7)	<0,001
		Kohorta Q4W		52	-	-	27	-	-	-33,8 (-46,4; -21,2)	<0,001
Bezwzględna zmiana stężenia LDL-C [mg/dl]		Kohorta Q2W	8	49	-61,20	5,80	25	7,70	7,10	-68,90 (-72,12; -65,68)	<0,001
		Kohorta Q4W		52	-73,90	5,40	27	-10,40	6,80	-63,50 (-66,46; -60,54)	<0,001
		Kohorta Q2W	12	49	-58,90	5,30	25	16,30	7,10	-75,20 (-78,35; -72,05)	<0,001
		Kohorta Q4W		52	-68,60	5,60	27	-2,60	4,90	-66,00 (-68,39; -63,61)	<0,001
		Kohorta Q2W	24	49	-58,50	5,70	25	14,50	8,20	-73,00 (-76,59; -69,41)	<0,001
		Kohorta Q4W		52	-66,60	7,70	27	-15,30	7,00	-51,30 (-54,67; -47,93)	<0,001

*W kohorcie Q2W dawka alirokumabu wynosiła 40 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 75 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. W kohorcie Q4W dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej.

CI – przedział ufności; ITT – analiza zgodna z intencją leczenia / zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); LDL-C – cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N – liczba osób w badanej grupie; Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

Tabela 25. Wyniki analizy klinicznej w zakresie odsetka pacjentów osiągających określone cele terapeutyczne (populacja pediatryczna z FH)

Punkt końcowy	Badanie		OB (tyg.)	Alirokumab* (N)	Placebo (N)	OR (97,5% CI)	p
LDL-C <130 mg/d**	NCT03510884	Kohorta Q2W	24	49	25	77,6 (6,3; 960,0)	0,001
		Kohorta Q4W		52	27	14,9 (3,2; 69,8)	<0,001
LDL-C <110 mg/dL		Kohorta Q2W		49	25	52,7 (3,5; 804,3)	0,001
		Kohorta Q4W		52	27	43,1 (3,7; 498,6)	<0,001

*W kohorcie Q2W dawka alirokumabu wynosiła 40 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 75 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. W kohorcie Q4W dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej.

**W momencie rozpoczęcia tego badania zalecenie dotyczące stężenia LDL-C u dzieci wynosiło <130 mg/dl. Ciągłe drugorzędne punkty końcowe skuteczności, co do których przewidywano, że będą miały rozkład normalny, analizowano przy użyciu tego samego podejścia, co główny punkt końcowy; te, co do których przewidywano, że będą miały rozkład nienormalny, analizowano przy użyciu podejścia wielokrotnej imputacji, a następnie solidnego modelu regresji przy użyciu estymacji M z grupą leczoną i warstwami randomizacji jako efektami głównymi i odpowiadającą wartością bazową jako współzmienną. Kategoryczne drugorzędne punkty końcowe skuteczności analizowano przy użyciu podejścia wielokrotnej imputacji, a następnie modelu regresji logistycznej korygującego dla grupy leczonej jako efektu głównego i odpowiadającej wartości bazowej jako zmiennej współzmiennych, stratyfikowanego według czynników randomizacji.

CI – przedział ufności; LDL-C – cholesterol lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*); N – liczba osób w badanej grupie; Q2W – co dwa tygodnie (ang. *every 2 weeks*); Q4W – co cztery tygodnie (ang. *every 4 weeks*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*).

Szczegółowe wyniki w zakresie pozostałych surogatowych punktów końcowych (tj. zmiana stężenia Apo B, zmiana stężenia nie-HDL-C, zmiana stężenia cholesterolu całkowitego, zmiana stężenia Lp(a), zmiana stężenia trójglicerydów, zmiana stężenia HDL-C, zmiana stężenia Apo A1) przedstawiono w AKL Wnioskodawcy (Rozdziały od 7.3.1.2 do 7.3.1.5).

Alirokumab vs ewolokumab

Porównanie pośrednie Wnioskodawcy

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego w zakresie procentowej zmiany stężenia LDL-C wyrażonej różnicą średnich najmniejszych kwadratów (LSMD=4,50%; 95% CI: -8,67; 17,67; p=0,5030) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem (Q4W) i ewolokumabem.

Wyniki porównania pośredniego w zakresie innych surogatowych punktów końcowych tj. procentowa zmiana stężenia Apo B, procentowa zmiana stężenia nie-HDL-C, procentowa zmiana stężenia cholesterolu całkowitego, również nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem i ewolokumabem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL Wnioskodawcy (Rozdziały od 7.3.1.1 do 7.3.1.5).

Szczegóły dotyczące metodyki przeprowadzonego porównania pośredniego przedstawiono w Rozdziale 6 AKL Wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Dorośli z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

Wyniki analizy bezpieczeństwa z 3 kluczowych RCTs wskazują na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (75-82% w grupie ALI vs 79-83% w grupie PLB), ciężkich zdarzeń niepożądanych (9-19% w grupie ALI vs 10-20% w grupie PLB), jak również AE prowadzących do dyskontynuacji leczenia (3-7% w grupie ALI vs 1-6% w grupie PLB) – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w 78 tygodniu.

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zgonu z powodu AE (0-1,9% w grupie ALI vs 0-1,3% w grupie placebo). W badaniu ODYSSEY FH I odnotowano 6 zgonów z powodu AE wyłącznie w grupie alirokumabu (2 z powodu raka z przerzutami (niedrobnokomórkowy rak płuc i rak trzustki), 1 z powodu ostrego MI, 2 sklasyfikowane jako spowodowane nagłą śmiercią sercową oraz 1 z powodu niedrożności okrężnicy po operacji brzusznej), natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term zgony z powodu AE wystąpiły częściej w grupie placebo (1,3% - 10 zgonów) niż w grupie alirokumabu (0,5% - 8 zgonów).

W ramach analizy włączonych badań wyodrębniono zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, którymi było m.in. wystąpienie zdarzenia sercowo-naczyniowego (w tym poszczególnych określonych zdarzeń CV), reakcji alergicznych, zdarzeń neurologicznych, neuropoznawczych, okulistycznych, rozwinięcie/pogorszenie cukrzycy, znaczące podwyższenie parametrów laboratoryjnych (ALT, AST, kinaza kreatynowa), czy wystąpienie bólu mięśni. Wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania bólu mięśni w grupie alirokumabu względem placebo, jednak kierunek wnioskowania jest różny w zależności od badania – w badaniu ODYSSEY FH I wykazano istotnie mniejszą szansę na wystąpienie bólu mięśni w grupie alirokumabu (ALI vs PLB: 1,6% vs 6,7%; OR=0,26; 95% CI: 0,10; 0,72; $p<0,01$; NNT=20), natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term istotnie większą szansę na wystąpienie bólu mięśni wykazano w grupie alirokumabu (ALI vs PLB: 5,4% vs 2,9%; OR=1,91; 95% CI: 1,19; 3,05; $p<0,01$; NNH=40). Natomiast w ramach określonych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w badaniu ODYSSEY Long-Term wykazano istotnie statystycznie mniejszą szansę na wystąpienie zawału serca nieprowadzącego do zgonu (ALI vs PLB: 0,9% vs 2,3%; OR=0,39; 95% CI: 0,19; 0,79; $p<0,01$; NNT=72). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla pozostałych analizowanych parametrów oceny bezpieczeństwa.

Wyniki długoterminowe z badania otwartego ODYSSEY OLE, które obejmowało pacjentów z HeFH, uczestniczących w badaniach: ODYSSEY FH I, FH II, Long-Term lub HIGH-FH (faza przedłużona tych badań, w której wszyscy pacjenci byli leczeni alirokumabem; okres follow-up: 176 tyg.), potwierdzają wyniki z poszczególnych badań dla krótszego horyzontu czasowego, wskazując na zbliżonych profil bezpieczeństwa w kluczowych parametrach.

Pozostałe szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono w AKL Wnioskodawcy (z RCT: Rozdział 7.1.2.3; z pozostałych badań: 7.1.2.4).

Tabela 26. Kluczowe wyniki analizy bezpieczeństwa alirokumabu vs placebo (dorośli pacjenci z HeFH)

Punkt końcowy	Badanie	OB (tyg.)	Alirokumab*, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI)	p	NNT/NNH (95%CI)
Dowolne AE	ODYSSEY FH I**	78	263/322 (81,7)	129/163 (79,1)	1,17 (0,73; 1,88)	0,50	-
	ODYSSEY FH II**		125/167 (74,9)	66/81 (81,5)	0,68 (0,35; 1,31)	0,25	-
	ODYSSEY Long-Term		1255/1550 (81,0)	650/788 (82,5)	0,90 (0,72; 1,13)	0,37	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)	ODYSSEY FH I**		44/322 (13,7)	22/163 (13,5)	1,01 (0,58; 1,76)	0,96	-
	ODYSSEY FH II**		15/167 (9,0)	8/81 (9,9)	0,90 (0,37; 2,22)	0,82	-
	ODYSSEY Long-Term		290/1550 (18,7)	154/788 (19,5)	0,95 (0,76; 1,18)	0,63	-
Zgon z powodu AE	ODYSSEY FH I*		6/322 (1,9)^	0/163 (0,0)	6,72 (0,38; 119,96)	0,20	-
	ODYSSEY FH II**		0/167 (0)	0/81 (0)	-	-	-
	ODYSSEY Long-Term		8/1550 (0,5)	10/788 (1,3)	0,40 (0,16; 1,03)	0,06	-
Dyskontynuacja leczenia z powodu AE	ODYSSEY FH I*		11/322 (3,4)	10/163 (6,1)	0,54 (0,22; 1,30)	0,17	-
	ODYSSEY FH II**		6/167 (3,6)	1/81 (1,2)	2,98 (0,35; 25,19)	0,32	-
	ODYSSEY Long-Term		111/1550 (7,2)	46/788 (5,8)	1,24 (0,87; 1,77)	0,23	-
AE szczególnego zainteresowania							
Pozytywnie ocenione zdarzenie CV	ODYSSEY FH I	78	8/322 (2,5)	3/163 (1,8)	1,36 (0,36; 5,19)	0,65	-
	ODYSSEY FH II		2/167 (1,2)	1/81 (1,2)	0,97 (0,09; 10,85)	0,98	-
	ODYSSEY Long-Term		72/1550 (4,6)	40/788 (5,1)	0,91 (0,61; 1,35)	0,64	-
Ogólna reakcja alergiczna	ODYSSEY FH I**		28/322 (8,7)	16/163 (9,8)	0,88 (0,46; 1,67)	0,69	-
	ODYSSEY FH II**		19/167 (11,4)	5/81 (6,2)	1,95 (0,70; 5,43)	0,20	-
	ODYSSEY Long-Term		156/1550 (10,1)	75/788 (9,5)	1,06 (0,80; 1,42)	0,68	-
Zdarzenie neurologiczne	ODYSSEY FH I**		12/322 (3,7)	7/163 (4,3)	0,86 (0,33; 2,23)	0,76	-
	ODYSSEY FH II**		7/167 (4,2)	2/81 (2,5)	1,73 (0,35; 8,51)	0,50	-
	ODYSSEY Long-Term		65/1550 (4,2)	35/788 (4,4)	0,94 (0,62; 1,43)	0,78	-
Zaburzenia neuropsychiczne	ODYSSEY FH I		2/322 (0,6)	2/163 (1,2)	0,50 (0,07; 3,60)	0,49	-
	ODYSSEY FH II		0/167 (0)	1/81 (1,2)	0,16 (0,01; 1,03)	0,27	-

Punkt końcowy	Badanie	OB (tyg.)	Alirokumab*, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI)	p	NNT/NNH (95% CI)
	ODYSSEY Long-Term		18/1550 (1,2)	4/788 (0,5)	2,30 (0,78; 6,83)	0,13	-
Rozwój/pogorszenie cukrzycy	ODYSSEY FH I		6/322 (1,9)	4/163 (2,5)	0,75 (0,21; 2,71)	0,67	-
	ODYSSEY FH II		4/167 (2,4)	2/81 (2,5)	0,97 (0,17; 5,41)	0,97	-
	ODYSSEY Long-Term		90/1550 (5,8)	48/788 (6,1)	0,95 (0,66; 1,36)	0,78	-
Zaburzenia okulistyczne	ODYSSEY FH I		3/322 (0,9)	4/163 (2,5)	0,37 (0,08; 1,69)	0,20	-
	ODYSSEY FH II		3/167 (1,8)	1/81 (1,2)	1,46 (0,15; 14,29)	0,74	-
	ODYSSEY Long-Term		45/1550 (2,9)	15/788 (1,9)	1,54 (0,85; 2,78)	0,15	-
ALT >3×ULN	ODYSSEY FH I		5/322 (1,6)	2/163 (1,2)	1,27 (0,24; 6,62)	0,78	-
	ODYSSEY FH II		6/166 (3,6)	1/81 (1,2)	3,00 (0,36; 25,35)	0,31	-
	ODYSSEY Long-Term		28/1533 (1,8)	16/779 (2,1)	0,89 (0,48; 1,65)	0,71	-
AST >3×ULN	ODYSSEY Long-Term		22/1533 (1,4)	18/779 (2,3)	0,62 (0,33; 1,15)	0,13	-
Kinaza kreatynowa >3×ULN	ODYSSEY FH I		13/318 (4,1)	10/163 (6,1)	0,65 (0,28; 1,52)	0,32	-
	ODYSSEY FH II		8/165 (4,8)	6/80 (7,5)	0,63 (0,21; 1,88)	0,41	-
	ODYSSEY Long-Term		56/1507 (3,7)	38/771 (4,9)	0,74 (0,49; 1,13)	0,17	-
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	ODYSSEY FH I		40/322 (12,4)	18/163 (11,0)	1,14 (0,63; 2,06)	0,66	-
	ODYSSEY FH II		19/167 (11,4)	6/81 (7,4)	1,61 (0,62; 4,19)	0,33	-
	ODYSSEY Long-Term		91/1550 (5,9)	33/788 (4,2)	1,43 (0,95; 2,15)	0,09	-
Ból mięśni	ODYSSEY FH I		6/322 (1,9)	11/163 (6,7)	0,26 (0,10; 0,72)	<0,01	NNT: 20 (11; 132)
	ODYSSEY FH II		10/167 (6,0)	5/81 (6,2)	0,97 (0,32; 2,93)	0,95	-
	ODYSSEY Long-Term		84/1550 (5,4)	23/788 (2,9)	1,91 (1,19; 3,05)	<0,01	NNH: 40 (24; 115)
Zgon z powodu choroby wieńcowej, w tym zgon z nieznanego przyczyny	ODYSSEY Long-Term		4/1550 (0,3)	7/788 (0,9)	0,29 (0,08; 0,99)	0,05	-
MI nieprowadzący do zgonu			14/1550 (0,9)	18/788 (2,3)	0,39 (0,19; 0,79)	<0,01	NNT: 72 (40; 423)

Punkt końcowy	Badanie	OB (tyg.)	Alirokumab*, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	OR (95% CI)	p	NNT/NNH (95% CI)
Śmiertelny lub nieśmiertelny udar niedokrwieny			9/1550 (0,6)	2/788 (0,3)	2,30 (0,49; 10,65)	0,29	-
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji			0/1550 (0,0)	1/788 (0,1)	0,17 (0,01; 4,16)	0,28	-
Zastoinowa niewydolność serca wymagająca hospitalizacji			9/1550 (0,6)	3/788 (0,4)	1,53 (0,41; 5,66)	0,53	-

* w badaniu ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY FH II pacjenci stosowali alirokumab w dawce 75 mg przyjmowany co 2 tygodnie, a następnie dawkę zwiększano do 150 mg od 12. tygodnia, gdy stężenie LDL-C wynosiło ≥ 70 mg/dl w 8. tyg., w badaniu ODYSSEY Long-Term pacjenci otrzymywali alirokumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie.

**w badaniu ODYSSEY FH I oraz ODYSSEY FH II raportowano AE zaistniałe w trakcie leczenia

^Odnutowano 6 zgonów w grupie alirokumabu: 2 z powodu raka z przerzutami (niedrobnokomórkowy rak płuc i rak trzustki), 1 z powodu ostrego MI, 2 sklasyfikowane jako spowodowane nagłą śmiercią sercową oraz 1 z powodu niedrożności okężnicy po operacji brzusznej.

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); CI – przedział ufności; MI – zawał serca (ang. *myocardial infarction*); n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans.

Dorośli z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Analiza bezpieczeństwa dotycząca ogólnej populacji włączonej do badania ODYSSEY OUT-COMES wskazuje na zbliżoną częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie alirokumabu i grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zaobserwowano istotnie rzadziej w grupie przyjmującej alirokumab. Ponadto, w grupie przyjmującej alirokumab zaobserwowano istotnie mniej przypadków powikłań lub pogorszenia stanu związanego z występującą cukrzycą w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. W grupie stosującej alirokumab istotnie częściej raportowano przypadki miejscowej reakcji na wstrzyknięcie oraz wystąpienie przeciwciał przeciwko alirokumabowi (ang. *antidrug antibodies*) i przeciwciał neutralizujących alirokumab (ang. *neutralizing antidrug antibodies*). Ponadto nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Kluczowe wyniki analizy bezpieczeństwa alirokumabu vs placebo (dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego)

Punkt końcowy	Badanie	OB (lata)	Alirokumab , n/N (%)	Placebo, n/N (%)	RR (95% CI)	Wartość p	NNH (95% CI)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	ODYSSEY OUTCOMES (Schwarz 2018)	2,8	7165 / 9451 (75,8)	7282 / 9443 (77,1)	0,98 (0,97; 1,00)	0,035	
Ciężkie zdarzenie niepożądane			2202 / 9451 (23,3)	2350 / 9443 (24,9)	0,94 (0,89; 0,98)	0,011	63 (36; 272)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu			181 / 9451 (1,9)	222 / 9443 (2,4)	0,81 (0,67; 0,99)	0,039	230 (118; 4201)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu			343 / 9451 (3,6)	324 / 9443 (3,4)	1,06 (0,91; 1,23)	0,461	-
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia			360 / 9451 (3,8)	203 / 9443 (2,1)	1,77 (1,50; 2,10)	<0,001	60 (47; 85)
Ogólna reakcja alergiczna			748 / 9451 (7,9)	736 / 9443 (7,8)	1,02 (0,92; 1,12)	0,758	-
Pogorszenie stanu cukrzycy lub powikłania cukrzycowe u cukrzyków			506 / 2688 (18,8)	583 / 2747 (21,2)	0,89 (0,80; 0,99)	0,027	42 (22; 367)
Wystąpienie cukrzycy (u pacjentów bez cukrzycy w wywiadzie przed rozpoczęciem badania)			648 / 6763 (9,6)	676 / 6696 (10,1)	0,95 (0,86; 1,05)	0,317	-
Zaburzenia poznawcze			143 / 9451 (1,5)	167 / 9443 (1,8)	0,86 (0,69; 1,07)	0,167	-
Zaburzenia czynności wątroby			500 / 9451 (5,3)	534 / 9443 (5,7)	0,94 (0,83; 1,05)	0,271	-
Zaćma			120 / 9451 (1,3)	134 / 9443 (1,4)	0,89 (0,70; 1,14)	0,373	-
Udar krwotoczny			9 / 9451 (<0,1)	16 / 9443 (0,2)	0,56 (0,25; 1,27)	0,166	-
Aminotransferaza alaninowa (>3-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego zakresu)			212 / 9369 (2,3)	228 / 9341 (2,4)	0,93 (0,77; 1,12)	0,422	-
Aminotransferaza asparaginianowa (>3-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego zakresu)			160 / 9367 (1,7)	166 / 9338 (1,8)	0,96 (0,77; 1,19)	0,716	-

Punkt końcowy	Badanie	OB (lata)	Alirokumab , n/N (%)	Placebo, n/N (%)	RR (95% CI)	Wartość p	NNH (95% CI)
Całkowita bilirubina (>2-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego zakresu)			61 / 9368 (0,7)	78 / 9341 (0,8)	0,78 (0,56; 1,09)	0,144	-
Kinaza kreatyniny (>10-krotne przekroczenie górnej granicy prawidłowego zakresu)			46 / 9369 (0,5)	48 / 9338 (0,5)	0,96 (0,64; 1,43)	0,824	-
Przeciwciała przeciwko alirokumabowi (ang. <i>antidrug antibodies</i>)			67 / 9091 (0,7)	32 / 9097 (0,4)	2,10 (1,38; 3,19)	0,001	260 (167; 583)
Przeciwciała neutralizujące alirokumab (ang. <i>neutralizing antidrug antibodies</i>)			43 / 9091 (0,5)	6 / 9097 (<0,1)	7,17 (3,05; 16,84)	<0,001	246 (179; 390)

Populacja pediatryczna z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa alirokumabu w populacji pediatrycznej z HeFH pochodzą głównie z RCT Santos 2024 i wskazują na zbliżoną częstość występowania ocenianych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą alirokumabu a grupą placebo. Szczegółowe zestawienie wyników zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Kluczowe wyniki analizy bezpieczeństwa alirokumabu vs placebo oraz ewolokumabu vs placebo (populacja pediatryczna z HeFH)

Punkt końcowy		Badanie	OB (tyg.)	Kohorta	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
Alirokumab* vs placebo									
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane		NCT03510884 (Santos 2024)	24	Q2W	26/49 (53,1)	13/25 (52,0)	1,04 (0,40; 2,74)	0,9311	-
				Q4W	26/52 (50,0)	16/27 (59,3)	0,69 (0,27; 1,76)	0,4350	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane				Q2W	4/49 (8,2)	1/25 (4,0)	2,13 (0,23; 20,17)	0,5086	-
				Q4W	2/52 (3,8)	1/27 (3,7)	1,04 (0,09; 12,01)	0,9749	-
Zapalenie krtani				Q4W	1/52 (1,9)	0/27 (0,0)	1,60 (0,06; 40,66)	0,7752	-
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia			Q2W	3/49 (6,1)	0/25 (0,0)	3,84 (0,19; 77,28)	0,3799	-
				Q4W	2/52 (3,8)	0/27 (0,0)	2,72 (0,13; 58,76)	0,5227	-
	Ogólna reakcja alergiczna			Q4W	2/52 (3,8)	0/27 (0,0)	2,72 (0,13; 58,76)	0,5227	-
	Zaburzenia uwagi i pamięci			Q4W	1/52 (1,9)	0/27 (0,0)	1,60 (0,06; 40,66)	0,7752	-
	Niedoczulica			Q4W	1/52 (1,9)	0/27 (0,0)	1,60 (0,06; 40,66)	0,7752	-
Zdarzenia niepożądane	Zaburzenia uwagi i pamięci			Q4W	1/52 (1,9)	0/27 (0,0)	1,60 (0,06; 40,66)	0,7752	-

Punkt końcowy		Badanie	OB (tyg.)	Kohorta	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI)	Wartość p	NNH (95%CI)
prowadzące do przerwania leczenia	Omdlenia			Q4W	1/52 (1,9)	0/27 (0,0)	1,60 (0,06; 40,66)	0,7752	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem				Q2W	4/49 (8,2)	1/25 (4,0)	2,13 (0,23; 20,17)	0,5086	-
				Q4W	7/52 (13,5)	0/27 (0,0)	9,07 (0,50; 165,04)	0,1365	-
Zapalenie nosogardła				Q2W	7/49 (14,3)	2/25 (8,0)	1,92 (0,37; 10,00)	0,4401	-
				Q4W	1/52 (1,9)	3/27 (11,1)	0,16 (0,02; 1,59)	0,1167	-
Zapalenie gardła				Q2W	1/49 (2,0)	0/25 (0,0)	1,58 (0,06; 40,13)	0,7826	-
				Q4W	0/52 (0,0)	1/27 (3,7)	0,17 (0,01; 4,27)	0,2802	-
Nieżyt nosa				Q2W	1/49 (2,0)	1/25 (4,0)	0,50 (0,03; 8,35)	0,6293	-
				Q4W	1/52 (1,9)	0/27 (0,0)	1,60 (0,06; 40,66)	0,7752	-
Zapalenie zatok				Q2W	1/49 (2,0)	0/25 (0,0)	1,58 (0,06; 40,13)	0,7826	-
Zapalenie migdałków				Q2W	3/49 (6,1)	1/25 (4,0)	1,57 (0,15; 15,87)	0,7046	-
				Q4W	0/52 (0,0)	1/27 (3,7)	0,17 (0,01; 4,27)	0,2802	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych				Q2W	3/49 (6,1)	3/25 (12,0)	0,48 (0,09; 2,56)	0,3892	-
				Q4W	3/52 (5,8)	3/27 (11,1)	0,49 (0,09; 2,61)	0,4031	-
Ból głowy				Q2W	3/49 (6,1)	2/25 (8,0)	0,75 (0,12; 4,81)	0,7615	-
				Q4W	4/52 (7,7)	1/27 (3,7)	2,17 (0,23; 20,41)	0,4992	-
Migrena				Q2W	0/49 (0,0)	2/25 (8,0)	0,09 (0,00; 2,06)	0,1335	-
Ewolokumab vs placebo									
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane		HAUSER- RCT (Santos 2020)	24	nd	64/104 (62)	34/53 (64)	0,89 (0,45; 1,78)	0,7493	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane				nd	1/104 (1)	0/53 (0)	1,55 (0,06; 38,72)	0,7893	-
Ból głowy				nd	11/104 (11)	1/53 (2)	6,15 (0,77; 48,99)	0,0862	-

* W kohorcie Q2W dawka alirokumabu wynosiła 40 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 75 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej. W kohorcie Q4W dawka alirokumabu wynosiła 150 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg i 300 mg dla pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej.

NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; Q2W — co dwa tygodnie (ang. every 2 weeks); Q4W — co cztery tygodnie (ang. every 4 weeks); nd — nie dotyczy

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla profilu bezpieczeństwa alirokumabu względem ewolokumabu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do częstości występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz bólu głowy. Szczegółowe informacje przedstawiono w analizie Wnioskodawcy (rozdział 7.3.2)

Badanie jednoramienne

W tabeli poniżej zestawiono wyniki bezpieczeństwa raportowane w badaniu jednoramiennym ODYSSEY KIDS mającym na celu porównanie różnych dawek alirokumabu. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w każdej z kohort badania należały zakażenia i infekcje, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz urazy, zatrucia i powikłania proceduralne.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa alirokumabu z badania jednoramiennego (populacja pediatryczna z HeFH)

Punkt końcowy	Badanie	OB (tyg.)	Alirokumab n/N (%)*			
			30/50 mg Q2W	40/75 mg Q2W	75/150 mg Q4W	150/300 mg Q4W
dowolne TEAE	ODYSSEY KIDS (<i>Daniels 2020</i>)	14-16 tyg. dla kohort 1-3, 12 tyg. dla kohorty 4	9/10 (90,0)	5/10 (50,0)	10/11 (90,9)	7/11 (63,6)
dowolne SAE występujące podczas leczenia			0	0	0	0
TEAE prowadzące do zgonu			0	0	0	0
TEAE prowadzące do trwałego przerwania leczenia			1/10 (10,0)	0	0	1/11 (9,1)
Zakażenia i infekcje			5/10 (50,0)	3/10 (30,0)	9/11 (81,8)	3/11 (27,3)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			0	0	1/11 (9,1)	0
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego			0	0	1/11 (9,1)	2/11 (18,2)
Zaburzenia układu odpornościowego			1/10 (10,0)	0	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			2/10 (20,0)	1/10 (10,0)	0	1/11 (9,1)
Zaburzenia psychiczne			1/10 (10,0)	0	1/11 (9,1)	0
Zaburzenia układu nerwowego			4/10 (40,0)	0	1/11 (9,1)	0
Choroby oczu			0	0	0	1/11 (9,1%)
Zaburzenia naczyniowe			1/10 (10,0)	0	0	0
Zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia			2/10 (20,0)	0	1/11 (9,1)	3/11 (27,3)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			5/10 (50,0)	0	3/11 (27,3)	4/11 (36,4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			0	0	0	1/11 (9,1)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej			2/10 (20,0)	0	2/11 (18,2)	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			1/10 (10,0)	0	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			2/10 (20,0)	0	1/11 (9,1)	2/11 (18,2)
Zmiany w wynikach badań [†]			0	1/10 (10,0)	0	0
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne			3/10 (30,0)	2/10 (20,0)	3/11 (27,3)	0

* w każdej kohorcie badania oceniano dwie kategorie dawek w zależności od masy ciała (</≥ 50 kg).

† Obniżenie stężenia hormonu folikulotropowego we krwi, obniżenie stężenia hormonu luteinizującego we krwi, obniżenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości.

Q2W — co dwa tygodnie (ang. every 2 weeks); Q4W — co cztery tygodnie (ang. every 4 weeks); SAE (ang. *serious adverse event*) — ciężkie zdarzenie niepożądane; TEAE (ang. *treatment-emergent adverse event*) — zdarzenie niepożądane zaistniałe podczas leczenia

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji na rzecz oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

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

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa w dniu 15.06.2025 r. przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPLWMiPB, EMA).

URPLWMiPB

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

EMA

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

Przeszukano także Europejską bazę danych zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych leków (<http://www.adrreports.eu/pl/>). Do dnia 6.07.2025 r. dla produktu leczniczego Praluent zidentyfikowano łącznie 6 229 przypadków. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń należały: zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stany w miejscu podania (2 377 przypadków), zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (1 477 przypadków), zaburzenia układu nerwowego (1 143 przypadki), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (966 przypadków), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (962 przypadki) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (917 przypadków).

Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent (data ostatniej aktualizacji 10.12.2024 r.)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Profil bezpieczeństwa w badaniu ODYSSEY OUTCOMES był zgodny z ogólnym profilem bezpieczeństwa opisanym w kontrolowanych badaniach klinicznych 3 fazy. Nie obserwowano różnicy dotyczącej profilu bezpieczeństwa pomiędzy dwiema dawkami (75 mg i 150 mg) stosowanymi w badaniach 3 fazy.

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

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

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".

Tabela 30. Działania niepożądane zgodnie z ChPL Praluent

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość	rzadko
	alergiczne zapalenie naczyń	rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	bjawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg	często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
piersiowej i śródpiersia	oddechowych (przede wszystkim ból w części ustnej gardła, katar, kichanie)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd	często
	pokrzywka	rzadko
	wyprysk pienneżkowaty	rzadko
	obrzęk naczynioruchowy	nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i/lub tkliwość)	często
	choroba grypopodobna	nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i (lub) tkliwość były opisywane u 6,1% pacjentów leczonych alirokumabem w porównaniu z 4,1% w grupie kontrolnej (otrzymującej wstrzyknięcia placebo). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia miała 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 pienneżkowaty, 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.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Praluent określono u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH). Badanie kliniczne oceniające działanie produktu leczniczego Praluent przeprowadzono z udziałem 153 pacjentów w wieku od 8 do 17 lat z HeFH. Nie stwierdzono żadnych nowych ustaleń dotyczących bezpieczeństwa, a dane dotyczące bezpieczeństwa w tej populacji były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego u dorosłych z HeFH.

Doświadczenie w stosowaniu alirokumabu u dzieci i młodzieży z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną jest ograniczone do 18 pacjentów w wieku od 8 do 17 lat. Nie zaobserwowano nowych danych dotyczących bezpieczeństwa, w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa dla dorosłych.

Badanie schematu dawkowania co 4 tygodnie

Profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych w ramach schematu dawkowania 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie) był podobny do profilu bezpieczeństwa opisanego w programie badań klinicznych z zastosowaniem schematu dawkowania co 2 tygodnie, z wyjątkiem wyższego wskaźnika występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia odnotowano z częstością 16,6% w grupie badanej przyjmującej dawkę 300 mg

co 4 tygodnie i 7,9% w grupie placebo. Pacjenci w grupie badanej przyjmującej dawkę 300 mg alirokumabu co 4 tygodnie otrzymywali naprzemiennie wstrzyknięcia z placebo w celu utrzymania zaślepienia w zakresie częstości wstrzyknięć. Częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang. *Injection Site Reactions*, ISRs) wynosiła 11,8%, z wyłączeniem ISRs, które wystąpiły po wstrzyknięciach placebo. Częstość przerwania terapii z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia wyniosła 0,7% w grupie badanej przyjmującej dawkę 300 mg co 4 tygodnie i 0% w grupie placebo.

Wartości stężenia LDL-C <25 mg/dl

Nie było możliwe skorygowanie podstawowego leczenia hipolipemizującego we wszystkich badaniach klinicznych w oparciu o projekt badania. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wartości LDL-C <25 mg/dl zależał zarówno od wyjściowego stężenia LDL-C jak i od dawki alirokumabu.

W analizie zbiorczej kontrolowanych badań z zastosowaniem dawki początkowej 75 mg co 2 tygodnie (Q2W), w których dawkę zwiększano do 150 mg co 2 tygodnie w przypadku, gdy LDL-C pacjenta nie wynosiło <70 mg/dl lub <100 mg/dl, 29,3% pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C <100 mg/dl i 5,0% pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C ≥100 mg/dl leczonych alirokumabem miało dwie kolejne wartości stężenia LDL-C <25 mg/dl (<0,65 mmol/l).

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES, w którym początkowa dawka alirokumabu wynosiła 75 mg co 2 tygodnie, a następnie dawkę zwiększano do 150 mg co 2 tygodnie w przypadku, gdy LDL-C pacjenta nie wynosiło <50 mg/dl (1,29 mmol/l), 54,8% pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C <100 mg/dl i 24,2% pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C ≥100 mg/dl leczonych alirokumabem miało dwie kolejne wartości stężenia LDL-C <25 mg/dl (<0,65 mmol/l).

Chociaż w badaniach nad alirokumabem nie zidentyfikowano niepożądanych następstw bardzo niskiego stężenia LDL-C, długoterminowe skutki utrzymujących się bardzo niskich stężeń LDL-C nie są znane.

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

W badaniu ODYSSEY OUTCOMES, u 5,5% pacjentów przyjmujących dawkę 75 mg i (lub) 150 mg alirokumabu co 2 tygodnie (Q2W) wykryto przeciwciała przeciwekowe (ADA) po rozpoczęciu leczenia w porównaniu z 1,6% pacjentów otrzymujących placebo, u większości z tych pacjentów była to reakcja przemijająca. Trwałe ADA reakcje zaobserwowano u 0,7% pacjentów leczonych alirokumabem oraz 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (ang. *neutralising antibody*, NAb) zaobserwowano u 0,5% pacjentów leczonych alirokumabem i u <0,1% pacjentów otrzymujących placebo.

Przeciwciała przeciwekowe, w tym NAb, miały niskie miano co nie wydaje się mieć znaczącego klinicznie wpływu na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania alirokumabu, z wyjątkiem większej częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów z wykrytymi ADA w trakcie leczenia, w porównaniu z pacjentami, u których nie stwierdzono ADA (7,5% wobec 3,6%). Długoterminowe skutki kontynuowania leczenia alirokumabem w obecności ADA są nieznane.

W analizie zbiorczej dziesięciu badań kontrolowanych placebo i z aktywną grupą kontrolną, dotyczących pacjentów leczonych alirokumabem w dawce 75 mg i (lub) 150 mg Q2W jak i w oddzielnym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów leczonych alirokumabem w dawce 75 mg Q2W lub 300 mg co 4 tygodnie (w tym niektórzy pacjenci z dostosowaniem dawki do 150 mg Q2W), częstość wykrywania obecności ADA i NAb była podobna do wyników badania ODYSSEY OUTCOMES opisanych powyżej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych opisywano występowanie ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym świądu, a także rzadkich i niekiedy ciężkich reakcji alergicznych, takich jak nadwrażliwość, wyprysk pieniążkowy, pokrzywka i alergiczne zapalenie naczyń. Podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych ciężkich reakcji alergicznych, należy przerwać stosowanie alirokumabu i rozpocząć właściwe leczenie objawowe.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych wzięła udział jedynie ograniczona liczba pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi jako wskaźnik eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Alirokumab należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg skali Childa-Pugha). Alirokumab należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ alirokumabu na inne produkty lecznicze

Ponieważ alirokumab jest biologicznym produktem leczniczym, nie powinien wywierać wpływu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych i na enzymy cytochromu P450.

Wpływ innych produktów leczniczych na alirokumab

Statyny i inne leki modyfikujące stężenia lipidów powodują zwiększanie produkcji PCSK9, białka stanowiącego punkt uchwytu alirokumabu. Prowadzi to do zwiększenia klirensu alirokumabu w wyniku związania się go z punktem uchwytu i zmniejszenia narażenia na alirokumab. W porównaniu z alirokumabem stosowanym w monoterapii narażenie na alirokumab jest mniejsze o około 40%, 15% i 35%, w przypadku jednoczesnego stosowania odpowiednio ze statynami, ezetymibem i fenofibratem. Jakkolwiek gdy alirokumab jest podawany co dwa tygodnie, zmniejszenie stężenia LDL-C utrzymuje się w okresie przerwy między kolejnymi dawkami.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Praluent u kobiet w ciąży. Alirokumab jest rekombinowanym przeciwciałem klasy IgG1, w związku z czym przypuszcza się, że przenika przez barierę łożyskową.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu. Toksyczność u matek odnotowano u szczurów, ale nie u małp po podaniu dawek przekraczających dawki stosowane u ludzi, a u potomstwa małp obserwowano słabszą wtórną odpowiedź immunologiczną na prowokację antygenową.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Praluent w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia alirokumabem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alirokumab przenika do mleka ludzkiego. Ludzka immunoglobulina G (IgG) przenika do mleka ludzkiego, zwłaszcza do siary; nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Praluent u kobiet karmiących piersią w tym okresie. Podczas pozostałego okresu karmienia piersią spodziewane narażenie na alirokumab powinno być niewielkie.

Ponieważ nie jest znany wpływ alirokumabu na niemowlę karmione piersią, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Praluent w tym okresie.

Płodność

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzano niekorzystnego wpływu produktu leczniczego na zastępcze markery płodności. Nie ma danych dotyczących niekorzystnego wpływu na płodność u ludzi.

4.3. Komentarz Agencji

Ocena efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji została przeprowadzona w oparciu o wyniki kluczowych badań tj.:

- populacja dorosłych pacjentów z HeFH;
 - 3 RCTs: ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY Long-Term (wyniki dla podgrupy z HeFH), obejmujących populację najbliższą wnioskowanej tj. z LDL-C > 70 mg/dl;
- populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym:
 - 1 RCT: ODYSSEY OUTCOMES;

- 1 RWE: Elis 2023;
- populacja pediatryczna z HeFH:
 - 1 RCT: NCT03510884;
 - 1 badanie jednoramienne w ramach analizy bezpieczeństwa: ODYSSEY KIDS.

Dla populacji pediatrycznej z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących alirokumab z ewolokumabem. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie przez wspólny komparator (placebo) przy użyciu metody Buchera.

Należy jednak wskazać, że populacja uwzględniona w powyższych badaniach nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej, zarówno pod kątem charakterystyki klinicznej pacjentów jak również dotychczasowego stosowania terapii skojarzonej w postaci statyn z ezetymibem. W badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z HeFH ezetymib przyjmowało około 58% pacjentów z badania ODYSSEY FH I oraz 14% z badania ODYSSEY Long-Term. W badaniu ODYSSEY OUTCOMES jedynie 3% pacjentów stosowało ezetymib. Natomiast w badaniu NCT03510884 dla populacji pediatrycznej z HeFH ezetymib przyjmowało niespełna 20%.

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono wyniki 1 badania RWE – Elis 2023 dla populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Ponadto uwzględniono wyniki opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych z metaanalizą (najbardziej aktualnych, które uwzględniały analizę ilościową badań):

- dorośli z HeFH: Jiang 2025, Zhang 2025, Liu 2024;
- dorośli w bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym: Bodapati 2023 oraz Burnett 2022.

Wyniki badań ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II oraz ODYSSEY Long-Term dla dorosłych pacjentów z HeFH oraz wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl wskazują na **istotną statystycznie przewagę alirokumabu względem placebo w redukcji stężenia LDL-C**, jak również **w zakresie odsetka pacjentów osiągających określone cele terapeutyczne** w postaci: LDL-C < 70 mg/dl z wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (CV) / z bardzo wysokim ryzykiem CV lub < 100 mg/dl bez wcześniejszych zdarzeń CV / z wysokim ryzykiem CV (badania ODYSSEY FH I i ODYSSEY FH II) oraz LDL-C < 70 mg/dl (niezależnie od ryzyka CV).

W związku z tym, że nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej alirokumabu z ewolokumabem oraz inklisiranem wnioskowanie dla grupy dorosłych pacjentów z HeFH oparto na przeglądach systematycznych z metaanalizą sieciową (Zhang 2025, Jiang 2025, Liu 2024). Pomimo iż badania te obejmują szerokie populacje pacjentów z dyslipidemią, umożliwiają porównanie efektywności klinicznej ww. leków względem siebie, przy czym uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością. Wyniki **metaanaliz Zhang 2025 oraz Jiang 2025 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej w odniesieniu do redukcji stężenia LDL-C pomiędzy alirokumabem a ewolokumabem i inklisiranem**. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa również nie wykazały znamienych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami leczonymi alirokumabem, ewolokumabem oraz inklisiranem (Zhang 2025). Wyniki **metaanalizy Liu 2024 wskazują natomiast, że ewolokumab wykazał istotnie większą redukcję stężenia LDL-C w porównaniu z alirokumabem. Nie wykazano natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem a inklisiranem**.

Wyniki badania ODYSSEY OUTCOMES włączonego na rzecz oceny skuteczności alirokumabu w populacji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wykazały **statystycznie istotną przewagę alirokumabu względem placebo w zakresie złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego** (zdefiniowanego jako zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwiennoudar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji), jak również **drugorzędowych punktów końcowych**, tj.: **jakiegokolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwinną serca; poważne zdarzenie niedokrwienne serca, jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe; zgon z dowolnej przyczyny; zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem; udar niedokrwiennoudar niezakończony zgonem; zgon z jakiegokolwiek przyczyny; zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem; udar niedokrwiennoudar zakończony lub niezakończony zgonem; niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji oraz niedokrwienie wieńcowe prowadzącego do rewaskularyzacji**. Analiza wyników w podgrupach w zależności od wyjściowego stężenia LDL-C wykazała znamienne statystycznie przewagę ocenianej interwencji względem placebo dla większości ocenianych punktów końcowych wyłącznie w podgrupie chorych z LDL-C ≥ 100 mg/dl.

Badanie Elis 2023 (RWE) na rzecz oceny skuteczności praktycznej oceniało wpływ leczenia alirokumabem na obniżenie średniego poziomu LDL-C oraz odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny w zakresie LDL-C. Leczenie alirokumabem pozwoliło na zmniejszenie stężenia LDL-C średnio o 32% względem wartości początkowej.

W ramach oceny efektywności alirokumabu w porównaniu do ewolokumabu oraz inkalisiranu w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego PS Burnett 2022 wskazuje na **brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem, ewolokumabem i inkalisiraniem w zakresie redukcji stężenia LDL-C**.

Wyniki badania NCT03510884 w populacji pediatrycznej HeFH wskazują na **istotną statystycznie redukcję stężenia LDL-C** w porównaniu do grupy placebo **w populacji pediatrycznej oraz istotnie statystycznie większą szansę na osiągnięcie celu terapeutycznego** w postaci LDL-C<130 mg/dl oraz LDL-C<110 mg/dl w grupie alirokumabu.

Wyniki przeprowadzonego **porównania pośredniego** Wnioskodawcy wskazują na **brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem (Q4W) i ewolokumabem w zakresie procentowej zmiany stężenia LDL-C**.

Należy podkreślić, że wyniki dla skuteczności klinicznej alirokumabu w populacji z HeFH odnosiły się **wyłącznie do surogatowych punktów końcowych** (brak dostępnych danych dla klinicznie istotnych punktów końcowych).

Wyniki analizy bezpieczeństwa z 3 kluczowych RCTs dla dorosłych pacjentów HeFH wskazują na **porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również AE prowadzących do dyskontynuacji leczenia** – brak istotnych statystycznie różnic. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zgonu z powodu AE. W badaniu ODYSSEY FH I odnotowano **6 zgonów z powodu AE wyłącznie w grupie alirokumabu**, natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term zgony z powodu AE występowały częściej w grupie placebo.

Analiza bezpieczeństwa dotycząca populacji z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na podstawie wyników badania ODYSSEY OUTCOMES wskazuje na zbliżoną częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie alirokumabu i grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zaobserwowano istotnie rzadziej w grupie przyjmującej alirokumab. Ponadto, w grupie przyjmującej alirokumab zaobserwowano istotnie mniej przypadków powikłań lub pogorszenia stanu związanego z występującą cukrzycą w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. W grupie stosującej alirokumab istotnie częściej raportowano przypadki miejscowej reakcji na wstrzyknięcie oraz wystąpienie przeciwciał przeciwko alirokumabowi i przeciwciał neutralizujących alirokumab.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa alirokumabu w populacji pediatrycznej z HeFH (RCT NCT03510884) wskazują na **zbliżoną częstość występowania ocenianych zdarzeń niepożądanych** (w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych) pomiędzy grupą alirokumabu a grupą placebo.

Przeprowadzono **porównanie pośrednie** dla profilu bezpieczeństwa alirokumabu względem ewolokumabu. **Nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy interwencjami w odniesieniu do częstości występowania **jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz bólu głowy**.

Podsumowując, wyniki analizy efektywności klinicznej oraz praktycznej dostarczają dowodów na przewagę alirokumabu względem placebo oraz na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo alirokumabu względem ewolokumabu i inkalisiranu (3 PS brak IS różnic, PS Liu 2024 – IS różnica na niekorzyść alirokumabu względem ewolokumabu, brak IS różnic względem inkalisiranu). Jednak z uwagi na ww. ograniczenia badań wnioskowanie obarczone jest niepewnością.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem AE wnioskodawcy jest określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Praluent (alirokumab) finansowaniem w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)” zgodnie z zaproponowanymi przez Wnioskodawcę zmianami w kryteriach kwalifikacji do terapii.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA), analiza kosztów-efektywności (CEA) – populacja dorosłych pacjentów
Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – populacja pediatryczna

Porównywane interwencje

W populacji dorosłych pacjentów alirokumab w skojarzeniu ze standardowym leczeniem hipolipemizującym (SoC) porównano ze stosowaniem wyłącznie SoC tj. leczeniem statynami w połączeniu z ezetymibem. W populacji pediatrycznej alirokumab porównano z ewolokumabem.

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ + pacjent) – populacja dorosłych pacjentów
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ; tożsama z perspektywą wspólną) – populacja pediatryczna

Horyzont czasowy

CUA, CEA: dożywotni horyzont czasowy, 1 rok = 1 cykl

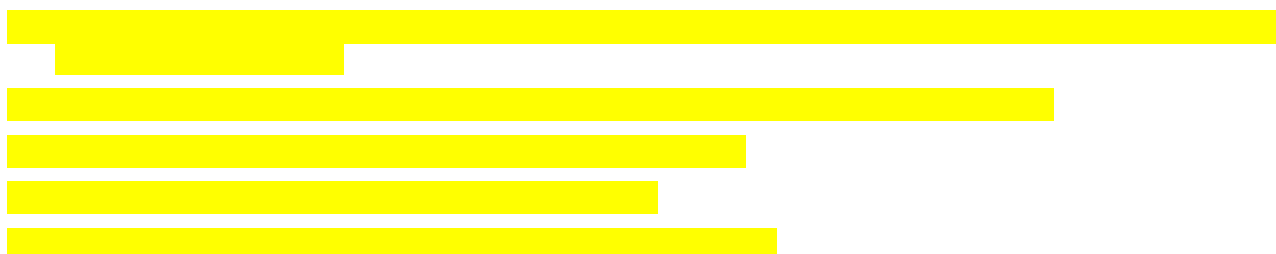
CMA: roczny horyzont czasowy

Model

Spośród wyróżnionych w modelu grup pacjentów, na rzecz analizy podstawowej CUA wybrano dwie kohorty złożone, odpowiadające wnioskowanym populacjom:



Wnioskodawca przedstawił globalny (korporacyjny) model opracowany w programie MS Excel, dostosowany do warunków polskich m.in. w zakresie: polskich danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz stóp dyskontowych. Model oparto na kohortowym modelu Markowa, którego strukturę zaprezentowano na Rysunek 1. W modelu uwzględniono następujące zdarzenia:





Rysunek 1. Struktura modelu Wnioskodawcy (AE str. 19)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Tabela 31. Zestawienie parametrów modelu Wnioskodawcy – CUA, populacja dorosłych pacjentów (AE str. 57-59)

Parametr	Wartość	Źródło
Parametry podstawowe		
Horyzont czasowy	Dożywotni	Założenie
Cykl modelu	Roczny	
Interwencja	Alirokumab + intensywna terapia statynami + ezetymib	Projekt Programu Lekowego
Komparator	Placebo + intensywna terapia statynami + ezetymib	
Dyskontowanie	5% koszty	Wytyczne AOTMiT 2016
	3,5% efekty zdrowotne	
Czas trwania terapii		Założenie; Projekt Programu Lekowego
Dawkowanie	150 mg raz na 2 tyg.	Założenie zgodnie z PL
Charakterystyka populacji		
Średni wiek		

Parametr	Wartość		Źródło
Odsetek mężczyzn			
Odsetek pacjentów z cukrzycą			
Wybór populacji w modelu			
Średni poziom LDL-C			
Próg poziomu LDL-C			
Terapia hipolipemizująca			
Statyny + ezetymib			
Efekty zdrowotne			
Ryzyko wejściowe dla zdefiniowanych populacji			
Ryzyko po zdarzeniach uwzględnionych w modelu			
Dopasowanie ryzyka względem wejściowego poziomu LDL-C			
Dopasowanie ryzyka względem wieku			
Dopasowanie ryzyka zgonu u pacjentów z OZW lub IS w wywiadzie			
Wpływ terapii alirokumabem na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych			
Ryzyko zgonu			
Ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny			Tablice trwania życia
Ryzyko zgonu z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe			Rocznik demograficzny, GUS 2024
Użyteczności			
Stan wyjściowy dla populacji			
HeFH (Prewencja wtórna)			
OZW 0-12 miesięcy			
OZW >12 miesięcy			
HeFH (Prewencja pierwotna)			
Użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego			
Stan po zawale serca			
Stan po dławicy piersiowej			
Stan po udarze niedokrwiennym			
Stan po rewaskularyzacji			
Koszty			
Koszty alirokumabu			

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL		
Koszt leczenia hipolipemizującego		
Koszty zdarzeń		
Koszt zdarzenia (hospitalizacja)		
Koszt po zdarzeniu: zawał serca		
Koszt po zdarzeniu: niestabilna dusznica bolesna		
Koszt po zdarzeniu: udar niedokrwienny		
Koszt zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych		

PL — program lekowy; PAD — choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*)
Źródło: na podstawie AE Wnioskodawcy

Tabela 32. Zestawienie parametrów modelu Wnioskodawcy – CMA, populacja pediatryczna (AE str. 60-61)

Parametr	Wartość	Źródło
Parametry podstawowe		
Interwencja	Alirokumab + zoptymalizowane leczenie hipolipemizujące	Projekt Programu Lekowego
Komparator	Ewolokumab + zoptymalizowane leczenie hipolipemizujące	
Dawkowanie		
Charakterystyka populacji		
Wiek pacjenta	Pacjent w przedziale wiekowym 10-18 lat.	Założenie zgodne z PL (kryterium wiekowe dopasowane do komparatora)
Średnia waga pacjenta	≥10 lat: 59,4 ± 15,43 kg	Motkowski 2023
Próg poziomu LDL-C	2,5 mmol/l (100 mg/dl)	Projekt Programu Lekowego

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty		
Roczny koszty alirokumabu		
Roczny koszt eolokumabu		

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Populacja pacjentów dorosłych

Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa NFZ) – populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych

Parametr	ALI+SoC	Placebo + SoC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Koszt całkowity [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]	293 175	
z RSS		
Koszt całkowity [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie alirokumabu w skojarzeniu z SoC w miejsce samej opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ALI+SoC vs SoC wyniósł 293 tys. zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [redacted] zł/QALY w wariancie z RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ (AE Wnioskodawcy str. 65).

Populacja pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa NFZ) – populacja pacjentów z HeFH

Parametr	ALI+SoC	Placebo + SoC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Koszt całkowity [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]	362 267	
z RSS		
Koszt całkowity [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie alirokumabu w skojarzeniu z SoC w miejsce samej opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ALI+SoC vs SoC wyniósł 362 tys.

zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] zł/QALY w wariancie z RSS. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ (AE Wnioskodawcy str. 67).

Populacja pediatryczna

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa NFZ) – populacja pediatryczna

Parametr	Alirokumab	Ewolokumab
Bez RSS		
Roczny koszt leczenia [zł]		
Różnica kosztów [zł]		
z RSS		
Roczny koszt leczenia [zł]		
Różnica kosztów [zł]		

Analiza podstawowa wykazała, że w populacji pediatrycznej leczenie jednego pacjenta w wieku od 10 do 18 lat alirokumabem zamiast ewolokumabem, w horyzoncie jednego roku, powoduje [REDAKTOWANE]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Populacja pacjentów dorosłych

Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych

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

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

Populacja pacjentów z HeFH

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

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

Populacja pacjentów pediatrycznych

W związku z brakiem badania klinicznego, w którym wykazano by wyższość terapii alirokumabem względem terapii ewolokumabem, czego konsekwencją było przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Mając powyższe na względzie, Wnioskodawca oszacował ceny zbytu netto wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy (tj. CZN, przy której koszt różniący analizy jest równy zero) dla leku Praluent na [REDAKTOWANE]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Populacja pacjentów dorosłych

W ramach AE Wnioskodawca wykonał scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA; wykonano 500 symulacji).

Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych

W scenariuszowej analizie wrażliwości dokonano zmiany parametrów tj. [REDAKTOWANE]

⁶ 217 641 zł

Spośród testowanych przez Wnioskodawcę parametrów, największy wpływ na zmianę wskaźnika ICUR miała zmiana w zakresie [REDACTED] – obniżenie ICUR odpowiednio o 24% i 13%. Zmiana pozostałych parametrów powoduje zmianę wartości ICUR o mniej niż 10%. Zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS wnioskowanie nie ulega zmianie.

[REDACTED]

Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy scenariuszowej i probabilistycznej przedstawiono w rozdziale 3.2.1 AE wnioskodawcy.

Populacja pacjentów z HeFH

W scenariuszowej analizie wrażliwości dokonano zmiany parametrów tj. [REDACTED]

[REDACTED]

Spośród testowanych przez Wnioskodawcę parametrów, największy wpływ na zmianę wskaźnika ICUR miała modyfikacja założeń w zakresie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy scenariuszowej i probabilistycznej przedstawiono w rozdziale 3.2.2 AE wnioskodawcy.

Populacja pacjentów pediatrycznych

W ramach AE Wnioskodawca wykonał scenariuszową analizę wrażliwości.

W scenariuszowej analizie wrażliwości dokonano zmiany parametrów w zakresie [REDACTED]

[REDACTED]

W wariancie bez RSS we wszystkich wariantach analizy wrażliwości odnotowano wzrost różnicy kosztów na korzyść aliokumabu, przy czym największy w przypadku wariantu zakładającego, [REDACTED]

[REDACTED]

W wariancie z RSS wzrost różnicy kosztów na korzyść aliokumabu odnotowano w wariancie zakładającym, [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy scenariuszowej przedstawiono w rozdziale 2.9.2 AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Populacja dorosłych pacjentów: Zdaniem Agencji zasadne jest uwzględnienie jako komparatorów również alirokumabu i inkisiranu. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
	TAK	Populacja pediatryczna
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Populacja dorosłych pacjentów
	NIE	Populacja pediatryczna
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	–
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń co do sposobu przeprowadzenia przeglądu użyteczności, natomiast, w ich ocenie, zastosowana przez Wnioskodawcę strategia wyszukiwania – ograniczająca się do publikacji zawierających słowo „hypercholesterolemia” wyłącznie w tytule lub abstrakcie – mogła znacząco zawęzić zakres identyfikowanych źródeł. Takie podejście mogło uniemożliwić uwzględnienie doniesień naukowych dotyczących szerszego kontekstu klinicznego, jakim są choroby układu krążenia, co w konsekwencji mogło prowadzić do pominięcia publikacji potencjalnie istotnych dla analizy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE?	W opinii analityków Agencji przedstawiony w rozdziale 2.6 i 9.2 AE Wnioskodawcy opis jest niewystarczający w celu uzasadnienia przyjętych użyteczności.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	–

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Populacja dorosłych pacjentów (CUA)

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

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

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

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

- Założenie o utrzymywanie się efektu terapeutycznego przez cały horyzont czasowy analizy pomimo braku danych długoterminowych. Z uwagi na ograniczoną długość obserwacji w badaniach klinicznych, konieczne było zastosowanie założeń ekstrapolacyjnych, które wiążą się z istotnym poziomem niepewności. Nie uwzględniono możliwości spadku efektywności leczenia w dłuższym okresie, co może prowadzić do przeszacowania korzyści zdrowotnych oraz zawyżenia opłacalności interwencji;
- Wnioskodawca zdecydował się przyjąć podejście, w którym nie uwzględniono przerwania terapii alirokumabem. W opinii analityków Agencji, założenie to budzi istotne wątpliwości, zwłaszcza w świetle danych z programu badań klinicznych ODYSSEY, w których odnotowano przypadki rezygnacji pacjentów z leczenia. Pominięcie tego aspektu może prowadzić do przeszacowania korzyści zdrowotnych oraz niedoszacowania kosztów leczenia, szczególnie w dłuższym horyzoncie czasowym. W praktyce klinicznej, nawet przy wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, odsetek pacjentów przerywających terapię z różnych przyczyn (np. działania niepożądane, brak odczuwalnych efektów, obciążenie leczeniem) może wpływać na rzeczywistą efektywność interwencji. Uwzględnienie realistycznych wskaźników przerwania terapii w modelu mogłoby zatem istotnie wpłynąć na wyniki CUA, w tym na wartość wskaźnika ICUR.
- W modelu nie uwzględniono wpływu obniżonej adherencji na efektywność i koszty leczenia. Należy mieć na uwadze, że w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej obserwuje się istotny poziom nieprzestrzegania terapii, szczególnie w przypadku leczenia przewlekłego, wymagającego regularnych iniekcji i długoterminowego zaangażowania pacjenta. Pominięcie tego aspektu może prowadzić do przeszacowania QALY oraz niedoszacowania kosztów.

Ponadto, z związku z tym, że w badaniu ODYSSEY ezetymib był stosowany jedynie przez niewielki odsetek pacjentów, model nie odzwierciedla w pełni kryteriów programu lekowego, zgodnie z którymi przed zastosowaniem alirokumabu pacjenci powinni otrzymywać ezetymib. Powyższe może prowadzić do zawyżenia opłacalności analizowanego leku względem rzeczywistej praktyki klinicznej. Zwraca się przy tym uwagę również na inne ograniczenia analizy ekonomicznej wynikające z ograniczeń analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań klinicznych.

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

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

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę (rozdział 5 AE Wnioskodawcy):

Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz dorosłych pacjentów z HeFH

- „Jednym z ograniczeń analizy było opracowanie charakterystyki populacji oraz struktury kohort odpowiednio dopasowanych do proponowanych zapisów programu lekowego. W związku z konstrukcją modelu ekonomicznego, należało w tym celu wykorzystać wcześniej zdefiniowane subpopulacje. Wyróżniono dwie kohorty — kohortę dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych oraz kohortę dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

W celu jak najdokładniejszego oddania sytuacji pacjentów w Polsce, parametryzację oparto o dane z polskich publikacji . Należy jednak podkreślić, że w obrębie wykorzystanych źródeł, zauważono znaczącą rozbieżność pod kątem parametrów charakterystyki populacji, co poddano ocenie w ramach analizy wrażliwości”.

- „Parametryzowanie ryzyk na podstawie W trakcie polonizacji modelu przeanalizowano liczne polskie publikacje (np.

Dyrbuś FH 2019, Dyrbuś 2019, Nowowiejska 2023, Chlebus 2018) oraz dane rejestrowe (np. POLSCORE2-OP, PL-ACS), pod kątem wykorzystania zawartych w nich informacji do parametryzacji bazowego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zauważono jednak, że odnalezione dane nie charakteryzowały się szczegółowością stratyfikacji, wymaganą w modelu ekonomicznym. Oznacza to, że próba ich implementacji w modelu wiązałaby się z koniecznością przyjęcia szeregu założeń, skutkujących utratą informacji o różnicach między subpopulacjami. Uznano zatem, że bardziej adekwatne będzie wykorzystanie danych zagranicznych o wymaganej specyficzności.”

- „Ograniczeniem analizy była także znaczna liczba możliwości parametryzacji redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku leczenia alirokumabem. [redacted]”

- „Konieczność przyjęcia szeregu założeń w obszarze szacowania kosztów zdarzeń sercowo-naczyniowych, między innymi:

- uwzględnianie kosztów [redacted],
- ustalenie odsetka pacjentów korzystających z danych świadczeń,
- określenie struktury wykorzystania poszczególnych leków w farmakoterapii oraz odsetka pacjentów objętych świadczeniami.

Zastosowanie uproszczeń było jednak niezbędne, aby umożliwić modelowanie kosztów ponoszonych w trakcie leczenia. Oszacowanie kosztów oparto na jak najbardziej aktualnych danych NFZ i MZ oraz raportach i analizach ekonomicznych opiniowanych przez AOTMiT i odnoszących się do rozważanych zdarzeń sercowo-naczyniowych.”

Populacja pediatryczna (CMA)

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów, co z powodu braku różnic w skuteczności klinicznej alirokumabu i ewolokumabu należy uznać za zasadne. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag dotyczących przyjętego horyzontu czasowego analizy, jak również sposobu szacowania kosztów.

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę (rozdział 5 AE Wnioskodawcy):

- „Głównym ograniczeniem analizy w populacji pediatrycznej był brak możliwości sparametryzowania redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wynikającej z terapii alirokumabem. W związku z tym, model udostępniony przez Wnioskodawcę nie pozwalał na przeprowadzenie analizy kosztów-efektów dla tej populacji. W populacji pediatrycznej przeprowadzono zatem analizę minimalizacji kosztów. Wybór typu analizy oparto na, wykazanym za pomocą porównania pośredniego, braku istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia alirokumabem i ewolokumabem [AKL Praluent].”
- „Należy także zaznaczyć, że w przypadku analizy przeprowadzonej w populacji pediatrycznej, konieczne było oszacowanie rocznego kosztu alirokumabu z uwzględnieniem masy ciała pacjenta. W tym celu skorzystano z publikacji Motkowski 2023, w której analizowana populacja była spójna z założeniami niniejszej analizy.”
- „Ograniczeniem analizy jest także brak spójności wskazań do stosowania alirokumabu i ewolokumabu w zakresie wieku pacjentów. Ewolokumab może być stosowany u pacjentów od 10 roku życia, z kolei alirokumab od 8 roku życia. Oznacza to, że z analizy minimalizacji kosztów należało wykluczyć pacjentów z HeFH w przedziale wiekowym 8-10 lat, ponieważ obecnie w Polsce w subpopulacji tej nie jest refundowany inny lek o skuteczności porównywalnej do alirokumabu. Biorąc jednak pod uwagę, że analiza minimalizacji kosztów dotyczy wyłącznie jednego pacjenta oraz uwzględniając dane literaturowe dotyczące średniego wieku pacjentów pediatrycznych w momencie rozpoczęcia farmakoterapii [Motkowski 2023], ograniczenie kryterium wiekowego w analizie do przedziału 10-18 lat stanowi uzasadnione uproszczenie. Wpływ leczenia pacjentów w pełnym przedziale wiekowym, zgodnym z zapisami programu lekowego, na wydatki płatnika eksplorowano w analizie wpływu na budżet [BIA Praluent].”

- „Wyniki analizy w wariancie uwzględniającym mechanizm dzielenia ryzyka również obarczone są niepewnością, wynikającą z braku danych dotyczących rzeczywistego kosztu ewolokumabu. Koszt leku Repatha® w wariancie z RSS oszacowano na podstawie kwoty refundacji oraz liczby rozliczonych jednostek substancji czynnej w roku 2024.”

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Populacja dorosłych pacjentów (CUA)

W CUA przyjęto podejście, w którym wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych skutkuje utratą użyteczności, stratyfikowaną względem czasu od zdarzenia, co pozwala na odzwierciedlenie różnic pomiędzy fazą ostrą (do 12 miesięcy po zdarzeniu) a fazą stabilizacji stanu pacjenta (powyżej 12 miesięcy). Użyteczności szacowane zostały w sposób multiplikatywny, z uwzględnieniem zarówno stanu ostrego, jak i przewlekłego. Wartości mnożników użyteczności zaczerpnięto z raportu NICE NG238.

Należy zwrócić uwagę, że przyjęte podejście zakłada niezależność efektów poszczególnych stanów zdrowia, co może nie być realistyczne w przypadku współwystępowania wielu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Brakuje informacji o ewentualnym uwzględnieniu interakcji pomiędzy stanami zdrowia, co może prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania całkowitej utraty użyteczności.

Bazowe wartości użyteczności dla subpopulacji pacjentów określono na podstawie historii medycznej oraz rodzaju zdarzenia sercowo-naczyniowego. W przypadku subpopulacji pacjentów z HeFH w prewencji wtórnej oraz pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wartości te oszacowano jako średnie ważone odpowiednich stanów zdrowia. Dla subpopulacji HeFH w prewencji pierwotnej, ze względu na brak danych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym, przyjęto wartości użyteczności zgodnie z oryginalnym modelem Wnioskodawcy, opartym na danych z badań klinicznych programu ODYSSEY. Należy zwrócić uwagę, że dane te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej jakości życia pacjentów w warunkach codziennej praktyki klinicznej, jak również mogą być obciążone efektem selekcji (np. wykluczenie pacjentów z chorobami współistniejącymi), co ogranicza ich wiarygodność.

Dane pochodzące z raportu NICE NG238, choć wiarygodne, zostały opracowane w kontekście systemu ochrony zdrowia Wielkiej Brytanii i mogą nie być w pełni transferowalne do warunków polskich. Różnice w dostępności świadczeń, strukturze opieki zdrowotnej oraz oczekiwaniach pacjentów mogą wpływać na rzeczywiste wartości użyteczności w populacji polskiej. W analizie nie przedstawiono prób walidacji przyjętych wartości użyteczności z wykorzystaniem danych lokalnych (np. badań jakości życia w populacji polskiej), co ogranicza możliwość oceny trafności przyjętych założeń.

W ramach analizy wrażliwości wykorzystano wyłącznie dane z badań z grupy ODYSSEY. Wnioskodawca przeprowadził przegląd użyteczności, natomiast publikacje zidentyfikowane w wyniku tego przeglądu nie zostały zaimplementowane w modelu.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że zastosowana w przeglądzie użyteczności strategia wyszukiwania ograniczała się do publikacji zawierających słowo „*hypercholesterolemia*” wyłącznie w tytule lub abstrakcie, co znacząco zawężyło zakres identyfikowanych źródeł. Takie podejście mogło uniemożliwić uwzględnienie doniesień naukowych dotyczących szerszego kontekstu klinicznego, jakim są choroby układu krążenia, co w konsekwencji mogło prowadzić do pominięcia publikacji potencjalnie istotnych dla analizy.

W analizie wrażliwości Wnioskodawcy, największy wpływ na wartość ICUR miało obniżenie [REDAKTOWANE]. Należy zwrócić uwagę, że znaczący wpływ na wynik analizy – w postaci wzrostu wartości ICUR – ma także przyjęcie [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca przetestował wariant, zakładający [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE] W przypadku populacji z bardzo dużym ryzykiem [REDAKTOWANE].

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

Nie zidentyfikowano błędów w zakresie danych kosztowych wykorzystanych w modelu.

Populacja pediatryczna (CMA)

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych założeń modelu.

⁷ Oszacowania Agencji na podstawie modyfikacji wartości parametrów w dostarczonej przez Wnioskodawcę modelu.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji w sposób losowy weryfikowali implementację założeń oraz obliczeń w modelu wnioskodawcy. W ocenie analityków Agencji model funkcjonuje poprawnie w pierwotnym zakresie analizy – generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych dla wariantu podstawowego.

Wnioskodawca zadeklarował (rozdział 2.10 AE), że przeprowadzono walidację modelu, która „polegała na porównaniu wyników z wynikami badań klinicznych, biorąc pod uwagę porównywalny zestaw wartości początkowych. Zgodnie z wcześniej określonym planem walidacyjnym, zapewnienie jakości zostało przeprowadzone przez personel niezaangażowany w rozwój modelu i obejmowało weryfikację wszystkich danych wejściowych z oryginalnym źródłem oraz walidację programowania przez niezależnego ekonomistę zdrowia. Dodatkowo, przeprowadzono wewnętrzną walidację polegającą na sprawdzeniu wyników uzyskiwanych w przypadku podstawiania szczególnych wartości parametrów (m.in.: wartości zerowe kosztów i prawdopodobieństw, te same wartości dla gałęzi interwencji i komparatora).”

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

Tabela 37. Zestawienie rocznych kosztów terapii w przeliczeniu na 1 pacjenta – oszacowania własne Agencji

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

**przyjęto, że 1 rok=52 tygodnie;

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

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Praluent (alirokumab), w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz dorosłych i pediatrycznych pacjentów heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji do programu lekowego.

Populacja dorosłych pacjentów

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, w której jako komparator przyjęto kontynuację leczenia opieką standardową. Analitycy Agencji nie zgłaszają istotnych zastrzeżeń dotyczących struktury modelu. Zwraca się natomiast uwagę na przyjęcie pewnych założeń, które zwiększają niepewność wnioskowania m.in.: stałej skuteczności leku w zakresie redukcji poziomu LDL-C oraz ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (przez całe życie pacjenta), pełnej adherencji pacjentów do leczenia przez cały okres analizy czy braku dyskontynuacji leczenia.

Jednym z kluczowych czynników wpływających na wynik analizy ekonomicznej

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

Populacja pediatryczna z HeFH

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętej techniki analitycznej oraz założeń i źródeł danych w modelu. Należy jednak zwrócić szczególną uwagę na ograniczenie analizy związane z brakiem uwzględnienia pacjentów w wieku od 8 do 10 lat, co spowodowane jest brakiem spójności wskazań do stosowania alirolumabu i ewolokumabu w zakresie wieku pacjentów (ewolokumab może być stosowany u pacjentów od 10. roku życia, a alirolumab od 8. roku życia).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy wg wnioskodawcy

Celem analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o rozszerzeniu kryteriów kwalifikacji do terapii produktem leczniczym Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”, na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wydatki wspólne — płatnika publicznego i świadczeniobiorców w Polsce.

Analizie poddano wydatki ponoszone w związku z leczeniem następujących populacji:

- dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną,
- dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego,
- pacjenci pediatryczni w wieku 8-18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Perspektywa:

Populacja dorosłych – perspektywa płatnika (NFZ) oraz wspólna płatnika i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent);

Populacja pediatryczna – wyłącznie perspektywa płatnika (tożsama z perspektywą wspólną w analizowanych scenariuszach).

Horyzont czasowy: 2-letni (uzasadniony przez Wnioskodawcę okresem obowiązywania decyzji refundacyjnej)

Scenariusze:

Rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący: obrazujący aktualną sytuację – finansowanie alirokumabu w ramach programu lekowego B.101 zgodnie z jego obecnym brzmieniem (przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda pozytywnej decyzji o objęciu leku Praluent finansowaniem w ramach programu lekowego B.101, zgodnie z wnioskowanymi warunkami);
- nowy: przewidywany po wprowadzeniu finansowania technologii zgodnie z proponowanymi zmianami w programie lekowym B.101 (przy założeniu, że wydana zostanie pozytywna decyzja o refundacji leku Praluent w ramach PL B.101. zgodnie z rozszerzonymi kryteriami kwalifikacji do leczenia).

Warianty analizy:

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

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant minimalny i maksymalny, odpowiednio dla 3 wnioskowanych populacji.

- wariant minimalny:
 - dorośli pacjenci z HeFH i bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego:
[redacted]
 - populacja pediatryczna z HeFH: [redacted]
[redacted]

- wariant maksymalny:
 - dorośli pacjenci z HeFH i bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego:
[redacted]
[redacted]
[redacted];
 - populacja pediatryczna z HeFH: [redacted]
[redacted]
[redacted].

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W ramach oszacowań populacji docelowej Wnioskodawca opierał się na publicznie dostępnych danych epidemiologicznych – m.in. raportów NFZ, danych GUS, wyników badania WOBASZ II, innych publikacji (tj. Myśliwiec 2014 w zakresie częstość występowania HeFH, , Sharifi 2016 odnośnie danych dot. pacjentów zdiagnozowanych, Motkowski 2023 w zakresie odsetka pacjentów, którzy nie osiągnęli celu terapeutycznego, Bytci 2022 odnośnie odsetka pacjentów z nietolerancją statyn) oraz założeniach własnych.

Wykorzystano dane dotyczące liczby pacjentów obecnie leczonych w programie lekowym (dane NFZ za IV kwartał 2024 r.), z uwzględnieniem miesięcznej liczby włączeń. W analizie wykorzystano parametr pacjentolat terapii, aby uwzględnić zarówno liczbę pacjentów, jak i czas leczenia.

Dane dotyczące liczebności pacjentów leczonych w ramach PL B.101 znacząco odbiegają od epidemiologicznych oszacowań liczebności populacji zgodnej z kryteriami kwalifikacji. Wnioskodawca wskazał, że należy przypuszczać, iż po wprowadzeniu zmian w warunkach włączenia do PL, w dalszym ciągu leczeniem nie zostanie objęte 100% potencjalnej populacji, czego nie oddaje estymacja bazująca na epidemiologii.

W celu uniknięcia przeszacowania liczebności populacji docelowej, Wnioskodawca przyjął metodologię opartą na aktualnych danych dotyczących liczby pacjentów w programie lekowym B.101. Na podstawie danych epidemiologicznych, obliczono współczynniki wzrostu liczebności populacji, które stanowią odzwierciedlenie wpływu wprowadzenia postulowanych modyfikacji na liczbę pacjentów kwalifikujących się do terapii. Uzyskane mnożniki odniesiono do liczby miesięcznych włączeń do programu, dzięki czemu oszacowano liczebność populacji docelowej uwzględnionej w analizie.

Tabela 38. Oszacowania Wnioskodawcy populacji docelowej

Parametr		Populacja dorosłych pacjentów z HeFH	Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego	Populacja pacjentów pediatrycznych
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wnioskodawca przyjął założenie o stopniowym dołączaniu pacjentów do programu lekowego w horyzoncie dwóch lat, zarówno dla pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych. W celu uwzględnienia zarówno liczby pacjentów, jak i czasu leczenia w danym roku analizy, posłużono się parametrem pacjentolat terapii. W celu oszacowania liczby pacjentolat leczenia Wnioskodawca przyjął następujące założenia:

- miesięczna liczba dorosłych pacjentów nowo zakwalifikowanych do leczenia rośnie w sposób liniowy,
- w populacji pediatrycznej miesięczna liczba włączeń do programu jest wartością stałą,
- w pierwszym miesiącu I roku analizy do terapii alirokumabem zostaną włączeni wszyscy pacjenci obecnie leczeni w ramach programu,
- wszyscy pacjenci włączeni do terapii w I roku analizy będą kontynuować leczenie od pierwszego miesiąca II roku terapii.

Dodatkowo, dla pacjentów pediatrycznych z HeFH przyjęto założenie dotyczące [REDACTED]

Kategorie kosztów

W BIA Wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- w populacji pacjentów dorosłych (z HeFH oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym):
 - koszty wnioskowanego leku;
 - koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
 - koszty powikłań sercowo-naczyniowych;
- w populacji pediatrycznej z HeFH:
 - koszty leków;
 - koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Szczegóły dotyczące parametrów kosztowych przedstawiono w rozdziale 5.1.2 AWA oraz rozdziale 2.3 BIA Wnioskodawcy.

Tabela 39. Posumowanie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy.

Kategoria kosztów	Koszt
-------------------	-------

	Populacja dorosłych pacjentów z HeFH	Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego	Populacja pacjentów pediatrycznych
Roczny koszt leku Praluent			
Roczny koszt leku Repatha			
Roczny koszt leczenia hipolipemizującego (wyłącznie z perspektywy płatnika)			
Roczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL			
Roczny koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (koszt całkowity)			—

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Populacja dorosłych pacjentów z HeFH		Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym		Populacja pediatryczna z HeFH	
	I rok (min – max)	II rok (min – max)	I rok (min – max)	II rok (min – max)	I rok (min – max)	II rok (min – max)
Liczebność populacji zgodnej z wnioskiem						
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowany						
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym						
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym						

*Zgodnie z Uchwałą Nr 6/2025/IV oraz danymi Wnioskodawcy.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ – populacja dorosłych pacjentów z HeFH

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

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji dorosłych pacjentów z HeFH z perspektywy NFZ w wariantcie bez RSS będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości ok. [] PLN w I roku analizy oraz [] PLN w II roku analizy. W wariantcie z RSS koszty inkrementalne z perspektywy płatnika wyniosły [] PLN oraz [] PLN, odpowiednio w I i II roku analizy.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ – populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

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

Zgodnie z wynikami analizy Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego z perspektywy NFZ w wariantcie bez RSS będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości ok. [] PLN w I roku analizy oraz [] PLN w II roku analizy. W wariantcie z RSS koszty inkrementalne z perspektywy płatnika wyniosły [] PLN oraz [] PLN, odpowiednio w I i II roku analizy.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ – populacja pediatryczna z HeFH

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

Oszacowana Wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej populacji pediatrycznej z HeFH z perspektywy NFZ w wariantcie bez RSS będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości ok. [] PLN w I roku analizy oraz [] PLN w II roku analizy. W wariantcie z RSS koszty inkrementalne z perspektywy płatnika wyniosły [] PLN oraz [] PLN, odpowiednio w I i II roku analizy.

Sumaryczne koszty inkrementalne dla wszystkich wnioskowanych populacji (dorośli pacjenci z HeFH, dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, pediatryczna populacja z HeFH) z perspektywy NFZ w wariantcie z RSS wg oszacowań Wnioskodawcy wyniosły około [] PLN w I roku oraz [] PLN w II roku analizy.

Wyniki dla minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowań przedstawiono w ramach rozdziału 6.3.2 „Wyniki analiz wrażliwości”.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca przyjął założenie o stopniowym dołączaniu pacjentów do programu lekowego w horyzoncie dwóch lat, natomiast nie odniósł się szczegółowo do zmian udziałów w analizowanym rynku leków. W opinii analityków Agencji przedstawione uzasadnienie jest niewystarczające.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegóły w rozdziale 3.1.2.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegóły w rozdziale 3.1.2.2 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant minimalny i maksymalny oszacowań uwzględniający wpływ wielkości populacji na wyniki analiz.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

Analitycy Agencji uznają za zasadne przyjęcie założenia o rozszerzeniu wszystkich kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101 analogicznie dla ewolokumabu i inkisiranu w populacjach dorosłych pacjentów z HeFH oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zwracając uwagę na brak takiego podejścia w analizach Wnioskodawcy.

Oszacowania populacji przekazane przez Ekspertów są dość rozbieżne, jednak wskazują prawdopodobnie wyższą populację niż oszacowana przez Wnioskodawcę. Należy zauważyć, że istnieje ryzyko, że populacja oszacowana przez Wnioskodawcę jest niedoszacowana, co może przełożyć się na wyższe rzeczywiste obciążenie budżetu płatnika publicznego.

Oszacowania populacji docelowej należy uznać za obarczone wysokim poziomem niepewności ze względu na jej wieloetapowość, trudności w doborze źródeł danych, konieczność założeń własnych Wnioskodawcy. Należy dodatkowo podkreślić, że rzeczywista kwalifikowalność do programu lekowego zależy od wielu czynników, w tym m.in. uwarunkowań organizacyjnych oraz odsetka pacjentów, u których zastosowano odpowiednio intensyfikowaną terapię hipolipemizującą (np. poprzez dodanie ezetymibu do leczenia statynami). W związku z powyższym należy liczyć się z możliwą zmiennością tych parametrów w czasie, które mogą znacząco wpłynąć na liczebność rzeczywistej populacji.

Wnioskodawca przyjął założenie o stopniowym dołączaniu pacjentów do programu lekowego w horyzoncie dwóch lat, natomiast nie odniósł się szczegółowo do zmian udziałów w analizowanym rynku leków.

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

- „Głównym ograniczeniem analizy jest konieczność oszacowania liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia. Estymacja bazująca na danych epidemiologicznych nie pozwala w adekwatny sposób odzwierciedlić wszystkich mechanizmów związanych z realizacją terapii w ramach programu lekowego np. skuteczności kwalifikacji pacjentów czy adherencji chorych do zaleceń. Oznacza to, że oszacowania oparte na epidemiologii charakteryzują się wysokim przeszacowaniem.

[Redacted text block]

W przypadku pacjentów pediatrycznych,

W celu jak najdokładniejszego oszacowania liczebności populacji, posłużono się danymi przedstawionymi przez Radę Przejrzystości w stanowisku dotyczącym stosowania leku Repatha w analogicznej populacji.”

- „Zgodnie z ChPL, alirokumab jest wskazany do stosowania u pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 lat. Z kolei ewolokumab mogą przyjmować pacjenci od 10 roku życia. Oznacza to, że część analizowanej populacji będzie spełniała kryteria kwalifikacji zarówno do leczenia alirokumabem, jak i ewolokumabem. Konieczne było zatem przyjęcie założeń dotyczących udziału w rynku preparatów Praluent oraz Repatha. Ze względu na brak alternatywnej formy terapii o porównywalnej skuteczności, uznano, że w grupie pacjentów w wieku 8-10 lat alirokumab będzie przyjmowany przez 100% populacji spełniającej warunki włączenia do PL. W populacji w wieku 10-18 lat założono równy udział w rynku.”
- „Kolejne ograniczenia analizy wynikają z trudności doboru źródeł danych. Pacjenci kwalifikujący się do leczenia muszą spełnić szereg wymagań klinicznych. Oznacza to, że niezbędne jest przeanalizowanie wielu wariantów współwystępowania kryteriów włączenia, co przekłada się na wysoką specyficzność poszukiwanych danych. Konieczne było odnalezienie źródeł literaturowych, w których nie tylko rozważano odpowiedni problem kliniczny, ale także raportowano wyniki w odniesieniu do populacji analizowanej na danym etapie oszacowania. Niniejszą analizę oparto w większości na polskich danych

literaturowych. W przypadku nieodnalezienia polskich publikacji odnoszących się bezpośrednio do analizowanego zagadnienia, korzystano z zagranicznych źródeł."

- „W przypadku populacji dorosłych pacjentów z HeFH oraz pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, należy mieć na uwadze, że największy wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika będzie miał miejsce w ciągu pierwszych lat od wprowadzenia zmian w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego. Wynika to z włączenia do leczenia pacjentów, którzy do tej pory nie zakwalifikowali się do terapii ze względu na brak spełnienia kryterium czasowego dla zawału serca lub wystąpienie OZW innego niż zawał serca oraz kryterium stopnia rozpoznania hipercholesterolemii. Po rozpoczęciu leczenia przez tych pacjentów nowe włączenia będą wynikały z regularnego dopływu pacjentów spełniających zaproponowane przez Wnioskodawcę, zmodyfikowane kryteria kwalifikacji. Oznacza to, że w dłuższym horyzoncie czasowym przyrost kosztów nie będzie tak gwałtowny, jak w pierwszych latach analizy.”
- „Kolejnym ograniczeniem analizy jest niepewność oszacowania kosztów leczenia alirokumabem w populacji pediatrycznej.

“

- „Znaczący wpływ na niepewność wyników w populacji pediatrycznej ma również konieczność oszacowania ceny leku Repatha. W wariancie bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka roczny koszt zarówno alirokumabu, jak i ewolokumabu został obliczony na podstawie cen przedstawionych w Obwieszczeniu MZ. W przypadku wariantu z uwzględnieniem RSS, roczny koszt alirokumabu został oszacowany na podstawie danych udostępnionych przez Wnioskodawcę. Rzeczywisty koszt ewolokumabu nie jest jednak znany. W celu uniknięcia przeszacowania różnicy kosztów na korzyść preparatu Praluent, koszt ewolokumabu został obliczony na podstawie danych z raportu refundacyjnego oraz sprawozdania z działalności NFZ.”

Analitycy Agencji zwracają uwagę również na dodatkową kwestię:

- koszty leków oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 kwietnia 2025 r., które na dzień zakończenia prac nad niniejszą analizą nie stanowi aktualnego Obwieszczenia MZ (na 1 lipca 2025 r.) – weryfikacja cen leków nie wykazała rozbieżności pomiędzy Obwieszczeniami.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości wnioskodawca przedstawił minimalny i maksymalny wariant analizy, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej. Testowano następujące założenia dla liczebność populacji:

- w wariancie minimalnym:
 - dorośli pacjenci z HeFH i bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego:
 - populacja pediatryczna z HeFH:
- w wariancie maksymalnym:
 - dorośli pacjenci z HeFH i bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego:
 - populacja pediatryczna z HeFH:

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z/bez uwzględnienia RSS, szczegółowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 3.2 oraz 3.3 BIA Wnioskodawcy.

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości (bez RSS / z RSS), perspektywa NFZ – populacja dorosłych pacjentów z HeFH

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
bez RSS						
Analiza podstawowa						
Wariant minimalny						
Wariant maksymalny						
Z RSS						
Analiza podstawowa						
Wariant minimalny						
Wariant maksymalny						

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości (bez RSS / z RSS), perspektywa NFZ – populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
bez RSS						
Analiza podstawowa						
Wariant minimalny						
Wariant maksymalny						
Z RSS						
Analiza podstawowa						
Wariant minimalny						
Wariant maksymalny						

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości (bez RSS / z RSS), perspektywa NFZ – populacja pediatryczna pacjentów z HeFH

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
bez RSS						
Analiza podstawowa						
Wariant minimalny						
Wariant maksymalny						
Z RSS						
Analiza podstawowa						
Wariant minimalny						
Wariant maksymalny						

6.4. Komentarz Agencji

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Praluent zgodnie z wnioskowanymi kryteriami kwalifikacji do programu lekowego. Produkt leczniczy Praluent jest już obecnie refundowany w programie lekowym B.101, wnioskowane jest rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do ww. programu lekowego dla grupy dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, jak również dodanie populacji pacjentów pediatrycznych w wieku 8-18 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

W populacji dorosłych pacjentów analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej, natomiast w populacji pediatrycznej zastosowano wyłącznie perspektywę płatnika (wszystkie koszty różnicujące scenariusz istniejący oraz nowy ponoszone są w całości przez NFZ). W obu populacjach analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Rozpatrywano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejący:
 - w populacji dorosłych pacjentów z HeFH oraz populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego rozumiany jako dalsza refundacja alirokumabu w ramach programu lekowego, zgodnie z obowiązującymi obecnie kryteriami kwalifikacji,
 - w populacji pacjentów pediatrycznych z HeFH rozumiany jako brak refundacji alirokumabu, przekładający się na stosowanie przez pacjentów leku konkurencyjnego – ewolokumabu;
- scenariusz nowy: obowiązujący w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku i rozszerzenia warunków kwalifikacji do PL.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie publicznie dostępnych danych epidemiologicznych – m.in. raportów NFZ, danych GUS, wyników badania WOBASZ II, innych publikacji (tj. Myśliwiec 2014 w zakresie częstość występowania HeFH, Sharifi 2016 odnośnie danych dot. pacjentów zdiagnozowanych, Motkowski 2023 w zakresie odsetka pacjentów, którzy nie osiągnęli celu terapeutycznego, Bytycki 2022 odnośnie odsetka pacjentów z nietolerancją statyn) oraz założeniach własnych. Wnioskodawca przyjął założenie o stopniowym dołączaniu pacjentów do programu lekowego w horyzoncie dwóch lat.

Oszacowania populacji docelowej należy uznać niepewne ze względu na ich wieloetapowość, trudności w doborze źródeł danych oraz konieczność przyjęcia założeń własnych Wnioskodawcy. Dodatkowo, rzeczywista kwalifikowalność do programu lekowego zależy od wielu czynników, w tym m.in. uwarunkowań organizacyjnych oraz odsetka pacjentów, u których zastosowano odpowiednio intensyfikowaną terapię hipolipemizującą (np. poprzez dodanie ezetymibu do leczenia statynami). W związku z powyższym należy liczyć się z możliwą zmiennością tych parametrów w czasie, co dodatkowo pogłębia zidentyfikowane niepewności.

W populacji pacjentów dorosłych uwzględniono następujące koszty: koszt wnioskowanego leku, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego oraz koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych. W populacji pediatrycznej uwzględniono koszt alirokumabu lub ewolokumabu (w zależności od scenariusza) oraz koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.

Wyniki BIA wskazują, że rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego (w tym dodanie populacji pediatrycznej z HeFH), zgodnie z przedłożonym wnioskiem, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Wyniki BIA analizy podstawowej z perspektywy NFZ wskazują, że objęcie finansowaniem alirokumabu będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości:

- [] PLN oraz [] PLN, odpowiednio w I i II roku analizy w populacji pacjentów dorosłych z HeFH;
- [] PLN oraz [] PLN, odpowiednio w I i II roku analizy w populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;
- [] PLN oraz [] PLN, odpowiednio w I i II roku analizy w populacji pediatrycznej z HeFH.

Sumaryczne koszty inkrementalne dla wszystkich wnioskowanych populacji z perspektywy NFZ w wariantach z RSS wg oszacowań Wnioskodawcy wyniosły około [] PLN w I roku oraz [] PLN w II roku analizy.

Największym źródłem niepewności w analizie wpływu na budżet pozostają szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej. Zgodnie z opiniami Ekspertów (szczegóły w rozdziale 3.3.1 niniejszej AWA) liczebność sumaryczna populacji docelowej może sięgać od 320 do 3 600 pacjentów w populacji dorosłych z HeFH, 1,9 tys.

do 54,5 tys. pacjentów w populacji dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz od 4 do 300 pacjentów pediatrycznych z HeFH.. Należy podkreślić, że oszacowania liczebności populacji docelowej są wysoce niepewne, mogą prowadzić do niedoszacowania rzeczywistego obciążenia budżetu płatnika publicznego w przypadku rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego zgodnie z wnioskiem.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 48. Zestawienie obowiązujących i proponowanych zapisów programu lekowego B.101 wraz z uwagami Ekspertów do proponowanych zmian kluczowych kryteriów kwalifikacji - dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Aktualne zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Uwagi Ekspertów		
Szczegółowe kryteria kwalifikacji		prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
1.2.4. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem	1.2.4. 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:	1) LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i:	-	-	-
a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez co najmniej 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem, lub	a) 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	<i>Uważam że jednolite skrócenie czasu leczenia do 6 tygodni leczenia skojarzonego z maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn jest bardzo rozsądne. Powinno być ujednolicone dla wszystkich substancji leczniczych w programie</i>	-	<i>Zmiana zasadna. Niepotrzebne powtórzenie kryterium związanego ze stężeniem cholesterolu LDL. Nieprawidłowe użycie wyrazu „poziom”, powinno być „stężenie”.</i>
b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).	b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).	<i>Uważam że jednolite skrócenie czasu leczenia do 6 tygodni leczenia skojarzonego z maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn jest bardzo rozsądne Powinno być ujednolicone dla wszystkich substancji leczniczych w programie</i>	-	-
2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miazdząca tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24	2) ostry zespół wieńcowy, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego	<i>W badaniu Odyssey Outcomes włączano pacjentów do 52 miesięcy po incydencie, więc to wskazanie wychodzi poza kryteria włączenia do</i>	-	<i>Zmiana zasadna. Bez uwag.</i>

Aktualne zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Uwagi Ekspertów		
Szczegółowe kryteria kwalifikacji		prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
miesiący przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym:	oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym:	<i>badania, a przez to potencjalna populacja pacjentów po rozszerzeniu kryteriów może mieć nieco niższe ryzyko niż obserwowane w badaniu, więc może mieć potencjalne mniejsze absolutnie zmniejszenie ryzyka i NNT. wydłużenie czasu po ostatnim zawale do 5 lat zbliża kryteria włączenia do programu do kryteriów stosowanych w badaniach, w których wykazano korzyści ze stosowania alirokumabu, więc ma uzasadnienie merytoryczne. Kwestią decyzji finansowej jest ocena możliwości finansowania większej liczby pacjentów z ograniczonych środków dostępnych w NFZ. Przy założeniu identycznych pozostałych parametrów klinicznych można założyć, że korzyść z opóźnionego intensywnego leczenia hipolipemizującego (czyli włączonego pomiędzy 25 a 60 miesiącem od zawału) może być nieco mniejsza, niż gdyby było włączone w pierwszych 24 miesiącach, jednak efekt kliniczny byłby najprawdopodobniej nadal korzystny (nie znam opublikowanej dokładnie takiej analizy) w porównaniu do pozostawienia pacjenta na suboptymalnym leczeniu hipolipemizującym.</i>	-	
a) wieńcowym: – z dodatkowo przeżytym zawałem serca w wywiadzie lub – wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub – wiekem poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału, lub – po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej,	a) wieńcowym: – z dodatkowo przeżytym 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,	<i>Takie postawienie kryteriów pomija fakt małej swoistości wskaźnika ABI, a także dużej jego zmienności, w zależności od używanego sprzętu (metody pomiaru) Trudno ocenić częstość wskaźnika ABI <0,85 w populacji polskiej Lisowska et al określiła częstość ABI < 0,9 w populacji 20-80 lat na 8,5 % (J Clin Med. 2023 Mar 31;12(7):2627. doi: 10.3390/jcm12072627) Nawet zakładając, że może to być 4 %, należy liczyć się z ponad 1 mln osób, z których aktualnie ok 70% ma</i>	-	
b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: – choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: i. chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85 lub ii. przeżyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub iii. amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub – choroba tętnic mózgowych, tj.: i. przeżyty udar mózgu niedokrwienny lub ii. przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub iii. przeżyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych.	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. przeżyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub iv. amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub – choroba tętnic mózgowych, tj.: i. przeżyty udar mózgu niedokrwienny lub ii. przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub iii. przeżyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych.			

Aktualne zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Uwagi Ekspertów		
Szczegółowe kryteria kwalifikacji		prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
		LDL>70, trudno mi ocenić jaki odsetek spełnia kryterium przebytego OZW. W populacji pacjentów leczonych w Oddziale Kardiologii 45% osób z ABI < 0,9 (J Clin Med. 2024 Dec 23;13(24):7858. doi: 10.3390/jcm13247858.) zgłaszało objawy chromania przestankowego, można więc założyć, że zmiana konieczności współwystępowania objawów i parametru ABI podwoi liczbę osób kwalifikowanych z tego kryterium.		

Tabela 49. Zestawienie obowiązujących i proponowanych zapisów programu lekowego B.101 wraz z uwagami Ekspertów do proponowanych zmian kluczowych kryteriów kwalifikacji - dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Uwagi Ekspertów		
Szczegółowe kryteria kwalifikacji		prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
1.2.1. dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem	1.2.1. dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem			
1) potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;	1) prawdopodobna lub pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > = 6 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;	W zaleceniach nie ma jednoznacznie określonego poziomu „pewności rozpoznania” FH, w badaniach używano pewnego rozpoznania na podstawie badania genetycznego lub DLCN. Biorąc pod uwagę, iż duży odsetek osób z faktyczną FH ma DLCN<8, i z tego względu nie ma możliwości skorzystania z optymalnego leczenia, jest to dobry kierunek zmian, a badanie genetyczne powinno być elementem kwalifikacji do leczenia w ramach programu Zmiana punktu odcięcia dla kwalifikacji potencjalnie zwiększy 5x grupę osób kwalifikowanych do programu z tego wskazania. Przy wprowadzeniu badania genetycznego,	-	Zmiana zasadna. Bez uwag.

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Uwagi Ekspertów		
Szczegółowe kryteria kwalifikacji		prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
		<i>ten wzrost byłby prawdopodobnie ok 4x mniejszy</i>		
2) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:	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:	-	-	<i>Nieuzasadnione zróżnicowanie kryterium dla alirokumabu i pozostałych leków</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	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	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. po osiągnięciu pełnoletniości, którzy podlegają przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych bez konieczności spełnienia kryteriów ogólnych kwalifikacji (1.1.).	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	-	-	-

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Uwagi Ekspertów		
Szczegółowe kryteria kwalifikacji		prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
	dorostych bez konieczności spełnienia kryteriów ogólnych kwalifikacji (1.1.).			

Tabela 50. Zestawienie obowiązujących i proponowanych zapisów programu lekowego B.101 wraz z uwagami Ekspertów do proponowanych zmian kluczowych kryteriów kwalifikacji - pediatryczni pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Uwagi Ekspertów		
Szczegółowe kryteria kwalifikacji		prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
1.2.5. pediatrycznych pacjentów z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ewolokumabem	1.2.6. pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną aliokumabem			
1) wiek 10 – 18 lat;	1) wiek 8 – 18 lat;	-	-	Bez uwag.
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);	2) potwierdzona diagnoza hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali Dutch Lipid Clinic Network w przypadku heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH);		-	Bez uwag.
3) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:	3) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:	Zgadzam się z tymi wskazaniami. Nie jestem pediatrą, ale przegląd literaturowy wskazuje na skuteczność i bezpieczeństwo takiego podejścia.	-	Bez uwag.
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	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	b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie			

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Uwagi Ekspertów		
Szczegółowe kryteria kwalifikacji		prof. Waldemar Banasiak (KK w dz. kardiologii)	prof. Grzegorz Grzešek (KW w dz. farmakologii klinicznej)	prof. Piotr Jankowski
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 miesiące).	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).			

Wnioskodawca na rzecz niniejszego wniosku zaproponował szereg zmian w zakresie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101 dotyczących:

A. dorosłych pacjentów z HeFH

1. Zmiana kryterium kwalifikacji z „potwierdzonej” diagnozy HeFH tj. > 8 punktów w skali DLCN (ang. Dutch Lipid Clinic Network)) na prawdopodobną lub pewną diagnozę (tj. ≥ 6 punktów w DLCN) – proponowana zmiana dla wszystkich leków dostępnych dla tej grupy pacjentów tj. alirokumabu, ewolokumabu oraz inklisiranu;

W opinii Konsultanta Krajowego proponowana zmiana jest nieuzasadniona. W opinii Eksperta, biorąc pod uwagę, że duży odsetek osób z faktyczną FH uzyskuje wynik < 8 pkt wg DLCN i z tego względu nie ma możliwości skorzystania z optymalnego leczenia, jest to dobry kierunek zmian, jednak zdaniem Eksperta badanie genetyczne powinno być elementem kwalifikacji do leczenia w ramach programu B.101 w grupie pacjentów z HeFH z wynikiem 6-8 pkt wg DLCN. Tym samym leczenie powinno być stosowane wyłącznie u pacjentów z diagnozą HeFH potwierdzoną badaniem genetycznym. W opinii KK niejasne jest czy osoby z prawdopodobną rodzinną hipercholesterolemią (6-8 pkt wg DLCN) korzystają z leczenia alirokumabem. Dodatkową korzyścią takiego rozwiązania, w opinii Eksperta, byłaby możliwość potencjalnie wcześniejszego wykrycia FH wśród najbliższych członków. Inny Ekspert proponowaną zmianą uznał za zasadną.

Należy podkreślić, że kryterium włączenia do badań ODYSSEY FH I/II obejmujących populację pacjentów z HeFH stanowiła: potwierdzona diagnoza HeFH (w oparciu o genotypowanie lub o kryteria kliniczne: *Simon Broome criteria* lub *World Health Organization/Dutch Lipid Network Criteria* z wynikiem > 8 punktów. Kryteria włączenia do badania ODYSSEY Long-Term obejmowały potwierdzoną HeFH (genotypowanie lub w oparciu o kryteria *The Dutch Lipid Clinic Network* lub *Simon Broome Register*).

2. Obniżenie progowego stężenia LDL-C z > 100 mg/dl do > 70 mg/dl – proponowana zmiana wyłącznie dla alirokumabu

W opinii jednego z Ekspertów nieuzasadnione jest zróżnicowanie kryterium dla alirokumabu i pozostałych leków dostępnych w programie.

Kryterium włączenia do badań ODYSSEY FH I/II określono następująco: LDL-C ≥ 70 mg/dl u pacjentów z udokumentowaną chorobą układu krwionośnego tj. zawał serca, udar niedokrwieny (profilaktyka wtórna) LUB LDL-C ≥ 100 mg/dl u pacjentów bez w/w chorób układu krwionośnego (pierwotna profilaktyka),

B. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

3. Zmiana w zakresie dotychczasowej terapii hipolipemizującej oraz skrócenie czasu jej stosowania, tj. skrócenie czasu leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach do „co najmniej 6 tygodni (w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem)” z „co najmniej 3 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc”;

Zdaniem Ekspertów zmiana dotycząca skrócenia czasu jest zasadna. Konsultant Krajowy wskazuje, że skrócenie wymaganego czasu leczenia ma uzasadnienie, jako element ujednolicający program – powinno mieć zastosowanie do wszystkich leków dostępnych w programie.

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

4. Zmiana dot. rodzaju zdarzenia oraz czasu od jego wystąpienia:
z: przebytego zawału serca, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowego zdarzenia sercowo-naczyniowego w postaci m.in. zawału serca,
na: ostry zespół wieńcowy, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowy jedno zdarzenie sercowo-naczyniowe w postaci m.in. ostrego zespołu wieńcowego

Konsultant Krajowy wskazuje, że do badania ODYSSEY OUTCOMES włączano pacjentów do 52 miesięcy po incydencie, stąd proponowane wskazanie wychodzi poza kryteria włączenia do badania, a przez to potencjalna populacja pacjentów po rozszerzeniu kryteriów może mieć nieco niższe ryzyko niż obserwowane w badaniu, więc może mieć potencjalne mniejsze absolutnie zmniejszenie ryzyka i NNT. Ekspert wskazuje, że wydłużenie czasu po ostatnim zawale do 5 lat zbliża kryteria włączenia do programu do kryteriów stosowanych w badaniach, w

których wykazano korzyści ze stosowania alirokumabu, stąd proponowana zmiana ma uzasadnienie merytoryczne. Równocześnie zwraca uwagę, że kwestią decyzji finansowej jest ocena możliwości finansowania większej liczby pacjentów z ograniczonych środków dostępnych w NFZ. Przy założeniu identycznych pozostałych parametrów klinicznych można założyć, że korzyść z opóźnionego intensywnego leczenia hipolipemizującego (czyli włączonego pomiędzy 52 a 60 miesiącem od zawału) może być nieco mniejsza, niż gdyby było włączone w pierwszych 24 miesiącach, jednak efekt kliniczny byłby najprawdopodobniej nadal korzystny.

W opinii innego Eksperta proponowana zmiana jest zasadna.

5. Zmiana jednego z kryteriów określającego chorobę tętnic obwodowych (podział na 2 odrębne kryteria) – z „chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85” na „zdiagnozowana objawowa PAD (chromanie przestankowe)” lub „wskaźnik ABI <0,85”

Odnosząc się do proponowanej zmiany Konsultant Krajowy zwraca uwagę, że pomija się fakt małej swoistości wskaźnika ABI, a także dużej jego zmienności, w zależności od używanego sprzętu (metody pomiaru). Równocześnie wskazuje, że zmiana konieczności współwystępowania objawów klinicznych i parametru ABI podwoi liczbę osób kwalifikowanych z tego kryterium.

Rozpatrując całościowo kryteria włączenia do PL określające grupę pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, należy zaznaczyć, że zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021) bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe określa się jako występowanie przynajmniej jednego z następujących czynników:

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

Proponowane kryteria włączenia w ramach PL nie są w pełni zgodne z kryteriami definiującymi grupę bardzo wysokiego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, choć posiadają wspólne elementy.

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

C. pediatrycznych pacjentów z HeFH

6. Wnioskowane rozszerzenie populacji docelowej do leczenia alirokumabem w ramach PL B.101 o pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią w wieku 8-18 lat, z potwierdzoną diagnozą HeFH wg DLCN oraz z LDL-C > 100 mg/dl pomimo zoptymalizowanego leczenia statynami (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące) lub pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn.

Konsultant Krajowy zgadza się z proponowanym wskazaniem. Eksperci nie zgłaszają dodatkowych uwag.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że proponowane kryteria w PL nie w pełni pokrywają się z kryteriami włączenia do badania NCT03510884, tj. wiek od 8 do 17 lat, rozpoznanie HeFH na podstawie badań genotypowych lub kryteriów klinicznych, leczenie optymalną dawką statyn +/- innymi lekami obniżającymi poziom lipidów lub lekami niebędącymi statynami w przypadku nietolerancji statyn, przy stabilnej dawce przez co najmniej 4 tyg. przed włączeniem do badania, LDL-C ≥ 130 mg/dl.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Praluent (alirokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 8.07.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Praluent, alirokumab, poszukiwano rekomendacji wydanych we wnioskowanym wskazaniu lub zbliżonym (szerszym).

Dorośli z HeFH

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Praluent wydano w Australii, Francji, Holandii, Irlandii, Kanadzie, Niemczech, Szkocji, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Dla części rekomendacji jako warunek refundacji wskazano obniżenie ceny.

Dzieci i młodzież w wieku od 8 lat z HeFH

Praluent w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 do 18 lat z HeFH otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną we Francji i Niemczech.

Dorośli z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Praluent w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną w Australii, Francji, Holandii, Irlandii, Kanadzie, Niemczech, Szwecji, Walii i Wielkiej Brytanii. Dla części rekomendacji jako warunek refundacji podawano obniżenie ceny. Negatywną rekomendację wydano w Szkocji.

Należy podkreślić, że żadna ze zidentyfikowanych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się w pełni do wnioskowanej populacji.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Praluent (alirokumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Australia, PBAC, 2019	Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna (he-FH) połączona z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	Rekomendacja 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 nierodzinna (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

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		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	Rekomendacja 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.
Australia, PBAC, 2023	Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna (he-FH) i hipercholesterolemia nierodzinna	Rekomendacja 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	Rekomendacja 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 $\geq 0,7$ g/L) miażdżycową chorobą układu krążenia potwierdzoną przebyłym OZW (profilaktyka wtórna), w skojarzeniu ze zoptymalizowaną terapią hipolipemizującą lub samodzielnie w przypadku przeciwwskazań lub znanej nietolerancji zarówno statyn, jak i ezetymibu.	Rekomendacja 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 $\geq 0,7$ g/L) miażdżycową chorobą układu krążenia potwierdzoną przebyłym OZW (profilaktyka wtórna), 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.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
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 lub w monoterapii w przypadku przeciwwskazań lub udowodnionej nietolerancji zarówno statyn, jak i ezetymibu.	Rekomendacja pozytywna - rozszerzenie wskazania Pozytywna opinia dotycząca refundacji w populacji pediatrycznej wyłącznie 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 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. Miejsce w strategii terapeutycznej 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. 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	Rekomendacja 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 ezetymibu. 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	Rekomendacja 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 opłacalności dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka oraz pacjentów z nietolerancją statyn. 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. <u>Opinia Zorginstituut</u> 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 wiąże się z nim żadne dodatkowe koszty w porównaniu z ewolokumabem. Instytut Opieki

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Zdrowotnej radzi zatem negocjować także cenę alirokumabu (Praluent®). Ponadto należy nałożyć warunki dotyczące zwrotu alirokumabu. <u>Odpowiedź ministra</u> 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)	Rekomendacja pozytywna (z warunkami) Zalecenie GVS dotyczące rozszerzenia warunków z Załącznika 2 dla ewolokumabu (Repatha®) i alirokumabu (Praluent®) w leczeniu wysokiego poziomu cholesterolu <i>Zorginstituut</i> 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 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	Rekomendacja 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	Rekomendacja 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: 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) <u>Warunki refundacji:</u> 1. Obniżenie ceny <u>Miażdżycowa choroba układu krążenia</u> <u>Rekomendacje:</u> 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) <u>Warunki refundacji:</u> 1. Obniżenie ceny
Niemcy, IQWiG, 2024	Leczenie dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną)	Rekomendacja pozytywna Nowy obszar stosowania alirokumabu (wg rozporządzenia z dnia 15 listopada 2023 r.): <u>Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana</u>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	lub mieszaną dyslipidemią oraz u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)	Praluent jest rekomendowany jako uzupełnienie diety w leczeniu dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinna) lub mieszaną dyslipidemią oraz u dzieci i młodzieży w 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 LDL-C 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.
Szkocja, SMC, 2016 (decyzja 1147/16)	Leczenie dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinna) lub dyslipidemią mieszaną	Rekomendacja pozytywna (z warunkami) Alirokumab (Praluent®) jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland. Wskazanie objęte analizą: stosowanie u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinna) 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 $\geq 5,0$ mmol/L, w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych lub, - u pacjentów z HeFH i LDL-C $\geq 3,5$ 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 $\geq 4,0$ mmol/l lub - u pacjentów z chorobą nawrotową/wielonaczyniową i LDL-C $\geq 3,5$ 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. 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	Rekomendacja negatywna Wobec braku przedłożenia dokumentów przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Nie zaleca się stosowania alirokumabu (Praluent®) w ramach NHS Scotland. 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 NHS Scotland u osób dorosłych z rozpoznaną

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		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	Rekomendacja 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 subsydowany również dla pacjentów z miażdżycową chorobą układu krążenia, u których poziom cholesterolu LDL jest niższy niż dotychczas ustalony próg. 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. 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. 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, AWMMSG, 2020	Leczenie dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną	Nie podjęto się oceny produktu ze względu na ocenę NICE. Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMMSG ze względu na ocenę NICE TA393: Alirokumab w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii Wskazanie:

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	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	- 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 statyn 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 2019		Rekomendacja pozytywna (z warunkami) Alirokumab zaleca się jako opcję leczenia pierwotnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej tylko wtedy, gdy: - 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* sercowo-naczyniowego tylko wtedy, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się powyżej 4,0 mmol/l - W przypadku bardzo wysokiego ryzyka* 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 <i>* Wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych definiuje się jako występowanie w wywiadzie któregośkolwiek z poniższych zdarzeń: ostry zespół wieńcowy (np. zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji), zabiegi rewaskularyzacyjne naczyń wieńcowych lub innych tętnic, choroba niedokrwienna serca, udar niedokrwienny, choroba tętnic obwodowych.</i> Alirokumab nie otrzymuje rekomendacji pozytywnej u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią nierodzinną lub dyslipidemią mieszaną bez współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Praluent (alirokumab), Roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 wstrzykiwacz, kod GTIN: 05909991441166			Praluent (alirokumab), Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod GTIN: 05909991236618		
	Poziom refundacji	Wskazania refundacyjne	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Wskazania refundacyjne	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	zgodnie z ChPL	■	100%	zgodnie z ChPL	■
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	100%	zgodnie z ChPL	■
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	100%	zgodnie z ChPL	■	100%	zgodnie z ChPL	■
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	100%	zgodnie z ChPL	■	100%	zgodnie z ChPL	■
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	100%	zgodnie z ChPL	■
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	100%	zgodnie z ChPL	■
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	100%	zgodnie z ChPL	■	100%	zgodnie z ChPL	■
Grecja	100%	zgodnie z ChPL	■	100%	zgodnie z ChPL	■
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	100%	zgodnie z ChPL	■	100%	zgodnie z ChPL	■
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	100%	zgodnie z ChPL	■
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	100%	zgodnie z ChPL	■
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	100%	zgodnie z ChPL	■
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	zgodnie z ChPL	■	100%	zgodnie z ChPL	■
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	100%	zgodnie z ChPL	■
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	100%	zgodnie z ChPL	■	100%	zgodnie z ChPL	■
Słowacja	100%	zgodnie z ChPL	■	100%	zgodnie z ChPL	■
Słowenia	100%	zgodnie z ChPL	■	100%	zgodnie z ChPL	■
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	100%	zgodnie z ChPL	■
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	100%	zgodnie z ChPL	■
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	100%	zgodnie z ChPL	■	100%	zgodnie z ChPL	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 wstrzykiwacz jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), natomiast produkt leczniczy Praluent roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 wstrzykiwacze jest finansowany w 20 z 30 wskazanych krajów. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W ■ są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.03.2025 r., znak PLR.4500.4039.2024.13.SGÓ i PLR.4500.4040.2024.14.SGÓ (data wpływu do AOTMiT 18.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Praluent (alirokumab), Roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 wstrzykiwacz, kod GTIN: 05909991441166,
 - Praluent (alirokumab), Roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod GTIN: 05909991236618,
- w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.04.2025 r., znak OT.423.1.22.2025.2.MS. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.06.2025 r. pismem z dnia 05.06.2025 r.

Problem zdrowotny

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, pediatryczni pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym może być obciążona szerokim zakresem schorzeń.

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.

Wyróżniane są dwa typy FH:

- FH heterozygotyczna (HeFH) — bardziej powszechny typ FH; jednogenowa, dziedziczona w sposób dominujący dyslipidemia. Podwyższone poziomy LDL-C obserwuje się od urodzenia. Stopniowo dochodzi do rozwoju zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych i obwodowych. Nieleczona HeFH prowadzi do przedwczesnej śmierci sercowo-naczyniowej. 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. Intensywne obniżenie LDL-C za pomocą farmakoterapii oraz zmiana stylu życia mogą znacząco poprawić rokowanie. Wczesne wykrycie i wdrożenie leczenia już w dzieciństwie może zapobiec progresji miażdżycy. Istotne znaczenie dla poprawy wyników leczenia są rodzinne badania przesiewowe tj. rozpoznanie i leczenie innych członków rodziny pacjentów z HeFH;
- 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 wczesnie 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.

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

- udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych choroba sercowo-naczyniowa;
- cukrzyca typu 2 z uszkodzeniem narządowym⁸ lub innymi dużymi czynnikami ryzyka^{9, 10}

⁸ uszkodzenie narządowe jest definiowane jako występowanie mikroalbuminurii, retinopatii, neuropatii i/lub uszkodzenie mięśnia lewej komory serca

⁹ innymi oznacza co najmniej 2 lub więcej

¹⁰ duże czynniki ryzyka to: wiek $\geq$ 65. rż., nadciśnienie, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość

- cukrzyca typu 1 o wczesnym początku trwająca >20 lat;
- przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m²;
- hipercholesterolemia rodzinna z chorobą sercowo-naczyniową lub innym dużym czynnikiem ryzyka¹⁰
- ryzyko ≥10% i ≤20% wg skali Pol-SCORE.

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

Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi od Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie kardiologii – prof. Waldemara Banasiaka¹¹, Konsultanta Wojewódzkiego (KW) w dziedzinie farmakologii klinicznej – prof. Grzegorza Grześk oraz prof. Piotra Jankowskiego.

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

Za najskuteczniejsze z dostępnych opcji leczenia uznaje się inhibitory PCSK9 tj. ewolokumab i alirokumab.

Wśród problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych Eksperci zwracają uwagę m.in. brak dostosowywania kryteriów kwalifikacji do PL do aktualnego stanu wiedzy medycznej oraz wytycznych klinicznych (konieczność osiągania ściśle określonych celów terapeutycznych zgodnie z wytycznymi), w celu minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Zwraca się uwagę, że nie każdy pacjent wymagający leczenia hipolipemizującego, a jednocześnie nietolerujący statyn lub nie uzyskujący docelowych wartości LDL-C w wyniku leczenia maksymalną tolerowaną dawkę statyny z ezetymibem kwalifikowany jest do leczenia PCSK-9 inhibitorami, mimo, iż powinno to mieć miejsce zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Jako problem systemowy wskazuje się niedostateczną liczbę ośrodków realizujących leczenie w ramach PL. Wskazuje się również, że duży odsetek pacjentów odmawia leczenia statyną, zgłasza objawy spełniające kryteria objawów „nocebo”, stosuje leki nieregularnie i przerywa terapię.

Przedstawione oszacowania liczebności populacji docelowej w opinii Ekspertów różnią się. Przedstawione oszacowania liczebności populacji docelowej w opinii Ekspertów różnią się. Dla POPULACJI 1 (dorośli z HeFH) obecna liczba chorych w Polsce szacowana jest na **2,6 – ponad 100 tys.** a liczba pacjentów, u których alirokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby od **320 nowych pacjentów rocznie** do **3 600**. Dla POPULACJI 2 (populacja pediatryczna z HeFH) obecna liczba chorych w Polsce szacowana jest na **15,2 – 17,8 tys.**, a liczba pacjentów, u których alirokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby **4 - 300**. Dla POPULACJI 3 (Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) obecna liczba chorych w Polsce szacowana jest na **27,9 – 95 tys.** a liczba pacjentów, u których alirokumab byłby stosowany po objęciu refundacją wyniosłaby od **1 900 nowych pacjentów rocznie** do **54,5 tys.**

Ponadto, Eksperci zwracają uwagę na ryzyko niewłaściwej kwalifikacji pacjentów oraz możliwe nadużycia jakie mogą wiązać się z rozszerzeniem kryteriów kwalifikacji do PL, m.in. ograniczenie liczby osób leczonych statynami poprzez nadrozpoznavalność nietolerancji statyn (brak jednoznacznych kryteriów stwierdzenia nietolerancji). Innym zagrożeniem, na które zwrócono uwagę, jest ryzyko nielegalnego wywozu leku i sprzedaży poza granicami kraju, wynikające z jego wysokiej ceny i ograniczonej dostępności w niektórych państwach. Wskazuje się również, że konsekwencją proponowanych zmian będzie znaczny wzrost kosztów refundacji oraz fakt, że potencjalne zwiększenie dostępności do leczenia może paradoksalnie zmniejszyć dostępność do leczenia osób z wyższym ryzykiem z uwagi na ryzyko większej kwalifikacji do programu osób o mniejszym ryzyku.

Wśród proponowanych przez Ekspertów rozwiązań systemowych wymienia się m.in.:

¹¹ Opinia ekspercka została przygotowana we współpracy z innym Ekspertem – prof. Karolem Kamińskim, Przewodniczącym Sekcji Prewencji i Epidemiologii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

- wprowadzenie badania genetycznego przy kwalifikacji do programu lekowego dla pacjentów z wynikiem grupie 6-8 wg DLCN; jako uzasadnienie wskazuje się, że korzyści z jednoznacznej diagnozy genetycznej, a także potencjalnie wcześniejszego wykrycia FH wśród najbliższych członków rodziny zdecydowanie przewyższą nakłady finansowe, będą również bardziej rozsądne i tańsze niż leczenie wszystkich pacjentów z ≥ 6 pkt wg DLCN;
- znaczące zwiększenie środków przeznaczonych na realizację programu B.101;
- propozycję systematycznej modyfikacji programu lekowego B.101 każdorazowo po aktualizacji wytycznych towarzystw naukowych w zakresie docelowych wartości cholesterolu LDL;
- refundację apteczną leków dostępnych w PL;
- dalsze rozpowszechnienie programu koordynowanej opieki;
- rozważenie podawania alirokumabu w warunkach poradni specjalistycznej, takich jak poradnia lipidowa lub poradnia farmakologii klinicznej (m.in. w celu ograniczenia ryzyka nielegalnego wywozu leku i sprzedaży poza granicami kraju);
- rozszerzenie możliwości udziału lekarzy specjalistów w dziedzinie farmakologii klinicznej w procesie kwalifikacji do programów lekowych.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla terapii alirokumabem w populacji dorosłych pacjentów (HeFH lub wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe) wskazał standardową opiekę (SoC), rozumianą jako kontynuację leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub ezetymibem w monoterapii w przypadku całkowitej nietolerancji statyn. W populacji pediatrycznych pacjentów z HeFH Wnioskodawca jako komparator dla terapii alirokumabem wskazał ewolokumab + SoC (dla populacji w wieku 10-18 r.ż.) oraz placebo + SoC w grupie młodszych pacjentów (w wieku 8-10 lat). Wybór uznano za prawidłowy.

Z kolei analitycy Agencji, odnosząc się do aktualnych wytycznych klinicznych, zauważają, że u pacjentów, którzy nie osiągają celu terapeutycznego pomimo stosowania statyn i ezetymibu, zaleca się intensyfikację leczenia poprzez dodanie inhibitora PCSK9 lub inkilisiranu. W związku z tym, biorąc pod uwagę obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.101, które są obecnie spójne dla wszystkich trzech terapii (ewolokumab, alirokumab, inkilisiran), uznaje się za zasadne uwzględnienie ewolokumabu i inkilisiranu jako komparatorów. Eksperti kliniczni również podkreślają brak uzasadnienia dla różnicowania kryteriów pomiędzy tymi terapiami.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocena efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji została przeprowadzona w oparciu o wyniki kluczowych badań tj.:

- populacja dorosłych pacjentów z HeFH:
 - 3 RCT: ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY Long-Term (wyniki dla podgrupy z HeFH), obejmujących populację najbliższą wnioskowanej tj. z LDL-C >70 mg/dl;
- populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym:
 - RCT: ODYSSEY OUTCOMES;
- populacji pediatrycznej z HeFH:
 - 1 RCT: NCT03510884;
 - 1 badanie jednoramienne w ramach analizy bezpieczeństwa: ODYSSEY KIDS.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących alirokumab z ewolokumabem dla populacji pediatrycznej z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie przez wspólny komparator (placebo) przy użyciu metody Buchera.

Należy podkreślić, że populacja uwzględniona w powyższych badaniach nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej, zarówno pod kątem charakterystyki klinicznej pacjentów jak również dotychczasowego stosowania terapii skojarzonej w postaci statyn z ezetymibem. W badaniach dla populacji dorosłych pacjentów z HeFH ezetymib przyjmowało około 58% pacjentów z badania ODYSSEY FH I oraz 14% z badania ODYSSEY Long-Term; w badaniu dla populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – ODYSSEY OUTCOMES jedynie 3% pacjentów stosowało ezetymib; w badaniu NCT03510884 dla populacji pediatrycznej HeFH ezetymib przyjmowało niespełna 20% pacjentów.

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono wyniki 1 badania RWE – Elis 2023 dla populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Uwzględniono również wyniki opracowań wtórnych na rzecz oceny alirokumabu względem ewolokumabu oraz inklisiranu – przeglądy systematyczne z metaanalizą (najbardziej aktualne, które uwzględniały analizę jakościową badań):

- dorośli z HeFH: Jiang 2025, Zhang 2025, Liu 2024;
- dorośli w bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym: Bodapati 2023 oraz Burnett 2022.

Dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

ALI vs PLB

Wyniki badań ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II oraz ODYSSEY Long-Term dla pacjentów z HeFH oraz wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl wskazują na statystycznie istotną różnicę w zakresie procentowej redukcji stężenia LDL-C na korzyść alirokumab względem placebo. Wykazana średnia procentowa redukcja stężenia LDL-C względem wartości początkowych utrzymywała się w czasie na zbliżonym poziomie (LSMD (%): -48,40 – -49,20 w 12 ty.; -51,40 – -51,40 w 24 tyg.; -51,80 – -56,00 w 78 tyg.).

Wyniki badań wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów osiągających określone cele terapeutyczne w grupie alirokumab względem placebo w postaci:

- LDL-C < 70 mg/dl z wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (CV) / z bardzo wysokim ryzykiem CV lub < 100 mg/dl bez wcześniejszych zdarzeń CV / z wysokim ryzykiem CV (badania ODYSSEY FH I i ODYSSEY FH II) – 72-81% pacjentów w grupie alirokumabu oraz 2-11% w grupie placebo;
- LDL-C < 70 mg/dl (niezależnie od ryzyka CV) – 60-79% w grupie alirokumabu oraz 1-8% w grupie placebo.

Wyniki skuteczności klinicznej alirokumabu w populacji z HeFH odnosiły się wyłącznie do surogatowych punktów końcowych (brak dostępnych danych dla klinicznie istotnych punktów końcowych).

ALI vs EWO, ALI vs INC

W związku z tym, że nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności alirokumabu z ewolokumabem oraz inklisiranem wnioskowanie dla grupy dorosłych pacjentów z HeFH oparto na przeglądach systematycznych z metaanalizą sieciową (Zhang 2025, Jiang 2025, Liu 2024). Pomimo iż badania te obejmują szerokie populacje pacjentów z dyslipidemią, umożliwiają porównanie efektywności klinicznej ww. względem siebie, przy czym wnioskowanie posiada ograniczenia. Wyniki metaanaliz Zhang 2025 oraz Jiang 2025 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej w odniesieniu do redukcji stężenia LDL-C pomiędzy alirokumabem a ewolokumabem i inklisiranem. Wyniki metaanalizy Liu 2024 wskazują natomiast, że alirokumab wykazał istotnie niższą redukcję stężenia LDL-C w porównaniu z ewolokumabem (MD: 9,97; 95% CI: 3,81; 16,13). Nie wykazano natomiast znamiennych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem a inklisiranem (MD: -4,49; 95% CI: -12,73; 3,76).

Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

ALI vs PLB

Wyniki badania ODYSSEY OUTCOMES (populacja ogólna) wskazują na statystycznie istotną przewagę alirokumabu względem placebo w zakresie złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) (HR=0,85; 95% CI: 0,78; 0,93; $p<0,001$; NNT=64), jak również II-rzędowych punktów końcowych, tj.:

- jakiegokolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwinną serca (HR=0,88; 95% CI: 0,81; 0,95; $p=0,001$; NNT=63);
- poważne zdarzenie niedokrwienne serca (HR=0,88; 95% CI: 0,80; 0,96; $p=0,006$; NNT=89);
- jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe (HR=0,87; 95% CI: 0,81; 0,94; $p<0,001$; NNT=55);
- zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar niedokrwienno niezakończony zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,79; 0,93; $p<0,001$; NNT=62);
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,85; 95% CI: 0,73; 0,98; NNT=163);
- zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (HR=0,86; 95% CI: 0,77; 0,96; NNT=99);

- udar niedokrwienno zakończony lub niezakończony zgonem (HR=0,73; 95% CI: 0,57; 0,93; NNT=231);
- niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji (HR=0,61; 95% CI: 0,41; 0,92; NNT=411);
- niedokrwienie wieńcowe prowadzącego do rewaskularyzacji (HR=0,88; 95% CI: 0,79; 0,97; NNT=98).

Analiza wyników w podgrupach w zależności od wyjściowego stężenia LDL-C wykazała znamienne statystycznie przewagę ocenianej interwencji względem placebo dla większości ocenianych punktów końcowych w podgrupie chorych z LDL-C ≥ 100 mg/dl.

Alirokumab wykazał również skuteczność w zakresie redukcji średniego poziomu LDL-C względem placebo (MD (mg/dl): -53 w 4 tyg.; -48 w 12 tyg. i -37 w 48 tyg.).

Badanie RWE (Elis 2023), które dotyczyło skuteczności alirokumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej w Izraelu, wykazało średnio 32% redukcję stężenia LDL-C na skutek leczenia alirokumabem względem wartości początkowej.

Wyniki metaanalizy Bodapati 2023 wskazują, że zarówno ewolokumab, jak i alirokumab znacząco zmniejszały ryzyko wystąpienia zawału serca, rewaskularyzacji wieńcowej i udaru niedokrwienno w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono istotnych różnic w śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy grupą otrzymującą inhibitory PCSK9 a grupą kontrolną.

ALI vs EWO, ALI vs INC

Wyniki metaanalizy Burnett 2022 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ww. punktu końcowego pomiędzy alirokumabem, ewolokumabem i inkisiranem.

Populacja pediatryczna z HeFH

ALI vs PLB

Wyniki badania NCT03510884 wskazują na istotną statystycznie redukcję stężenia LDL-C w populacji pediatrycznej w grupie alirokumabu w porównaniu do grupy placebo (LSMD (%) dla Q2W: -41,5 w 12 tyg.; -33,8 w 24 tyg.).

Wykazano również istotnie statystycznie większą szansę w grupie stosującej alirokumab w porównaniu do placebo na osiągnięcie poziomu LDL-C wynoszącego <130 mg/dl (Q2W: OR=77,6; 95% CI: 6,3; 960,0); Q4W: OR=14,9; 95% CI: 3,2; 69,8), jak również <110 mg/dl w obu kohortach Q2W i Q4W w 24 tygodniu (Q2W: OR=52,7; 95% CI: 3,5; 804,3; Q4W: 43,1; 95% CI: 3,7; 498,6).

ALI vs EWO

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego w zakresie procentowej zmiany stężenia LDL-C wyrażonej różnicą średnich najmniejszych kwadratów (LSMD=4,50%; 95% CI: -8,67; 17,67; p=0,5030) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem (Q4W) i ewolokumabem.

Wyniki porównania pośredniego w zakresie innych surogatowych punktów końcowych tj. procentowa zmiana stężenia Apo B, procentowa zmiana stężenia nie-HDL-C, procentowa zmiana stężenia cholesterolu całkowitego, również nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem i ewolokumabem.

Podsumowując, wyniki analizy efektywności klinicznej oraz praktycznej dostarczają dowodów na przewagę alirokumabu względem placebo oraz na zbliżoną skuteczność alirokumabu względem ewolokumabu i inkisiranu (3 PS brak IS różnic, PS Liu 2024 – IS różnica na niekorzyść alirokumabu względem ewolokumabu, brak IS różnic względem inkisiranu).

Analiza bezpieczeństwa

Dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

Wyniki analizy bezpieczeństwa z 3 kluczowych RCTs wskazują na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (75-82% w grupie ALI vs 79-83% w grupie PLB), ciężkich zdarzeń niepożądanych (9-19% w grupie ALI vs 10-20% w grupie PLB), jak również AE prowadzących do dyskontynuacji leczenia (3-7% w grupie ALI vs 1-6% w grupie PLB) – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w 78 tygodniu.

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zgonu z powodu AE. W badaniu ODYSSEY FH I odnotowano 6 zgonów z powodu AE wyłącznie w grupie alirokumabu (2 z powodu raka z przerzutami (niedrobnokomórkowy rak płuc i rak trzustki), 1 z powodu ostrego MI, 2 sklasyfikowane jako

spowodowane nagłą śmiercią sercową oraz 1 z powodu niedrożności okrężnicy po operacji brzusznej), natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term zgonu w powodu AE wystąpiły częściej w grupie.

W ramach analizy włączonych badań wyodrębniono zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, którymi było m.in. wystąpienie zdarzenia sercowo-naczyniowego. Wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania bólu mięśni w grupie aliokumabu względem placebo – w badaniu ODYSSEY FH I wykazano istotnie mniejszą szansę na wystąpienie bólu mięśni w grupie aliokumabu (ALI vs PLB: 1,6% vs 6,7%; OR=0,26; 95% CI: 0,10; 0,72; $p<0,01$; NNT=20), natomiast w badaniu ODYSSEY Long-Term istotnie większą szansę na wystąpienie bólu mięśni wykazano w grupie aliokumabu (ALI vs PLB: 5,4% vs 2,9%; OR=1,91; 95% CI: 1,19; 3,05; $p<0,01$; NNH=40). W badaniu ODYSSEY Long-Term wykazano istotnie statystycznie mniejszą szansę na wystąpienie zawału serca nieprowadzącego do zgonu (ALI vs PLB: 0,9% vs 2,3%; OR=0,39; 95% CI: 0,19; 0,79; $p<0,01$; NNT=72). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla pozostałych analizowanych parametrów oceny bezpieczeństwa.

Wyniki długoterminowe z badania otwartego ODYSSEY OLE, które obejmowało pacjentów z HeFH, uczestniczących w badaniach: ODYSSEY FH I, FH II, Long-Term lub HIGH-FH (faza przedłużona tych badań, w której wszyscy pacjenci byli leczeni aliokumabem; okres follow-up: 176 tyg.; różne populacje pod kątem charakterystyki wyjściowej), potwierdzają wyniki z poszczególnych badań dla krótszego horyzontu czasowego, wskazując na zbliżony profil bezpieczeństwa w kluczowych parametrach.

Wyniki PS z metaanalizą Zhang 2025 w zakresie bezpieczeństwa wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami leczonymi aliokumabem, ewolokumabem oraz inkisiranem a pacjentami otrzymującymi placebo. Nie wykazano również znamienności statystycznej różnic dla porównania aliokumabu z ewolokumabem (OR=1,06; 95% CI: 0,81; 1,4) oraz z inkisiranem (OR=0,9; 95% CI: 0,73; 1,12).

Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Analiza bezpieczeństwa dotycząca ogólnej populacji w ODYSSEY OUTCOMES wskazuje na zbliżoną częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie aliokumabu i grupie placebo (75,8% vs 77,1%). Zaobserwowano istotnie rzadziej w grupie przyjmującej aliokumab względem placebo ciężkie zdarzenia niepożądane (23,3% vs 24,9%; RR=0,94; 95% CI: 0,89; 0,98; $p=0,011$; NNT=63) oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (1,9% vs 2,4%; RR=0,81; 95% CI: 0,67; 0,99; $p=0,039$; NNT=230). W grupie stosującej aliokumab istotnie częściej raportowano przypadki miejscowej reakcji na wstrzyknięcie (3,8% vs 2,1%; RR=1,77; 95% CI: 1,50; 2,10; $p<0,001$; NNT=60). Ponadto nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami.

Populacja pediatryczna z HeFH

Wyniki badania NCT03510884 dotyczące bezpieczeństwa aliokumabu względem placebo wskazują na zbliżoną częstość występowania ocenianych zdarzeń niepożądanych (brak IS różnic dla wszystkich ocenianych parametrów bezpieczeństwa).

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla profilu bezpieczeństwa aliokumabu względem ewolokumabu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz bólu głowy.

Wyniki badania jednoramiennego ODYSSEY KIDS mającego na celu porównanie różnych dawek aliokumabu, wskazują, że do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w każdej z kohort badania należały zakażenia i infestacje (75/150 mg Q4W: 81,8%; 150/300 mg Q4W: 27,3%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (75/150 mg Q4W: 27,3%; 150/300 mg Q4W: 36,4%) oraz urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (75/150 mg Q4W: 27,3%).

Ograniczenia

Wnioskowanie na podstawie włączonych badań obarczone jest niepewnością ze względu na ich ograniczenia tj. populacja włączona do badania nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej pod kątem charakterystyki wyjściowej, w tym: poziomu LDL-C; odsetka pacjentów stosujących ezetymib; brak szczegółowych informacji o pacjentach z nietolerancją (brak jest danych umożliwiających wnioskowanie).

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy było określenie efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Praluent (alirokumab), w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz dorosłych i pediatrycznych pacjentów heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji do programu lekowego.

Populacja dorosłych pacjentów

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności (CUA) i kosztów efektywności (CEA). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej, w dożywotnim horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę RSS. Alirokumab w skojarzeniu ze statynami i ezetymibem porównano z kontynuacją terapii standardowej.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie alirokumabu w skojarzeniu z opieką standardową w miejsce samej opieki standardowej jest droższe i skuteczniejsze. W populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych oszacowany ICUR dla porównania ALI+SoC vs SoC wyniósł 293 tys. zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] zł /QALY w wariantcie z RSS. W populacji dorosłych pacjentów z HeFH oszacowany ICUR wyniósł odpowiednio 362 tys. zł/QALY oraz [REDACTED] zł/QALY.

Jednym z kluczowych czynników wpływających na wynik analizy ekonomicznej [REDACTED]

W związku z przedstawieniem w AKL Wnioskodawcy wyników badania klinicznego, w którym wykazano wyższość ALI+SoC względem SoC, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji – w populacji dorosłych pacjentów z HeFH lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED] w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz [REDACTED] w populacji z HeFH.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że w modelu Wnioskodawcy przyjęto pewne założenia, które zwiększają niepewność wnioskowania m.in.: przyjęto stałą skuteczność leku w zakresie redukcji poziomu LDL-C oraz ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (przez całe życie pacjenta), pełną adherencję pacjentów do leczenia przez cały okres analizy czy brak dyskontynuacji leczenia. Ponadto, z związku z tym, że w badaniu klinicznym ODYSSEY ezetymib był stosowany jedynie przez niewielki odsetek pacjentów, model nie odzwierciedla w pełni kryteriów programu lekowego, zgodnie z którymi przed zastosowaniem alirokumabu pacjenci powinni otrzymywać ezetymib. Powyższe może prowadzić do zawyżenia opłacalności analizowanego leku względem rzeczywistej praktyki klinicznej. Zwraca się przy tym uwagę również na inne ograniczenia analizy ekonomicznej wynikające z ograniczeń analizy klinicznej oraz uwzględnionych w niej badań klinicznych.

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

Populacja pediatryczna z HeFH

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, z perspektywy NFZ oraz wspólnej, w rocznym horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę RSS. Alirokumab porównano z ewolokumabem, który aktualnie refundowany jest w programie lekowym u pacjentów pediatrycznych z HeFH w wieku od 10 do 18 r.ż.

¹² 217 641 zł

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że w populacji pediatrycznej leczenie jednego pacjenta w wieku od 10 do 18 lat alirokumabem zamiast ewolokumabem, w horyzoncie jednego roku, powoduje [REDACTED]

W związku z brakiem badania klinicznego, w którym wykazano by wyższość terapii alirokumabem względem terapii ewolokumabem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Mając powyższe na względzie, Wnioskodawca oszacował ceny zbytu netto wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy (tj. CZN, przy której koszt różniący analizy jest równy zero) dla leku Praluent na [REDACTED]

Głównym ograniczeniem analizy Wnioskodawcy jest brak uwzględnienia pacjentów w wieku od 8 do 10 lat, co uzasadniono brakiem spójności wskazań do stosowania alirokumabu i ewolokumabu w zakresie wieku pacjentów (ewolokumab może być stosowany u pacjentów od 10 roku życia, a alirokumab od 8 roku życia).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przyjął założenie zakładające rozszerzenie niektórych kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie lekowym B.101 wyłącznie dla alirokumabu. Analitycy Agencji uznają za zasadne przyjęcie założenia o rozszerzeniu wszystkich kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101 pacjentów dorosłych również dla ewolokumabu i inklisiranu (spójnie dla wszystkich 3 leków, jak ma to miejsce obecnie), zwracając uwagę na brak takiego podejścia w analizach Wnioskodawcy.

Wyniki BIA analizy podstawowej z perspektywy NFZ wskazują, że prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku analizy:

- w wariancie z RSS:
 - [REDACTED] PLN oraz [REDACTED] PLN w populacji pacjentów dorosłych z HeFH;
 - [REDACTED] PLN oraz [REDACTED] PLN w populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
 - [REDACTED] PLN oraz [REDACTED] PLN w populacji pediatrycznej z HeFH;
- w wariancie bez RSS:
 - ok. [REDACTED] PLN oraz [REDACTED] PLN w populacji pacjentów dorosłych z HeFH;
 - ok. [REDACTED] PLN oraz [REDACTED] PLN w populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
 - ok. [REDACTED] PLN oraz [REDACTED] PLN w populacji pediatrycznej z HeFH.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy sumaryczne koszty inkrementalne dla wszystkich wnioskowanych populacji z perspektywy NFZ w wariancie z RSS wyniosły około [REDACTED] PLN w I roku oraz [REDACTED] PLN w II roku analizy.

Największym źródłem niepewności w analizie wpływu na budżet pozostają szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej. Opinie Ekspertów sugerują, że liczebność sumaryczna populacji docelowej może sięgać od 320 do 3 600 pacjentów w populacji dorosłych z HeFH, 1,9 tys. do 54,5 tys. pacjentów w populacji dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz od 4 do 300 pacjentów pediatrycznych z HeFH. Oszacowania liczebności populacji docelowej są wysoce niepewne, przez co mogą prowadzić do niedoszacowania rzeczywistego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskodawca na rzecz niniejszego wniosku zaproponował szereg zmian w zakresie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101 dotyczących:

A. dorosłych pacjentów z HeFH

- Zmiana kryterium kwalifikacji z „potwierdzonej” diagnozy HeFH tj. > 8 punktów w skali DLCN (ang. Dutch Lipid Clinic Network)) na prawdopodobną lub pewną diagnozę (tj. ≥ 6 punktów w DLCN) – proponowana zmiana dla wszystkich leków dostępnych dla tej grupy pacjentów tj. alirokumabu, ewolokumabu oraz inklisiranu;

W opinii Konsultanta Krajowego proponowana zmiana jest nieuzasadniona. W opinii Eksperta, biorąc pod uwagę, że duży odsetek osób z faktyczną FH uzyskuje wynik <8 pkt wg DLCN i z tego względu nie ma możliwości skorzystania z optymalnego leczenia, jest to dobry kierunek zmian, jednak zdaniem Eksperta badanie genetyczne powinno być elementem kwalifikacji do leczenia w ramach programu B.101 w grupie pacjentów z HeFH z

wynikiem 6-8 pkt wg DLCN. Tym samym leczenie powinno być stosowane wyłącznie u pacjentów z diagnozą HeFH potwierdzoną badaniem genetycznym. W opinii KK niejasne jest czy osoby z prawdopodobną rodzinną hipercholesterolemią (6-8 pkt wg DLCN) korzystają z leczenia alirokumabem. Dodatkową korzyścią takiego rozwiązania, w opinii Eksperta, byłaby możliwość potencjalnie wcześniejszego wykrycia FH wśród najbliższych członków. Inny Ekspert proponowaną zmianą uznał za zasadną.

Należy podkreślić, że kryterium włączenia do badań ODYSSEY FH I/II obejmujących populację pacjentów z HeFH stanowiła: potwierdzona diagnoza HeFH (w oparciu o genotypowanie lub o kryteria kliniczne: *Simon Broome criteria* lub *World Health Organization/Dutch Lipid Network Criteria* z wynikiem >8 punktów).

- Obniżenie progowego stężenia LDL-C z >100 mg/dl do >70 mg/dl – proponowana zmiana wyłącznie dla alirokumabu

W opinii jednego z Ekspertów nieuzasadnione jest zróżnicowanie kryterium dla alirokumabu i pozostałych leków dostępnych w programie.

Kryterium włączenia do badań ODYSSEY FH I/II określono następująco: LDL-C ≥ 70 mg/dl u pacjentów z udokumentowaną chorobą układu krwionośnego tj. zawał serca, udar niedokrwienny (profilaktyka wtórna) LUB LDL-C ≥ 100 mg/dl u pacjentów bez w/w chorób układu krwionośnego (pierwotna profilaktyka),

B. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- Zmiana w zakresie dotychczasowej terapii hipolipemizującej oraz skrócenie czasu jej stosowania, tj. skrócenie czasu leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach do „co najmniej 6 tygodni (w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem)” z „co najmniej 3 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc”.

Zdaniem Ekspertów zmiana dotycząca skrócenia czasu jest zasadna. Konsultant Krajowy wskazuje, że skrócenie wymaganego czasu leczenia ma uzasadnienie, jako element ujednolicający program – powinno mieć zastosowanie do wszystkich leków dostępnych w programie.

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

- Zmiana dot. rodzaju zdarzenia oraz czasu od jego wystąpienia:
 - z: przebytego zawału serca, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowego zdarzenia sercowo-naczyniowego w postaci m.in. zawału serca,
 - na: ostry zespół wieńcowy, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowy jedno zdarzenie sercowo-naczyniowe w postaci m.in. ostrego zespołu wieńcowego

Konsultant Krajowy wskazuje, że do badania ODYSSEY OUTCOMES włączano pacjentów do 52 miesięcy po incydencie, stąd proponowane wskazanie wychodzi poza kryteria włączenia do badania, a przez to potencjalna populacja pacjentów po rozszerzeniu kryteriów może mieć nieco niższe ryzyko niż obserwowane w badaniu, więc może mieć potencjalne mniejsze absolutnie zmniejszenie ryzyka i NNT. Ekspert wskazuje, że wydłużenie czasu po ostatnim zawał do 5 lat zbliża kryteria włączenia do programu do kryteriów stosowanych w badaniach, w których wykazano korzyści ze stosowania alirokumabu, stąd proponowana zmiana ma uzasadnienie merytoryczne. Równocześnie zwraca uwagę, że kwestią decyzji finansowej jest ocena możliwości finansowania większej liczby pacjentów z ograniczonych środków dostępnych w NFZ. Przy założeniu identycznych pozostałych parametrów klinicznych można założyć, że korzyść z opóźnionego intensywnego leczenia hipolipemizującego (czyli włączonego pomiędzy 52 a 60 miesiącem od zawału) może być nieco mniejsza, niż gdyby było włączone w pierwszych 24 miesiącach, jednak efekt kliniczny byłby najprawdopodobniej nadal korzystny.

W opinii innego Eksperta proponowana zmiana jest zasadna.

- Zmiana jednego z kryteriów określającego chorobę tętnic obwodowych (podział na 2 odrębne kryteria) – z „chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85” na „zdiagnozowana objawowa PAD (chromanie przestankowe)” lub „wskaźnik ABI <0,85”

Odnosząc się do proponowanej zmiany Konsultant Krajowy zwraca uwagę, że pomija się fakt małej swoistości wskaźnika ABI, a także dużej jego zmienności, w zależności od używanego sprzętu (metody pomiaru).

Równocześnie wskazuje, że zmiana konieczności współwystępowania objawów klinicznych i parametru ABI podwoi liczbę osób kwalifikowanych z tego kryterium.

Rozpatrując całościowo kryteria włączenia do PL określające grupę pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, należy zaznaczyć, że zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021) bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe określa się jako występowanie przynajmniej jednego z następujących czynników:

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

Proponowane kryteria włączenia w ramach PL nie są w pełni zgodne z kryteriami definiującymi grupę bardzo wysokiego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, choć posiadają wspólne elementy.

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

C. pediatrycznych pacjentów z HeFH

- Wnioskowane rozszerzenie populacji docelowej do leczenia alirokumabem w ramach PL B.101 o pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią w wieku 8-18 lat, z potwierdzoną diagnozą HeFH wg DLCN oraz z LDL-C > 100 mg/dl pomimo zoptymalizowanego leczenia statynami (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące) lub pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn.

Konsultant Krajowy zgadza się z proponowanym wskazaniem. Eksperti nie zgłaszają dodatkowych uwag.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że proponowane kryteria w PL nie w pełni pokrywają się z kryteriami włączenia do badania NCT03510884, tj. wiek od 8 do 17 lat, rozpoznanie HeFH na podstawie badań genotypowych lub kryteriów klinicznych, leczenie optymalną dawką statyn +/- innymi lekami obniżającymi poziom lipidów lub lekami niebędącymi statynami w przypadku nietolerancji statyn, przy stabilnej dawce przez co najmniej 4 tyg. przed włączeniem do badania, LDL-C ≥ 130 mg/dl (≥3,37 mmol/l).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dorośli z HeFH

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Praluent wydano w Australii, Francji, Holandii, Irlandii, Kanadzie, Niemczech, Szkocji, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Dla części rekomendacji jako warunek refundacji wskazano obniżenie ceny.

Dzieci i młodzież w wieku od 8 lat z HeFH

Praluent w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 8 do 18 lat z HeFH otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną we Francji i Niemczech.

Dorośli z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Praluent w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną w Australii, Francji, Holandii, Irlandii, Kanadzie, Niemczech,

Szwecji, Walii i Wielkiej Brytanii. Dla części rekomendacji jako warunek refundacji podawano obniżenie ceny. Negatywną rekomendację wydano w Szkocji.

Należy podkreślić, że żadna ze zidentyfikowanych rekomendacji refundacyjnych nie odnosi się w pełni do wnioskowanej populacji.

Uwagi dodatkowe

Kryteria programu lekowego B.101 zmieniały się na przestrzeni czasu, co było uwarunkowane głównie zmianami w standardach postępowania z pacjentami z HeFH oraz z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowych, jak również zbyt niską rzeczywistą kwalifikowalnością do programu lekowego.

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

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

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

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bates 2019** Bates E. R., After an Acute Coronary Syndrome, alirocumab reduced total nonfatal CV events and deaths vs placebo, *Annals of internal medicine*, 170 (12): JC62, 2019.
- Bittner 2020** Bittner V. A., Szarek M., Aylward P. E., Bhatt D. L. i in., Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome, *Journal of the American College of Cardiology*, 75 (2): 133-144, 2020.
- Bodapati 2023** Bodapati, A. P., Hanif, A., Okafor, D. K., Katyal, G., Kaur, G., Ashraf, H. and Khan, S. PCSK-9 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Cureus*. 2023. 15(10):e46605.
- Budaj 2022** Budaj A., Elbez Y., Schwartz G. G., Bhatt D. L. i in., Projected Lifetime Benefits of Alirocumab in Patients After Acute Coronary Syndrome, *Circulation*, 146 2022. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.146.suppl_1.10470
- Burnett 2022** Burnett H, Fahrbach K, Cichewicz A, Jindal R, Tarpey J, Durand A, Di Domenico M, Reichelt A, Viljoen A. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2022 May;38(5):777-784. doi: 10.1080/03007995.2022.2049164. Epub 2022 Mar 20.
- Chiang 2021** Chiang C. E., Schwartz G., Elbez Y., Bhatt D. i in., EFFECTS OF ALIROCUMAB ON CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN PATIENTS WITH PREVIOUS MYOCARDIAL INFARCTION: SUBANALYSIS FROM THE ODYSSEY OUTCOMES TRIAL, *Journal of the American College of Cardiology*, 77 (18): 8, 2021.
- Chiang 2022** Chiang C. E., Schwartz G. G., Elbez Y., Szarek M. i in., Alirocumab and Cardiovascular Outcomes in Patients With Previous Myocardial Infarction: prespecified Subanalysis From ODYSSEY OUTCOMES, *Canadian journal of cardiology*, 38 (10): 1542-1549, 2022.
- Daniels 2020** Daniels S., Caprio S., Chaudhari U., Manvelian G. i in., PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS study, *J Clin Lipidol*, 14 (3): 322-330.e325, 2020.
- Diaz 2019** Diaz R., Li Q. H., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Effect of alirocumab on recurrent cardiovascular events after acute coronary syndrome, according to the intensity of background statin treatment, *European heart journal*, 40 2475, 2019.
- Dufour 2019** Dufour R., Hovingh G. K., Guyton J. R., Langslet G. i in., Individualized low-density lipoprotein cholesterol reduction with alirocumab titration strategy in heterozygous familial hypercholesterolemia: results from an open-label extension of the ODYSSEY LONG TERM trial, *Journal of clinical lipidology*, 13 (1): 138-147, 2019.
- Elis 2023** Elis A., Melzer Cohen C., Chodick G., Real-World Use of Alirocumab: Experience from a Large Healthcare Provider, *Journal of Clinical Medicine*, 12 (3): 2023.
- Goodman 2019** Goodman S. G., Aylward P. E., Szarek M., Chumburidze V. i in., Effects of Alirocumab on Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery, *Journal of the American College of Cardiology*, 74 (9): 1177-1186, 2019.
- Hagstrom 2020** Hagstrom E., Steg P. G., Szarek M., Bhatt D. i in., APOLIPOPROTEIN B, PCSK9 INHIBITION WITH ALIROCUMAB, AND ISCHEMIC CARDIOVASCULAR EVENTS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME: INSIGHTS FROM THE ODYSSEY OUTCOMES TRIAL, *Journal of the American College of Cardiology*, 75 (11): 75, 2020.
- Hagstrom 2022** Hagström E., Steg P. G., Szarek M., Bhatt D. L. i in., Apolipoprotein B, Residual Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome, and Effects of Alirocumab, *Circulation*, 146 (9): 657-672, 2022.
- Jiang 2025** Jiang Y, Wang Y, Ma S, Qian L, Jing Y, Chen X, Yang J. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors, potent statins, and their combinations for reducing low-density lipoprotein cholesterol in hyperlipidemia patients: a systematic network meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2025 Feb 5;11:1415668. doi: 10.3389/fcvm.2024.1415668.
- Jukema 2019** Jukema J. W., Zijlstra L. E., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES, *Circulation*, 140 (25): 2054-2062, 2019.
- Jukema 2019a** Jukema J. W., Szarek M., Zijlstra L. E., de Silva H. A. i in., Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial, *Journal of the American College of Cardiology*, 74 (9): 1167-1176, 2019.

Jukema 2019b	Jukema J. W., Szarek M., Roe M., Bhatt D. L. i in., POST-ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS WITH POLYVASCULAR DISEASE DERIVE LARGE ABSOLUTE BENEFIT FROM ALIROCUMAB: ODYSSEY OUTCOMES, Journal of the American College of Cardiology, 73 (9 Supplement 1): 2034, 2019.
Kastelein 2015	Kastelein J. J., Ginsberg H. N., Langslet G., Hovingh G. K. i in., ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia, European heart journal, 36 (43): 2996-3003, 2015.
Liu 2024	Liu D, Zhang J, Zhang X, Jiang F, Wu Y, Yang B, Li X, Fan X, Li H, Sun Y, Gou R, Wang X. The efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors combined with statins in patients with hypercholesterolemia: a network meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2024 Sep 25;11:1454918. doi: 10.3389/fcvm.2024.1454918.
Lopes 2022	Lopes R. D., Guimarães P. O., Schwartz G. G., Bhatt D. L. i in., Effect of Alirocumab on Incidence of Atrial Fibrillation After Acute Coronary Syndromes: insights from the ODYSSEY OUTCOMES Trial, American journal of medicine, 135 (7): 915-918, 2022.
ODYSSEY OUTCOMES	
Pordy 2019	Pordy R., White H., Schwartz G., Alings M. i in., Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events in the ODYSSEY OUTCOMES Trial†, Journal of clinical lipidology, 13 (3): e54-e55, 2019.
Ray 2019	Ray K. K., Colhoun H. M., Szarek M., Baccara-Dinet M. i in., Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial, The lancet. Diabetes & endocrinology, 7 (8): 618-628, 2019.
rejestr kliniczny #125	Santos R. D., Wiegman A., Caprio S., Cariou B. i in., Alirocumab in Pediatric Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia A Randomized Clinical Trial, JAMA pediatrics, 2024.
rejestr kliniczny #37	NI Omon, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Par-allel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAR236553/REGN727/Alirocumab in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy, https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON39858 , 2012.
Robinson 2015	Robinson J. G., Farnier M., Krempf M., Bergeron J. i in., Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events, New England journal of medicine, 372 (16): 1489-1499, 2015.
Santos 2024	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017%E2%80%9090001903%E2%80%909060%E2%80%9090SE
Schwartz 2014	Schwartz G. G., Bessac L., Berdan L. G., Bhatt D. L. i in., Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial, American heart journal, 168 (5): 682-689, 2014.
Schwartz 2018 główna publikacja ODYSSEY OUTCOMES	Schwartz G. G., Steg P. G., Szarek M., Bhatt D. L. i in., Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome, New England journal of medicine, 379 (22): 2097-2107, 2018.
Schwartz 2019	Schwartz G., Szarek M., Li Q. H., Chiang C. E. i in., Very low achieved low-density lipoprotein cholesterol level with alirocumab treatment after acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES, European heart journal, 40 682, 2019.
Schwartz 2020	Schwartz G. G., Szarek M., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dL is an appropriate target after acute coronary syndrome: propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES trial, European heart journal, 41 (SUPPL 2): 1736, 2020.
Schwartz 2020a	Schwartz G. G., Steg P. G., Szarek M., Bittner V. A. i in., Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events after Acute Coronary Syndrome: role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial, Circulation, 1608-1617, 2020.
Schwartz 2021	Schwartz G. G., Gabriel Steg P., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Clinical Efficacy and Safety of Alirocumab After Acute Coronary Syndrome According to Achieved Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: a Propensity Score-Matched Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial, Circulation, 143 (11): 1109-1122, 2021.
Schwartz 2023	Schwartz G. G., Szarek M., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Transiently achieved very low LDL-Cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial, European heart journal, 44 (16): 1408-1417, 2023.

Sinnaeve 2020	Sinnaeve P. R., Schwartz G. G., Wojdyla D. M., Alings M. i in., Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis, <i>European heart journal</i> , 41 (24): 2248-2258, 2020.
Steg 2019	Steg P. G., Szarek M., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes, <i>Circulation</i> , 140 (2): 103-112, 2019.
Steg 2022	Steg P., Szarek M., Valgimigli M., Islam S. i in., Lipoprotein(a) and the effect of alirocumab on coronary and non-coronary revascularization following acute coronary syndrome, <i>European respiratory journal</i> , 60 1386, 2022.
Suc 2023	Suc G., Schwartz G. G., Goodman S. G., Jukema J. W. i in., Effect of alirocumab on cataracts in patients with acute coronary syndromes, <i>BMC ophthalmology</i> , 23 (1): 279, 2023.
Szarek 2019	Szarek M., White H. D., Schwartz G. G., Alings M. i in., Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: the ODYSSEY OUTCOMES Trial, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 73 (4): 387-396, 2019.
Szarek 2019a	Szarek M., Steg P. G., DiCenso D., Bhatt D. L. i in., Alirocumab Reduces Total Hospitalizations and Increases Days Alive and Out of Hospital in the ODYSSEY OUTCOMES Trial, <i>Circulation. Cardiovascular quality and outcomes</i> , 12 (11): e005858, 2019.
Szarek 2020	Szarek M., Valgimigli M., Zeiher A., Steg P. G. i in., EFFECT OF ALIROCUMAB ON FIRST AND TOTAL REVASCULARIZATIONS IN PATIENTS WITH RECENT ACUTE CORONARY SYNDROME IN THE ODYSSEY OUTCOMES TRIAL, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 75 (11): 157, 2020.
Tunon 2019	Tunon J., Steg P. G., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Effect of alirocumab in patients with recent acute coronary syndrome according to renal function: a prespecified analysis of the odyssey outcomes trial, <i>Circulation</i> , 140 2019.
Tunon 2020	Tuñón J., Steg P. G., Bhatt D. L., Bittner V. A. i in., Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial, <i>European heart journal</i> , 41 (42): 4114-4123, 2020.
White 2019	White H. D., Steg P. G., Szarek M., Bhatt D. L. i in., Effects of alirocumab on types of myocardial infarction: insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial, <i>European heart journal</i> , 40 (33): 2801-2809, 2019.
White 2021	White H. D., Schwartz G., Szarek M., Bhatt D. i in., EFFECTS OF ALIROCUMAB IN PATIENTS WITH RECENT ACS AND A HISTORY OF HEART FAILURE: AN ANALYSIS OF THE ODYSSEY OUTCOMES TRIAL, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 77 (18): 143, 2021
Zhang 2025	Zhang L, Li B, Chen W, Li W, Yang H, Pan D. Effects of Inclisiran, Alirocumab, Evolocumab, and Evinacumab on Lipids: A Network Meta-Analysis. <i>Rev Cardiovasc Med</i> . 2025 Feb 22;26(2):25248. doi: 10.31083/RCM25248.

Rekomendacje finansowe

AWMSG 2020	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/alirocumab-praluent/
CADTH 2016	https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0469_complete_Praluent_Jul-20-16.pdf
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 2023	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3313574/fr/praluent-alirocumab
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.
IQWIG, 2024	https://www.iqwig.de/projekte/a23-136.html
NCPE 2021	https://www.ncpe.ie/alirocumab-praluent/ , data ostatniego dostępu: 16.05.2024 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.
PBAC 2023	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/alirocumab-psd-03-2023.pdf
SMC 2016	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/alirocumab-praluent-fullsubmission-114716/
SMC 2019	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/alirocumab-praluent-nonsubmission-smc2201/
TLV 2023	https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-12-15-praluent-far-utokad-subvention.html?query=praluent
TLV 2024	https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2024-09-20-praluent-far-utokad-subvention.html?query=praluent
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/pakketadvies-evolocumab-repatha-en-alirocumab-praluent-bij-hypercholesterolemie

Rekomendacje kliniczne

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.
ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025	Rao SV, O'Donoghue ML, et al. Peer Review Committee Members. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2025 Feb 27:S0735-1097(24)10424-X. doi: 10.1016/j.jacc.2024.11.009
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.
ESC 2023	Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych Opracowane 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.

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
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
Myśliwiec 2024	Myśliwiec 2024 Myśliwiec, M., Bandura, M., Wołoszyn-Durkiewicz, A., Hennig, M., Walczak, M., Peregut-Pogorzelski, J., Sykut-Cegielska, J., Mischczak-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
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
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.
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 Supplement.

Pozostałe publikacje

Bytyć 2022	Bytyć I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, Thompson PD, Mazidi M, Rysz J, Pella D, Reiner Ž, Toth PP, Banach M. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. Eur Heart J. 2022 Sep 7;43(34):3213-3223.
Chlebus 2018	Chlebus K, Cybulska B, Gruchała M, Smaga A, Wróbel K, Wojtyński B, Pajkowski M, Jankowski P, Zdrojewski T. Prevalence, diagnosis, and treatment of familial hypercholesterolaemia in outpatient practices in Poland. Kardiol Pol. 2018;76(6):960-967.
ChPL Praluent	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/praluent-epar-product-information_pl.pdf
Motkowski 2023	Motkowski R, Abramowicz P, Kubalska J, Mikołuc B, Konstantynowicz J. Efficacy and Safety of Statin Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia: Outcomes of 20 Years of Experience. J Clin Med. 2023 Nov 21;12(23):7197.
MP 2024	Medycyna Praktyczna. Ostre zespoły wieńcowe. Dostęp online (12.07.2024 r.): https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.5.2 .
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.
NFZ Zawały	Śmiertelność zawału serca i ostrych zespołów wieńcowych. Dostęp online (10.07.2024 r.): https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zawal-smiertelnosc
Nowowiejska 2023	Nowowiejska-Wiewióra A, Wita K, Mędrała Z, Tomkiewicz-Pająk L, Bujak K, Mizia-Stec K, Brzychczy P, Gąsior M, Gąsior Z, Kulbat A, Kalarus Z, Wojakowski W, Trzeciak P, Witkowski A, Banach M, Legutko J. Dyslipidemia treatment and attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients participating in the Managed Care for Acute Myocardial Infarction Survivors program. Kardiol Pol. 2023;81(4):359-365.
Raport refundacyjny 2024	Raport refundacyjny za okres styczeń-grudzień 2024 r. Dostęp online: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html . Data ostatniego dostępu: 04.06.2025 r.

Raport refundacyjny 2025	Raport refundacyjny za okres styczeń-luty 2025 r. Dostęp online: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8773.html . Data ostatniego dostępu: 04.06.2025 r.
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.
Szczeklik 2024 (mały podręcznik)	Dostęp online: https://www.mp.pl/interna/ [data dostępu: 2.06.2025 r.]
Thygesen 2018	Czwarta uniwersalna definicja zawału serca, Kardiologia Polska 2018, 76(10): 1383-1415, https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/download/KP.2018.0203/62413 [data dostępu: 2.06.2025 r.]
WOBASZ II	Pająk A, Szafraniec K, Polak M, Polakowska M, Kozela M, Piotrowski W, Kwaśniewska M, Podolecka E, Kozakiewicz K, Tykarski A, Zdrojewski T, Drygas W; WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. Pol Arch Med Wewn. 2016 Jul 19;126(9):642-652.

13. Załączniki

- Zał. 1. 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, Healthquest, Warszawa 2025
- Zał. 2. 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 kliniczna, Healthquest, Warszawa 2025
- Zał. 3. 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 ekonomiczna, Healthquest, Warszawa 2025
- Zał. 4. 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, Healthquest, Warszawa 2025
- Zał. 5. 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. Uzupełnienie wymagań minimalnych, Healthquest, Warszawa 2025