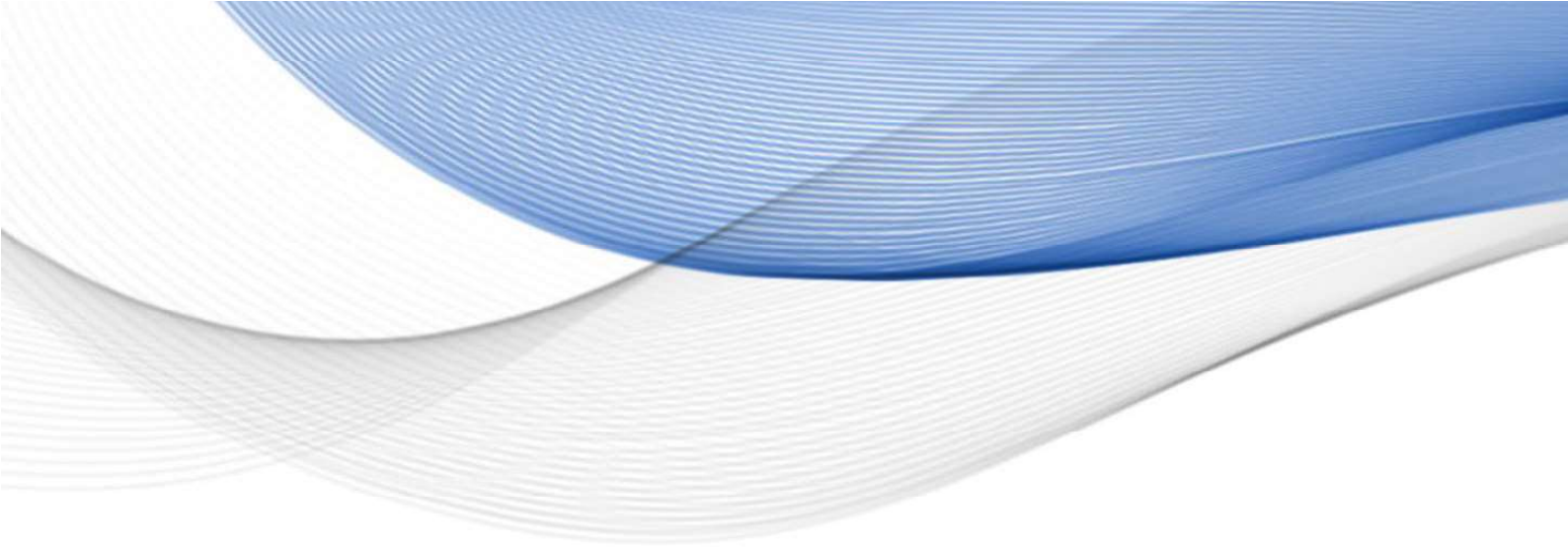




# Inklisiran (Leqvio®) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, grudzień 2024

**Autorzy**

[REDACTED]

**Konsultacje**

[REDACTED]

[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

**Informacje dodatkowe**

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

# Spis treści

|                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykaz skrótów i akronimów .....                                                                                                              | 4  |
| Streszczenie .....                                                                                                                           | 6  |
| 1 Cel analizy .....                                                                                                                          | 9  |
| 2 Problem zdrowotny .....                                                                                                                    | 10 |
| 2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....                                                                                                     | 13 |
| 2.1.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna .....                                                                                   | 13 |
| 2.1.2 Choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD) .....                                                                 | 14 |
| 2.1.3 Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego .....                                                                               | 16 |
| 2.2 Etiologia i patogeneza .....                                                                                                             | 17 |
| 2.2.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna .....                                                                                   | 17 |
| 2.2.2 Choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD) .....                                                                 | 17 |
| 2.2.3 Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego .....                                                                               | 21 |
| 2.3 Rozpoznawanie .....                                                                                                                      | 22 |
| 2.3.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna .....                                                                                   | 24 |
| 2.3.2 Choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD) .....                                                                 | 27 |
| 2.3.3 Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego .....                                                                               | 31 |
| 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....                                                                        | 33 |
| 2.4.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna .....                                                                                   | 33 |
| 2.4.2 Choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD) .....                                                                 | 33 |
| 2.4.3 Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego .....                                                                               | 38 |
| 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....                                                                                                 | 41 |
| 2.5.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna .....                                                                                   | 41 |
| 2.5.2 Choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD) .....                                                                 | 41 |
| 2.5.3 Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego .....                                                                               | 42 |
| 2.6 Aktualne postępowanie medyczne .....                                                                                                     | 44 |
| 2.7 Niezaspokojone potrzeby medyczne .....                                                                                                   | 46 |
| 2.7.1 Ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu ASCVD .....                                                                            | 46 |
| 2.7.2 Skuteczność statyn u pacjentów wysokiego ryzyka .....                                                                                  | 46 |
| 2.7.3 Niewystarczająca skuteczność statyn w połączeniu z innymi terapiami obniżającymi poziom lipidów u pacjentów wysokiego ryzyka .....     | 47 |
| 2.7.4 Wpływ niskiego poziomu zastosowania się do zaleceń lekarskich na osiągnięcie docelowych wartości LDL-C podczas stosowania statyn ..... | 47 |
| 2.7.5 Ograniczenia inhibitorów PCSK9 .....                                                                                                   | 48 |
| 2.7.6 Ograniczona refundacja modulatorów PCSK9 .....                                                                                         | 49 |
| 2.7.7 Wady aferezy lipoprotein w HeFH .....                                                                                                  | 49 |
| 2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....                                                                                                  | 50 |

|                                      |                                                                  |            |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.9                                  | Wybór populacji docelowej.....                                   | 69         |
| <b>3</b>                             | <b>Interwencja .....</b>                                         | <b>74</b>  |
| 3.1                                  | Charakterystyka interwencji.....                                 | 74         |
| 3.1.1                                | Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....               | 74         |
| 3.1.2                                | Zarejestrowane wskazania .....                                   | 75         |
| 3.1.3                                | Dawkowanie i sposób podania .....                                | 75         |
| 3.1.4                                | Mechanizm działania.....                                         | 76         |
| 3.1.5                                | Przeciwwskazania .....                                           | 77         |
| 3.1.6                                | Przedawkowanie.....                                              | 77         |
| 3.1.7                                | Działania niepożądane .....                                      | 77         |
| 3.1.8                                | Kompetencje personelu medycznego.....                            | 78         |
| 3.2                                  | Status refundacyjny w Polsce .....                               | 78         |
| 3.3                                  | Wnioskowane warunki refundacji dla inkłisiranu .....             | 80         |
| 3.4                                  | Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla inkłisiranu .....        | 84         |
| 3.5                                  | Rekomendacje refundacyjne .....                                  | 84         |
| 3.5.1                                | Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....                             | 84         |
| 3.5.2                                | Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....                        | 86         |
| <b>4</b>                             | <b>Technologie opcjonalne.....</b>                               | <b>92</b>  |
| 4.1                                  | Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania ..... | 92         |
| 4.2                                  | Technologie opcjonalne refundowane w Polsce .....                | 93         |
| 4.3                                  | Charakterystyka wybranych komparatorów .....                     | 96         |
| 4.3.1                                | Atorwastatyna .....                                              | 96         |
| 4.3.2                                | Rosuwastatyna.....                                               | 101        |
| 4.3.3                                | Lowastatyna.....                                                 | 107        |
| 4.3.4                                | Simwastatyna .....                                               | 111        |
| 4.3.5                                | Ezetymib.....                                                    | 116        |
| 4.3.6                                | Ezetymib + Atorwastatyna .....                                   | 123        |
| 4.3.7                                | Ezetymib + Rosuwastatyna.....                                    | 128        |
| <b>5</b>                             | <b>Efekty zdrowotne .....</b>                                    | <b>137</b> |
| <b>6</b>                             | <b>Rodzaj i jakość dowodów .....</b>                             | <b>138</b> |
| <b>7</b>                             | <b>Podsumowanie .....</b>                                        | <b>139</b> |
| <b>Aneks 1. Program lekowy .....</b> |                                                                  | <b>141</b> |
| <b>Spis rysunków.....</b>            |                                                                  | <b>150</b> |
| <b>Spis tabel .....</b>              |                                                                  | <b>151</b> |
| <b>Bibliografia .....</b>            |                                                                  | <b>152</b> |



# Wykaz skrótów i akronimów

|           |                                                                                                               |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ABI       | wskaźnik kostkowo-ramienny (ang. <i>ankle brachial index</i> )                                                |
| ACS       | ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i> )                                                  |
| ASCVD     | miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i> )                  |
| ALI       | alirokumab                                                                                                    |
| AOTMiT    | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                            |
| ApoB      | Apolipoproteina B                                                                                             |
| BP        | ciśnienie tętnicze (ang. <i>blood pressure</i> )                                                              |
| CABG      | pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass grafting</i> )                                 |
| CAD       | choroba wieńcowa (ang. <i>coronary artery disease</i> )                                                       |
| ChNS      | choroba niedokrwienna serca                                                                                   |
| CKD       | przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i> )                                                |
| CT        | tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )                                                     |
| CV        | sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i> )                                                              |
| CVD       | choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i> )                                              |
| CvAD      | choroba tętnic mózgowych (ang. <i>cerebrovascular arterial disease</i> ),                                     |
| DM        | cukrzyca (ang. <i>diabetes mellitus</i> )                                                                     |
| eGFR      | oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego                                                                |
| EVO       | ewolokumab                                                                                                    |
| FH        | rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i> )                                    |
| HeFH      | heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i> )      |
| hiperC    | hipercholesterolemia                                                                                          |
| INC       | inklisiran                                                                                                    |
| IS        | udar niedokrwienny mózgu (ang. <i>ischaemic stroke</i> )                                                      |
| LDL       | lipoproteina niskiej gęstości, lipoproteina o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i> )           |
| LDL-C     | cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i> )           |
| LLT       | terapia obniżająca poziom lipidów (ang. <i>lipid-lowering therapy</i> )                                       |
| Lp(a)     | lipoproteina(a)                                                                                               |
| MI        | zawał serca (ang. <i>myocardial infarction</i> )                                                              |
| MZ        | Ministerstwo Zdrowia                                                                                          |
| n.d.      | nie dotyczy                                                                                                   |
| nie-HDL-C | cholesterol nie-HDL (ang. <i>non-HDL Cholesterol</i> )                                                        |
| OZW       | ostry zespół wieńcowy                                                                                         |
| PAD       | choroba tętnic obwodowych (ang. <i>peripheral artery disease</i> )                                            |
| PCI       | przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i> )                            |
| PCSK9     | proteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin type 9</i> ) |

|       |                                                                          |
|-------|--------------------------------------------------------------------------|
| SCORE | systematyczna ocena ryzyka wieńcowego                                    |
| SVD   | choroba mikronaczyniowa (ang. <i>small vessel disease</i> )              |
| TC    | cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i> )                   |
| TG    | trójglicerydy (ang. <i>triglycerides</i> )                               |
| TIA   | przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic attack</i> ) |
| USG   | ultrasonografia                                                          |

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych inkalisiranu (Leqvio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;
- bardzo wysokim lub ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

## Problem zdrowotny

Choroby układu sercowo-naczyniowego (ChNS, CVD, ang. *Cardiovascular Disease*) to grupa schorzeń dotyczących serca i naczyń krwionośnych. Stanowią one jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Do chorób układu sercowo-naczyniowego należą m.in: choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa, ChW, CAD, ang. *Coronary Artery Disease*), która może skutkować ostrym zespołem wieńcowym (OZW, ACS, ang. *Acute Coronary Syndrome*), choroby naczyń obwodowych, w tym zwężenie naczyń kończyn dolnych (PAD, ang. *Peripheral Artery Disease*), prowadzące do bólu i trudności w poruszaniu się (chromanie przestankowe) i choroby naczyń mózgowych (CvAD, ang. *Cerebrovascular Arterial Disease*), które prowadzą do udaru mózgu. Jedną z głównych przyczyn ChNS jest miażdżyca, stąd w nomenklaturze wyróżnia się ASCVD (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*). Miażdżyca jest chorobą zapalną wynikającą z uszkodzenia ściany naczynia krwionośnego przez palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, dysglikemię, dyslipidemię oraz inne czynniki uszkodzające, które prowadzą do gromadzenia lipidów, makrofagów i limfocytów w obrębie błony wewnętrznej dużych tętnic. Powiększanie się blaszki miażdżycowej i pęknięcie lub jej uszkodzenie z powstającą na niej skrzepliną może upośledzić przepływ, prowadząc do klinicznej manifestacji ostrego lub przewlekłego niedokrwienia tkanek, włącznie ze zdarzeniami w obrębie tętnic wieńcowych, mózgowych lub obwodowych. Wczesna diagnostyka, modyfikacja stylu życia i leczenie farmakologiczne odgrywają kluczową rolę w prewencji i leczeniu tych chorób.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HeFH, ang. *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*) to dziedziczna choroba metaboliczna, która charakteryzuje się znacznym podwyższeniem poziomu cholesterolu LDL we krwi, co prowadzi do zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Jest to jedna z najczęstszych dziedzicznych chorób genetycznych i jest wynikiem mutacji w jednym z genów kluczowych dla metabolizmu cholesterolu (jednogenowa). Szacuje się, że u osób z HeFH ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych jest zwiększone co najmniej 10-krotnie. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie mogą jednak istotnie zmniejszyć to ryzyko.

## Epidemiologia

Częstość występowania HeFH w populacji szacuje się na 1:200-250 co oznacza, że całkowita liczba chorych w Polsce wynosi około może wynosić nawet 140-150 tysięcy, z czego niewielka część została zdiagnozowana i otrzymuje odpowiednie leczenie. Chorobę wieńcową ma rozpoznane około 2,3 mln osób, przy czym ponad 1,1 mln z nich doświadczyło w przeszłości OZW. OZW i udary mózgu rozpoznawane są corocznie u odpowiednio około 90 tys. i 80 tys. pacjentów, przy czym niemal wszystkie OZW i nawet co 3 udar ma podłoże miażdżycowe. Populacja pacjentów PAD wynosi ponad 600 tys. osób z czego około 1/3 to pacjenci z objawami choroby. Cukrzycy typu 2 często towarzyszą inne czynniki ryzyka takiej jak m.in. ASCVD - blisko co 3 pacjent z cukrzycą ma ASCVD. ASCVD również często współwystępuje z zaburzeniami funkcji nerek - co najmniej co 10 pacjent z ASCVD ma rozpoznane PChN. Zaburzenia lipidowe stanowią obok nadciśnienia tętniczego podstawową przyczynę rozwoju miażdżycy naczyń.

## Metody leczenia

Najważniejszym celem leczenia hipolipemizującego jest zmniejszenie śmiertelności związanej z chorobami sercowo-naczyniowymi, a także obniżenie częstości zawałów serca, udarów mózgu, konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (PTCA, CABG) oraz zabiegów amputacji kończyn związanych z krytycznym niedokrwieniem. Cel ten można osiągnąć przez obniżenie poziomu LDL-C. U większości pacjentów nie udaje się osiągnąć pożądanego poziomu LDL-C przy pomocy interwencji nefarmakologicznych i konieczne jest włączenie leków. Podstawowymi lekami stosowanymi w terapii hiperlipidemii są inhibitory HMG-CoA (statyny), które pozwalają na obniżenie LDL-C o około 50-60%. Połączenie statyn z ezetymibem pozwala obniżyć poziom LDL-C o dalsze 15-20%. Niemniej, u części chorych, nawet takie połączenie nie pozwala uzyskać docelowych zalecanych poziomów LDL-C. Dodatkowo, część pacjentów nie toleruje intensywnego leczenia statynami. U tych pacjentów wytyczne zalecają dołączenie trzeciej grupy leków - modulatorów białka PCSK9 (inklisiran, ewolokumab, alirokumab), które pozwalają obniżyć poziom LDL-C o około 50-60% (niezależnie od leczenia statynami). Nowością jest również możliwość zastosowania u takich pacjentów kwasu bempediowego, przy czym lek ten nie stanowi jeszcze standardu leczenia pacjentów z hipercholesterolemią i dostęp do tego leku jest bardzo ograniczony.

## Sytuacja refundacyjna

W Polsce podstawowe dla leczenia zaburzeń lipidowych leki refundowane są w ramach refundacji aptecznej (statyny, ezetymib) lub dostępne w ramach programu lekowego (modulatory białka PCSK9). W ramach RDTL dostępny jest również kwas bempediowy (liczba pacjentów leczonych tym lekiem jest bardzo niska - zaledwie kilku pacjentów w 2023 roku). Inkalisiran (Leqvio®) wspólnie z pozostałymi modulatorami białka PCSK9 (alirokumab, ewolokumab) jest refundowany w ramach programu lekowego B.101 Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. Mając na uwadze aktualne potrzeby kliniczne oraz niską liczbę pacjentów w programie lekowym B.101, należy wnioskować, że kryteria włączenia do tego programu są zbyt restrykcyjne, co znacznie ogranicza dostęp do skutecznego leczenia hipolipemizującego, które jest szczególnie istotne w populacji pacjentów z ekstremalnym i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

## Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z:
  - heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną,
  - bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;
  - ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego,spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego (szczegóły w Aneks 1)
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi inkalisiran w skojarzeniu ze statynami, ezetymibem lub statynami w skojarzeniu z ezetymibem;
- (C) komparatory, do których należy:
  - Populacja tolerująca statyny:
    - statyny w najwyższych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem.
  - Populacja nietolerująca statyn:
    - standardowe postępowanie obejmujące stosowanie m.in. ezetymibu.
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
  - Punkty końcowe, umożliwiające ocenę skuteczności leczenia:

- redukcja stężenia LDL-C;
- redukcja innych parametrów lipidowych (nie-HDL-C, ApoB, TG, Lp(a));
- istotne klinicznie punkty końcowe (wystąpienie zgonu z przyczyn sercowonaczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej);
- bezpieczeństwo:
  - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane.
- (S) typ badań, tj.:
  - Opracowania pierwotne:
 

randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.
  - Opracowania wtórne:
 

przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.
  - Badania efektywności praktycznej:
 

jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowaniu w ramach środków publicznych inkisiranu (Leqvio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- pewną lub prawdopodobną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;
- bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;
- z ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*) w odniesieniu do zastosowania inkisiranu w docelowej populacji chorych:

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

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

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

## 2 Problem zdrowotny

Wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia refundacji terapii inkalisiraniem na populację z bardzo dużym lub ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Populacja z ekstremalnym ryzykiem sercowo naczyniowym nie jest formalnie zdefiniowana w wytycznych ECS i PTK, niemniej funkcjonuje w wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce a także w tzw. IV Deklaracji Sopockiej (interdyscyplinarnym stanowisku grupy ekspertów wspartym przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego). Zgodnie z wytycznymi PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT ekstremalne ryzyko sercowo-naczyniowego określa występowanie przynajmniej jednego z czynników wymienionych poniżej:

- pacjent w prewencji pierwotnej z Pol-SCORE > 20%;
- stan po OZW i innym incydencie naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie;
- stan po OZW i występowanie choroby naczyń obwodowych lub choroby wielołożyskowej (miażdżycy wielopoziomowej – występowanie istotnych zmian miażdżycowych w co najmniej dwóch z trzech łożysk naczyniowych: naczynia wieńcowe, tętnice dogłowe i/lub naczynia odwodowe);
- stan po OZW i współistniejąca wielonaczyniowa choroba wieńcowa;
- stan po OZW oraz FH;
- stan po OZW u pacjenta z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lp(a) > 50 mg/dL lub hsCRP > 3 mg/L lub przewlekła choroba nerek [eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]).

Z kolei bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowego określa występowanie przynajmniej jednego z czynników wymienionych poniżej:

- udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych CVD;
- T2DM (cukrzyca typu 2) z uszkodzeniem narządowym (uszkodzenie narządowe jest definiowane jako występowanie mikroalbuminurii, retinopatii, neuropatii i/lub uszkodzenie mięśnia lewej komory serca) lub innymi dużymi czynnikami ryzyka (innymi oznacza co najmniej 2 lub więcej; duże czynniki ryzyka to: wiek ≥ 65. rż., nadciśnienie, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość);
- T1DM (cukrzyca typu 1) o wczesnym początku trwająca > 20 lat;
- przewlekła choroba nerek z eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- FH z CVD lub innym dużym czynnikiem ryzyka (duże czynniki ryzyka to: wiek ≥ 65. rż., nadciśnienie, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość);
- ryzyko ≥ 10% i ≤ 20% wg skali Pol-SCORE.

W oparciu o stanowisko ekspertów klinicznych [Stanowisko ekspertów] oraz projekt programu lekowego, zdefiniowano następujące populacje dla których wnioskowany jest dostęp do refundacji inkalisiranu (szczegóły opisano w rozdziale 2.9):

## Pacjenci z ekstremalnym ryzykiem

| Wskazanie                                                                                                                    | Akronim     | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| stan po ostrym zespole wieńcowym i innym incydencie sercowo-naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat                              | ACS+VE_2    | stan po ostrym zespole wieńcowym i innym incydencie naczyniowym (przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń definiowana jako przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy) w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do programu lekowego               |
| stan po ostrym zespole wieńcowym i występowanie objawowej choroby naczyń obwodowych lub występowanie choroby wielołożyskowej | ACS+PAD/PVD | stan po ostrym zespole wieńcowym i występowanie objawowej choroby naczyń obwodowych lub występowanie choroby wielołożyskowej (miażdżycy wielopoziomowej) rozumiane jako występowanie istotnych zmian miażdżycowych w co najmniej 2 z następujących łożysk naczyniowych - naczynia wieńcowe, tętnice dogłowe, tętnice mózgowe i/lub inne naczynia obwodowe |
| stan po ostrym zespole wieńcowym i współistniejąca wielonaczyniowa choroba wieńcowa                                          | ACS+MvCAD   | stan po ostrym zespole wieńcowym i wielonaczyniowa choroba wieńcowa, zdefiniowana jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach                                                                                                                                                                                               |
| stan po ostrym zespole wieńcowym oraz diagnoza rodzinnej hipercholesterolemii                                                | ACS+HeFH    | stan po ostrym zespole wieńcowym oraz pewna lub prawdopodobna diagnoza rodzinnej hipercholesterolemii (tj. $\geq 6$ punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network)                                                                                                                                                                                           |
| stan po ostrym zespole wieńcowym ze współistniejącą cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka               | ACS+DM(+)   | stan po ostrym zespole wieńcowym ze współistniejącą cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka: podwyższone Lp(a) $>50$ mg/dl (125 nmol/l) lub hsCRP $> 3$ mg/l lub eGFR $<60$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> .                                                                                                                                |

## Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem

| Wskazanie                                      | Akronim  | Definicja                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| stan po ostrym zespole wieńcowym               | ACS      | stan po ostrym zespole wieńcowym                                                                                                                                                                                  |
| choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych          | CAD      | choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych rozumiana jako: przebyta angioplastyka wieńcowa, przewlekły zespół wieńcowy z udokumentowaną w badaniach obrazowych obecnością blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych |
| choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe | PAD/CeVD | choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe, rozumiana jako:                                                                                                                                                   |



| Wskazanie                                          | Akronim   | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    |           | choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0.85 lub przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub choroba tętnic mózgowych, tj.: przebyty udar mózgu niedokrwienny oraz stan funkcjonalny pacjenta 0-3 w zmodyfikowanej skali Rankina lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłównych lub objawowa miażdżycza tętnic śródczaszkowych lub ich >70% zwężenie                                                                                                                                                                                                                                         |
| cukrzyca typu 2 oraz poważne uszkodzenie narządowe | DM(++)    | cukrzyca typu 2 oraz poważne uszkodzenie narządowe definiowane jako:<br>przewlekła choroba nerek definiowana jako:<br>eGFR <45 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> niezależnie od albuminurii lub<br>eGFR 45- 59 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> oraz albuminuria (UACR 30-300 mg/g; stadium A2) lub<br>albuminuria (UACR >300 mg/g; stadium A3) niezależnie od eGFRP<br>lub<br>obecność choroby mikronaczyniowej w przynajmniej trzech różnych miejscach, np. albuminuria (stadium A2) plus retinopatia, plus neuropatia lub 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe > 20% według kalkulatora SCORE2-Diabetes                                                                                                                                                              |
| przewlekła choroba nerek z ASCVD                   | ASCVD+CKD | przewlekła choroba nerek definiowana jako:<br>eGFR <45 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> niezależnie od albuminurii lub<br>eGFR 45- 59 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> oraz albuminuria (UACR 30-300 mg/g; stadium A2) lub<br>albuminuria (UACR >300 mg/g; stadium A3) niezależnie od eGFR<br>oraz współistniejąca rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego (zawał serca, przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń obwodowych definiowana jako przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy lub obecność blaszek miażdżycowych udokumentowana w badaniach obrazowych lub chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0.85) |

| Wskazanie                                                                                            | Akronim  | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| cukrzyca typu 2 oraz współistniejąca rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego | ASCVD+DM | cukrzyca typu 2 oraz współistniejąca rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego (przebyty zawał serca, przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udokumentowana w badaniach obrazowych obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, przebyty udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń obwodowych definiowana jako: przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy lub obecność blaszek miażdżycowych udokumentowana w badaniach obrazowych lub chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0.85) |

### Pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią (HeFH)

| Wskazanie                                                                         | Akronim | Definicja                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pewna lub prawdopodobna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii | HeFH    | pewna lub prawdopodobna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. $\geq 6$ punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network i stężenie cholesterolu LDL > 100 mg/dl pomimo stosowania diety |

## 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

### 2.1.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

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

## 2.1.2 Choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD)

Miażdżyca jest chorobą zapalną wynikającą z uszkodzenia ściany naczynia krwionośnego przez palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, dysglikemię, dyslipidemię oraz inne czynniki uszkodzające, które prowadzą do gromadzenia lipidów, makrofagów i limfocytów w obrębie błony wewnętrznej dużych tętnic. Powiększanie się blaszki miażdżycowej i pęknięcie lub jej uszkodzenie z powstającą na niej skrzepliną może upośledzić przepływ, prowadząc do klinicznej manifestacji ostrego lub przewlekłego niedokrwienia tkanek, włącznie ze zdarzeniami w obrębie tętnic wieńcowych, mózgowych lub obwodowych [Badimon2012].

Choroby związane z ASCVD obejmują następujące schorzenia:

- Choroba wieńcowa (CAD) to odkładanie się blaszki miażdżycowej w tętnicach serca;
- Choroba tętnic obwodowych (PAD) to najczęściej odkładanie się blaszki miażdżycowej w tętnicach nóg, ale może ona również odkładać się w ramionach lub miednicy;
- Choroba tętnic szyjnych to odkładanie się blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych. Zmniejsza to przepływ krwi do mózgu;
- Zwężenie tętnicy nerkowej to odkładanie się blaszki miażdżycowej w tętnicach doprowadzających krew do nerek;
- Choroba tętnic kręgowych to miażdżyca tętnic doprowadzających krew do tylnej części mózgu. Ten obszar mózgu kontroluje funkcje organizmu niezbędne do utrzymania przy życiu;
- Niedokrwienie tętnicy kręzkowej to odkładanie się blaszki miażdżycowej w tętnicach zaopatrujących jelita w krew [NHLBI, NIH].

### 2.1.2.1 Ostry zespół wieńcowy

Ostre zespoły wieńcowe są rodzajem choroby wieńcowej, czyli stanów niedokrwienia mięśnia sercowego związanych ze zmianami w tętnicach wieńcowych. Do ostrych zespołów wieńcowych dochodzi, kiedy wystąpi nagłe zaburzenie równowagi między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a dostarczeniem tlenu. Najczęściej przyczyną takiego stanu jest miażdżyca tętnic wieńcowych, a dokładniej zmniejszenie drożności tętnicy wieńcowej przez zakrzep, który powstaje na uszkodzonej blaszce miażdżycowej [MP 2020].

Do ostrych zespołów wieńcowych należy:

- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, ang. *ST-Elevation Myocardial Infarction*);
- ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, ang. *Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*) - zawał serca bez uniesienia odcinka ST;
- niestabilna dławica piersiowa (UA, ang. *Unstable Angina*) [MP 2020].

### 2.1.2.2 Choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych

Choroba wieńcowa, zwana też chorobą niedokrwienną serca (CAD, ang. *Coronary Artery Disease*) - to zespół chorobowy charakteryzujący się niedostatecznym ukrwieniem (i co za tym idzie niedostatecznym zaopatrzeniem w tlen) serca, spowodowanym znaczącym zwężeniem (a niekiedy - zamknięciem) światła tętnic wieńcowych, odżywiających mięsień serca. Obraz kliniczny choroby wieńcowej jest dość zróżnicowany [IKARD 2024].

W większości przypadków choroba wieńcowa ma podłoże miażdżycowe. U ludzi z miażdżycą w ścianie naczyń wieńcowych, podobnie jak w ścianach innych tętnic, tworzą się blaszki miażdżycowe, których obecność powoli prowadzi do zwężenia światła naczyń i upośledzenia dopływu krwi do serca. Najczęściej zdarza się stabilna postać choroby wieńcowej [IKARD 2024].

### 2.1.2.3 Choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe

Choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe to głównie choroba tętnic obwodowych (PAD, ang. *peripheral artery disease*) oraz choroba tętnic mózgowych (CeVD, ang. *Cerebrovascular Disease*).

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

Na podstawie lokalizacji wyróżnia się chorobę:

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

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

Choroba tętnic mózgowych (CeVD, ang. *Cerebrovascular Disease*) obejmuje szereg schorzeń, które wpływają na naczynia krwionośne mózgu i krążenie mózgowe.

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

- przemijający napad niedokrwienia mózgu (TIA, ang. *transient ischemic attack*)
- odwracalny udar niedokrwienny,
- udar dokonany.

Podział udarów mózgu ze względu na patomechanizm:

- udar niedokrwienny (około 80%),

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

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

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

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

## 2.1.3 Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

### 2.1.3.1 Cukrzyca typu 2

Cukrzyca typu 2 jest przewlekłą chorobą metaboliczną, w której organizm nie wykorzystuje skutecznie insuliny, co prowadzi do insulinooporności. W miarę postępu choroby może dojść do zmniejszenia wydzielania insuliny przez komórki beta trzustki. Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą formą cukrzycy, odpowiadającą za około 90% przypadków, i często jest związana z nadwagą, otyłością, brakiem aktywności fizycznej oraz czynnikami genetycznymi.[IDF] Cukrzyca typu 2 może prowadzić do poważnych uszkodzeń narządowych w wyniku przewlekłej hiperglikemii, która uszkadza naczynia krwionośne i nerwy. Te uszkodzenia są klasyfikowane jako powikłania mikroangiopatyczne (dotyczące małych naczyń) i makroangiopatyczne (dotyczące dużych naczyń). Powikłania makroangiopatyczne to m.in. choroba niedokrwienno serca, udar mózgu i choroba naczyń obwodowych.

### 2.1.3.2 Przewlekła choroba nerek

Przewlekła choroba nerek (PChN), zgodnie z definicją Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) z 2024 roku, to utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące nieprawidłowości w budowie lub funkcji nerek, które mają wpływ na zdrowie pacjenta. Kryteria rozpoznania PChN obejmują:

- Wskaźniki uszkodzenia nerek, które mogą obejmować:
  - Albuminurię: wydalanie albuminy z moczem  $\geq 30$  mg/dobę lub wskaźnik albumina/kreatynina  $\geq 30$  mg/g ( $\geq 3$  mg/mmol).
  - Nieprawidłowy osad moczu: obecność dysmorficznych erytrocytów, wałeczków erytrocytowych, leukocytowych, tłuszczowych czy komórek nabłonka.

- Zaburzenia elektrolitowe: wynikające z dysfunkcji cewek nerkowych, takie jak nerkowe kwasice cewkowe czy moczówka prosta nerkowa.
- Nieprawidłowości histopatologiczne: stwierdzone w biopsji nerki lub uzasadnione podejrzenia chorób, takich jak glomerulopatie czy choroby cewkowo-śródmiąższowe.
- Nieprawidłowości w badaniach obrazowych: takie jak wielotorbielowatość nerek, wodonercze czy bliznowacenie nerek.
- Stan po przeszczepieniu nerki: nawet przy eGFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Obniżoną wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR): <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nawet przy braku innych wskaźników uszkodzenia nerek.

Obecność któregokolwiek z powyższych kryteriów przez okres przekraczający 3 miesiące pozwala na rozpoznanie PChN. [KDIGO 2024]

## 2.2 Etiologia i patogeneza

### 2.2.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Hipercholesterolemia rodzinna jest najczęściej występującą chorobą monogenetyczną [Wierzbicki 2008]. Ze względu na autosomalny dominujący sposób dziedziczenia wyróżnia się dwie postaci choroby: heterozygotyczną (HeFH) i homozygotyczną (HoFH). Fenotyp FH wiąże się z mutacją jednego z trzech genów: genu receptora LDL (opisano w niej ok. 1600 różnych mutacji), genu apolipoproteiny B (Apo B) lub genu konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexyny typ 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin kexin 9*) [Innerarity 1987; Abifadel 2003; Abifadel 2009]. Mutacja genu receptora LDL dotyczy ok. 85-90% pacjentów z FH. Nieprawidłowa struktura receptorów LDL albo Apo B, która jest dla nich ligandem, zaburza wiązanie się lipoprotein zawierających Apo B z receptorami. Skutkuje to upośledzeniem katabolizmu lipoprotein o niskiej gęstości w wątrobie [Varret 2008; Chmara 2010]. W HeFH defekt dotyczy połowy receptorów LDL lub połowy cząsteczek Apo B. Trzecią niedawno wykrytą przyczyną FH jest obecność mutacji genu PCSK9, która łączy się ze zwiększoną aktywnością degradacyjną tego białka (*gain-of-function mutation*) w stosunku do receptorów LDL. Występuje ona stosunkowo rzadko, gdyż dotyczy mniej niż 5% badanych [Abifadel 2009; Huang 2009; Myśliwiec 2013].

### 2.2.2 Choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD)

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

- nieprawidłowe poziomy cholesterolu we krwi, tj. wysoki poziom cholesterolu LDL i niski poziom cholesterolu HDL;
- wysokie ciśnienie krwi, tj. utrzymujące się na poziomie 140/90 mmHg lub powyżej; w przypadku występowania cukrzycy lub przewlekłej choroby nerek, wysokie ciśnienie krwi określa się na 130/80 mmHg lub więcej;

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

Prewencję definiuje się jako skoordynowany zestaw działań, które się podejmuje zarówno na poziomie populacji, jak i poszczególnych jednostek w celu wyeliminowania lub zminimalizowania wpływu ASCVD i związanej z nimi niepełnosprawności. Pierwsze zdarzenie CV przeżywa coraz więcej osób i są one narażone na duże ryzyko wystąpienia kolejnych. Ponadto zwiększa się częstość występowania niektórych czynników ryzyka, w szczególności cukrzycy (DM) i otyłości. Znaczenie prewencji ASCVD pozostaje niekwestionowane i powinno się je realizować na poziomie populacji ogólnej poprzez promowanie zdrowego stylu życia oraz na poziomie indywidualnym poprzez przeciwdziałanie niezdrowemu stylowi życia oraz redukcję obciążenia czynnikami ryzyka CV, takimi jak zwiększone stężenie cholesterolu LDL lub podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (BP) [ESC/EAS 2019].

### **2.2.2.1 Choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych**

Choroba wieńcowa ma przede wszystkim podłoże miażdżycowe. U ludzi z miażdżycą w ścianie naczyń wieńcowych, podobnie jak w ścianach innych tętnic, tworzą się blaszki miażdżycowe, których obecność powoli prowadzi do zwężenia światła naczyń i upośledzenia dopływu krwi do mięśnia sercowego. Budowa blaszek miażdżycowych oraz ich skład może mieć istotny wpływ na przebieg i objawy choroby wieńcowej. U jednych - blaszki zawierają dużo elementów łącznotkankowych (włókien kolagenowych), które czynią je stabilnymi, tj. mało podatnymi na pęknięcie lub rozerwanie, u innych chorych - blaszki miażdżycowe są mało stabilne, "miękkie", podatne na rozerwanie, ponieważ zawierają znaczne ilości komórek wypełnionych cholesterolem, a także znaczne ilości cholesterolu pozakomórkowego, natomiast mało włókien kolagenowych, nadających blaszce właściwości sprężyste i chroniących je przed urazami [IKARD 2024].

Do niedokrwienia mięśnia sercowego dochodzi dopiero wówczas, gdy stopień zwężenia światła tętnicy wieńcowej osiąga tzw. wartość krytyczną, tj. przekraczającą 75%. Czasem jednak i ten stopień zwężenia nie jest wystarczający do wystąpienia bólu ani w czasie wysiłku fizycznego, ani tym bardziej w spoczynku, ponieważ jest rozwinięte tzw. krążenie oboczne, zaopatrujące w krew (i w tlen) obszary potencjalnie niedokrwione wskutek zwężenia głównego naczynia [IKARD 2024].

#### **2.2.2.2 Ostry zespół wieńcowy**

W przypadkach ostro rozwijającego się niedokrwienia mięśnia sercowego, w zwężeniu światła tętnic wieńcowych, oprócz blaszki miażdżycowej, mają także udział skurcz okrężnych mięśni gładkich tych tętnic oraz szybko formująca się, zwykle w miejscu pęknięcia blaszki, skrzeplina, złożona głównie z płytek krwi (trombocytów). Ta skrzeplina może całkowicie zamknąć zwężone światło naczynia wieńcowego i spowodować wystąpienie albo zawału (martwicy) serca albo - w wyniku ogromnej niestabilności elektrycznej w obszarze dramatycznie niedokrwionym - migotania komór, zaburzenia rytmu będącego główną przyczyną nagłej śmierci sercowej [IKARD 2024].

#### **2.2.2.3 Choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe**

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

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

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



- zwiększona lepkość krwi i stany nadmiernej krzepliwości;
- hiperhomocysteinemia;
- przewlekła niewydolność nerek [Norgren 2007].

Choroba tętnic mózgowych (CeVD) jest główną przyczyną udarów mózgu oraz przewlekłych zaburzeń krążenia mózgowego, takich jak otępienie naczyniowe. Etiologia CeVD obejmuje m.in. miażdżycę tętnic mózgowych tj. odkładanie blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych i wewnątrzczaszkowych, prowadzące do zwężenia lub niedrożności naczyń co może powodować zatorowość lub zakrzepicę, szczególnie w dużych tętnicach (np. tętnica szyjna wewnętrzna, środkowa mózgowa). Kluczową rolę w patogenezie tej choroby odgrywa uszkodzenie śródbłónka naczyniowego. Dysfunkcja śródbłónka prowadzi do przewlekłego zapalenia, odkładania lipidów i tworzenia blaszek miażdżycowych. Blaszkami miażdżycowymi lub skrzepinami mogą blokować przepływ krwi, powodując niedokrwienie mózgu. Zwężenie naczyń zmniejsza przepływ krwi, prowadząc do uszkodzenia tkanki mózgowej i rozwoju mikroangiopatii. W konsekwencji ograniczony dopływ krwi powoduje obumarcie neuronów w obszarach zaopatrywanych przez zajęte tętnice.

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

Najsilniejszym czynnikiem ryzyka udaru jest wiek. Kolejnymi niemodyfikowalnymi czynnikami są płeć i uwarunkowania etniczne. Dane statystyczne wykazały, że w populacji ogólnej udar mózgu dotyczy w nieco większym odsetku mężczyzn, niż kobiet. Stwierdzono częstsze występowanie tej choroby wśród rasy czarnej i Latynosów. Jako czynnik potencjalnie modyfikowalny można rozważać predyspozycje genetyczne. U osób, które przebyły udar mózgu ryzyko wystąpienia kolejnego incydentu jest znacznie wyższe, niż w populacji ogólnej [Strepikowska 2009].

Czynniki ryzyka udaru podlegające modyfikacji obejmują:

- nadciśnienie tętnicze - jest jednym z najczęstszych i najgroźniejszych czynników ryzyka chorób naczyniowych, w tym jest najważniejszym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, zarówno niedokrwiennego, jak i krwotocznego; związek między nadciśnieniem tętniczym a udarem jest niezależny i liniowy - im wyższe ciśnienie krwi, tym większe ryzyko udaru;
- inne choroby układu krążenia - zapadalność na udar mózgu jest większa wśród pacjentów ze stwierdzoną miażdżycą naczyń pozamózgowych (choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał serca, miażdżycę tętnic obwodowych);
- cukrzyca - jest uznawana za niezależny czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego i zwiększa to ryzyko dwukrotnie; ważny jest również fakt, że u pacjentów z cukrzycą stwierdza się zwiększone ryzyko czynników usposabiających do wystąpienia miażdżycy, takich jak nadciśnienie tętnicze, otyłość i dyslipidemia;
- dyslipidemie - badania potwierdziły zwiększone ryzyko udaru mózgu u pacjentów obu płci o 6-25% dla każdego 1 mmol/l podwyższonego cholesterolu całkowitego;

wykazano także tendencje do zwiększenia częstości udaru niedokrwinnego wraz z obniżeniem poziomu cholesterolu HDL oraz podwyższeniem stężenia triglicerydów;

- zaburzenia hematologiczne - należą do rzadszych przyczyn udarów mózgu, mogą natomiast nasilać inne częste czynniki ryzyka;
- zwężenie tętnic szyjnych - pacjenci ze zwężeniami tętnic domózgowych są bardziej zagrożeni udarem mózgu, przy czym ryzyko to zależy od stopnia zwężenia i demonstracji klinicznej stenozy; przy zwężeniach tętnicy szyjnej poniżej 50% oraz braku objawów klinicznych ryzyko udaru jest stosunkowo niskie (1-4%), natomiast relatywnie wysoka zapadalność na udar obserwowana jest przy dużych zwężeniach, zwłaszcza objawowych [Strepikowska 2009].

Choroba tętnic obwodowych (PAD) to przewlekłe schorzenie wynikające z postępującego zwężenia lub niedrożności tętnic obwodowych, najczęściej kończyn dolnych. Główną przyczyną PAD jest miażdżycy, która prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi i niedokrwienia tkanek. W zaawansowanym PAD przepływ krwi jest niewystarczający nawet w spoczynku, co prowadzi do owrzodzeń, martwicy i ryzyka amputacji. PAD

## **2.2.3 Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego**

### **2.2.3.1 Cukrzyca typu 2**

Głównym mechanizmem prowadzącym do cukrzycy typu 2 jest insulinooporność, czyli zmniejszona wrażliwość tkanek na działanie insuliny. Prowadzi to do upośledzonego wychwytu glukozy przez komórki mięśniowe i tłuszczowe oraz zwiększonej produkcji glukozy przez wątrobę. W odpowiedzi na insulinooporność, komórki beta trzustki początkowo zwiększają wydzielanie insuliny. Jednak z czasem dochodzi do ich dysfunkcji i zmniejszenia sekrecji insuliny, co nasila hiperglikemię. Istnieje silna predyspozycja genetyczna do rozwoju cukrzycy typu 2. Obecność choroby u członków rodziny zwiększa ryzyko jej wystąpienia. Nadwaga, otyłość (szczególnie brzuszna), brak aktywności fizycznej oraz niezdrowa dieta bogata w tłuszcze nasycone i cukry proste są istotnymi czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Nieprawidłowe wydzielanie hormonów jelitowych (inkretyn) oraz zwiększone wydzielanie glukagonu mogą przyczyniać się do zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Przewlekły stan zapalny oraz stres oksydacyjny odgrywają rolę w uszkodzeniu komórek beta trzustki i nasileniu insulinooporności. [Grzeszczak 2010]

### **2.2.3.2 Przewlekła choroba nerek**

Najczęstsze przyczyny przewlekłej choroby nerek to:

- cukrzycowa choroba nerek (nefropatia cukrzycowa);
- kłębuszkowe zapalenia nerek;
- uszkodzenie nerek w wyniku nadciśnienia tętniczego (nefropatia nadciśnieniowa) i miażdżycy;
- u dzieci: wrodzone lub nabyte wady układu moczowego powodujące niedomogę czynności nerek [MP 2015].

Do rzadszych przyczyn przewlekłej niewydolności nerek zaliczamy:

- śródmiąższowe choroby nerek (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek);
- kamicę i uszkodzenie nerek wywołane innymi przeszkodami w odpływie moczu;
- wielotorbielowate zwyrodnienie nerek [MP 2015].

Bez względu na przyczynę, z czasem dochodzi do zmniejszenia liczby prawidłowo pracujących nefronów oraz zwłóknienia nerek. Przewlekła choroba nerek zwykle ma charakter postępujący, co oznacza, że w sposób nieunikniony prowadzi do pogarszania się czynności nerek (zmniejszania GFR, albuminuria) [MP 2015].

## 2.3 Rozpoznawanie

Głównym parametrem zaburzeń lipidowych w oparciu o który podejmuje się decyzje o intensywności leczenia jest poziom LDL-C. LDL-C (ang. Low-Density Lipoprotein Cholesterol), czyli cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości, transportuje cholesterol z wątroby do komórek organizmu, gdzie jest wykorzystywany w procesach metabolicznych. Jednak nadmiar LDL-C w krwiobiegu może odkładać się w ścianach naczyń krwionośnych, prowadząc do tworzenia blaszek miażdżycowych i rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

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

W dziedzinie zwalczania hiperlipidemii i chorób układu sercowo-naczyniowego zachodzą dynamiczne zmiany, które znajdują odzwierciedlenie w zaleceniach i wytycznych klinicznych. Zalecane docelowe poziomy LDL-C są sukcesywnie obniżane. Przykładem mogą być wytyczne europejskie - zestawienie aktualnych wytycznych z 2019 roku oraz wcześniejszej wersji z 2016 roku przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 1. Zestawienie obecnych i wcześniejszych wytycznych ESC/EAS.**

| Kategoria ryzyka      | ESC/EAS 2016               | ESC/EAS 2019                                                                                      |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ekstremalnie wysokie* |                            | Dla osób z drugim incydem sercowo-naczyniowym w ciągu 2 lat od pierwszego < 40 mg/dl (< 1 mmol/l) |
| Bardzo wysokie        | < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)  | < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)                                                                         |
| Wysokie               | < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) | < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)                                                                         |
| Umiarkowane           | < 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l) | < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)                                                                        |
| Niskie                | < 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l) | < 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)                                                                        |

\* wytyczne ECS/EAS z 2019 nie definiują docelowych poziomów LDL-C dla pacjentów z ekstremalnie wysokim ryzykiem CVD a jedynie wyróżniają subpopulację, w której zasadne jest dalsze obniżanie LDL-C do poziomu <40 mg/dl

Jak widać na powyższym przykładzie, w nowszych wytycznych obniżono docelowe wartości LDL-cholesterolu dla grup bardzo wysokiego ryzyka, wysokiego ryzyka i umiarkowanego ryzyka, odpowiednio do <55 mg/dl, <70 mg/dl i <100 mg/dl. Wartości te zastąpiły stare progi docelowe, które w 2016 r. Europejczycy definiowali odpowiednio: <70 mg/dl, <100 mg/dl i <115 mg/dl. W nowszych wytycznych zdefiniowano grupę ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i choć ostatecznie nie zdecydowano się na wprowadzenie takiej klasyfikacji, to w wytycznych wyodrębniono taką grupę, pisząc, że dla osób z drugim

incydentem sercowo-naczyniowym w ciągu 2 lat od pierwszego należy rozważyć docelową wartość LDL-cholesterolu <40 mg/dl. Za pierwszy lub drugi incydent można uznać zawał serca lub udar mózgu lub potrzebę rewaskularyzacji naczyniowej [Filipiak 2019].

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

**Wytyczne ESC/EAS z 2019 roku** wyróżniają pięć docelowych poziomów stężenia LDL-C w zależności od stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego. Poszczególne poziomy zobrazowano w poniższej tabeli.

**Tab. 2. Docelowe poziomy LDL-C zgodnie z wytycznymi ESC/EAS z 2019 r.**

| Ryzyko                                                                                                                                                                                    | Docelowe stężenie lipidów      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Bardzo duże ryzyko</b>                                                                                                                                                                 |                                |
| W prewencji wtórnej zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej                                                                                | LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl)  |
| W prewencji pierwotnej wśród pacjentów bez FHc, zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej                                                    |                                |
| W prewencji pierwotnej u pacjentów z FH należy rozważyć zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej                                                       |                                |
| U pacjentów z ASCVD, u których w okresie 2 lat wystąpiło drugie zdarzenie naczyniowe (niekoniecznie tego samego typu co pierwsze) mimo leczenia statynami w maksymalnej tolerowanej dawce | LDL-C <1,0 mmol/l (<40 mg/dl)  |
| <b>Duże ryzyko</b>                                                                                                                                                                        |                                |
| Zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej                                                                                                    | LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl)  |
| <b>Umiarkowane ryzyko</b>                                                                                                                                                                 | LDL-C <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) |
| <b>Małe ryzyko</b>                                                                                                                                                                        | LDL-C <3,0 mmol/l (<116 mg/dl) |

W dokumencie rekomendacji dotyczącej leczenia dyslipidemii w Polsce – IV Deklaracja Sopocka Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku zaproponowali cel LDL-C poniżej 70 mg/dl (<1,8 mmol/l) dla grupy pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem, wskazali cel poniżej 55 mg/dl (<1,4 mmol/l) dla chorych charakteryzujących się bardzo wysokim ryzykiem, a cel <35 mg/dl (<0,9 mmol/l) dla wybranej grupy osób obciążonych ekstremalnym ryzykiem.

Wytyczne PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT dotyczące diagnostyki laboratoryjnej oraz leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej z 2021 roku wyróżniają pożądane i alarmowe wartości stężenia LDL-C w osoczu/surowicy, które zobrazowano w poniższej tabeli [PTL 2021].

**Tab. 3. Pożądane i alarmowe wartości stężenia LDL-C w osoczu/surowicy wg PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT z 2021 r.**

|                                                  | LDL-C [mg/dl] | LDL-C [mmol/l] |
|--------------------------------------------------|---------------|----------------|
| <b>Wartości pożądane na czczo i nie na czczo</b> |               |                |
| ekstremalne ryzyko sercowo-naczyniowe            | <40           | <1,0           |
| bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe            | < 55          | <1,4           |
| duże ryzyko sercowo-naczyniowe                   | < 70          | <1,8           |

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

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

**Tab. 4. Zestawienie wartości docelowych poziomów LDL-C w wytycznych.**

| Kategoria ryzyka   | Docelowe poziomy LDL-C (mg/dl) |          |                                  |
|--------------------|--------------------------------|----------|----------------------------------|
|                    | ESC/EAS z 2019                 | PTK 2021 | PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 |
| Ekstremalne ryzyko | <40                            | <35      | <40                              |
| Bardzo duże ryzyko | <55                            | <55      | <55                              |
| Duże ryzyko        | <70                            | <70      | <70                              |
| Umiarkowane ryzyko | <100                           | <100     | <100                             |
| Małe ryzyko        | <115                           | <115     | <115                             |

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

### 2.3.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Obecnie nie ma złotego standardu w diagnostyce klinicznej HeFH, ale opracowano szereg algorytmów, które zależą od czynników, takich jak poziom LDL-C, mutacje DNA (jeśli są znane), obecność kępek żółtych, przedwczesnej obwódki rogówki i kępek żółtych u probanda, wywiad rodzinny w kierunku przedwcześnie występujących chorób sercowo-naczyniowych i wywiad rodzinny w kierunku podwyższonego poziomu cholesterolu LDL-C. Jak dużym i ważnym problemem jest rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej świadczyć może fakt, że Stanowisko Rady Przejrzystości uznało za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Badania przesiewowe w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej realizowane jako element badania bilansowego wykonywanego na etapie rocznego

obowiązkowego przygotowania przedszkolnego” jako świadczenia gwarantowanego. Oceniane świadczenie, obejmuje następujące badania: (1) cholesterol całkowity, (2) cholesterol HDL, (3) cholesterol LDL, (4) triglicerydy, (5) cholesterol nie-HDL (wartość wyliczana). Powyżej wskazane diagnostyczne badania hematologiczne aktualnie finansowane są ze środków publicznych w ramach POZ, przy czym nie stanowią badań przesiewowych, jako element bilansu zdrowia. Wprowadzenie świadczenia do bilansu zdrowia na etapie „Rocznego obowiązkowego przygotowania przedszkolnego” dla dzieci w wieku 5 do 7 lat, ma na celu przede wszystkim poprawę dostępności do diagnostyki hipercholesterolemii rodzinnej, zwiększenie liczby zdiagnozowanych pacjentów oraz podniesienie świadomości o chorobie [SRP 122/2024].

Najczęściej stosowanymi kryteriami diagnostycznymi są:

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

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

**Tab. 5. Kryteria diagnostyczne rozpoznania klinicznego HeFH Dutch Lipid Clinic Network.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Wywiad rodzinny:</b><br>a. krewny I stopnia z rozpoznaną przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową<br>b. krewny I stopnia z LDL-C >95 percentyla<br><b>i/lub</b><br>c. krewny I stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkami rogówkowym<br>d. dziecko <18. r.ż. z LDL-C >95 percentyla | 2 pkt<br><br><br><br><br>1 pkt   |
| <b>Wywiad:</b><br>a. pacjent z przedwczesną (mężczyźni <55. r.ż., kobiety <60. r.ż.) CAD<br>b. pacjent z przedwczesną (mężczyźni <55. r.ż., kobiety <60. r.ż.) chorobą naczyń mózgowych/obwodowych                                                                                         | 2 pkt<br>1 pkt                   |
| <b>Badanie przedmiotowe:</b><br>a. żółtaki ścięgien<br>b. obwódka rogówki <45. r.ż.                                                                                                                                                                                                        | 6 pkt<br>4 pkt                   |
| <b>Badania laboratoryjne:</b><br>a. >8,5 mmol/l<br>b. 6,5-8,4 mmol/l<br>c. 5,0-6,4 mmol/l<br>d. 4,0-4,9 mmol/l                                                                                                                                                                             | 8 pkt<br>5 pkt<br>3 pkt<br>1 pkt |
| <b>Analiza DNA:</b><br>1. obecna funkcjonalna mutacja genu LDL receptora                                                                                                                                                                                                                   | 8 pkt                            |
| <b>FH</b><br>pewna<br>prawdopodobna<br>możliwa                                                                                                                                                                                                                                             | >8 pkt<br>6-8 pkt<br>3-5 pkt     |

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

**Tab. 6. Kryteria diagnostyczne rozpoznania klinicznego HeFH MEDPED-WHO.**

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

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

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

**Tab. 7. Kryteria diagnostyczne hipercholesterolemii rodzinnej Simon Broome register.**

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

## 2.3.2 Choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD)

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

- bóle z niedotlenienia, niewydolność ważnych narządów (mózg, nerki, serce), bólowe ograniczenie dystansu chodzenia i inne objawy,
- badania lekarskie, którymi można wykryć osłabienie tętna, np. na grzbiecie stopy, usłyszeć szmery przy przepływie krwi w większych tętnicach, wyczuć stwardnienie tętnic obwodowych,
- niektóre badania uzupełniające, np., EKG, pomiar szybkości fali tętna, RTG uwidaczniający obecność uwapnionej blaszki miażdżycowej w aorcie,
- badania biochemiczne krwi,
- pewne metody uwidaczniające zmiany w tętnicach lub tętniczkach, np. okulistyczne badanie dna oka, radiologiczne badanie tętnic z donaczyniowym podaniem środka kontrastowego (angiografia), precyzyjne badanie ultrasonograficzne ściany tętnic i przepływu krwi, badanie pozwalające na oglądanie wnętrza niektórych tętnic (angioskopia) [Mrozowski 2002].

### 2.3.2.1 Ostry zespół wieńcowy

Rozpoznanie ustala się na podstawie [Szczeklik 2023]:

- Objawów podmiotowych, zwykle bólu w klatce piersiowej;
- EKG spoczynkowego 12-odprowadzeniowego - kluczowe badanie przy podejrzeniu OZW:
  - Jeśli lekarz rozpoznaje uniesienie odcinka ST, zwykle kieruje chorego od razu na zabieg koronarografii i angioplastyki balonowej, ponieważ najprawdopodobniej tętnica odpowiadająca za zawał serca całkowicie się zamknęła. Mówi się wówczas o tzw. zawale serca z uniesieniem odcinka ST (*ST elevation myocardial infarction* - STEMI).
  - Jeśli odcinek ST jest prawidłowy lub obniżony, lekarz zwykle zleca dodatkowe badania w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania i określenia sposobu dalszego postępowania. Zwykle ma na to więcej czasu niż w przypadku STEMI, ponieważ brak uniesienia odcinka ST w EKG najczęściej świadczy o tym, że naczynie wieńcowe nie jest zamknięte, ale ciasno zwężone, co oznacza, że do niedokrwionego obszaru mięśnia sercowego dociera pewna ilość krwi;
- Badań biochemicznych:
  - Bardzo wczesnym markerem zawału jest obecność we krwi troponiny, białka mięśnia sercowego. Sercowa troponina I (cTnI) oraz troponina T (cTnT) są elementami składowymi aparatu kurczliwego komórek mięśnia sercowego



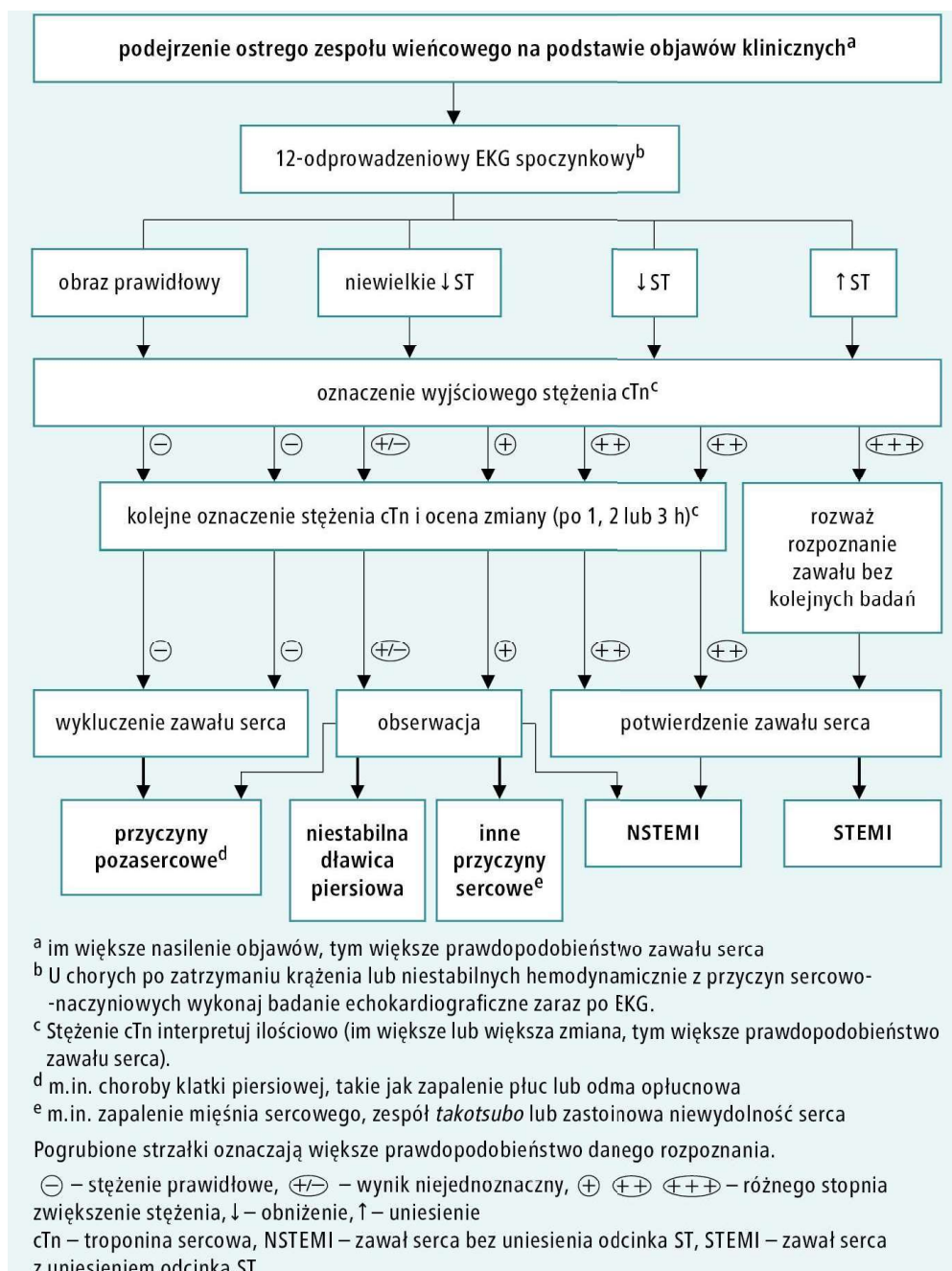
i ulegają ekspresji niemal wyłącznie w sercu. Wzrost stężenia tropiny wskazuje na bardzo wczesną fazę zawału serca [IKARD 2024]. Uszkodzenie mięśnia sercowego definiuje się jako wzrost stężenia cTn we krwi powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych (URL) wyznaczonej na poziomie 99. centyla w zdrowej populacji [Thygesen 2018];

- Aktywność niektórych enzymów we krwi wzrasta w wyniku przedostania się ich z uszkodzonego mięśnia sercowego do krwiobiegu. Ocenia się więc aktywność kinazy fosfokreatynowej (CPK) i jej izoenzymu sercowego (CKMB), aminotransferaz, szczególnie asparaginowej oraz dehydrogenazy kwasu mlekowego, aldolazy i gammaglutamylotranspeptydazy. Aktywność tych enzymów zmienia się w czasie: na początku trwania zawału jest bardzo wysoka, potem wyraźnie spada [IKARD 2024].

Pod koniec zawału, szczególnie po dwóch-trzech tygodniach wykonuje się próbę wysiłkową, badanie EKG metodą Holtera, badanie echokardiograficzne. W ciągu kilku miesięcy od zawału konieczna jest koronarografia w celu przyjęcia właściwej dalszej strategii leczenia [IKARD 2024].

Na Rys. 1 podsumowano ogólne zasady rozpoznawania ostrych zespołów wieńcowych.

Rys. 1. Ogólne zasady rozpoznawania ostrych zespołów wieńcowych (na podstawie wytycznych ESC 2020, zmodyfikowane) [Szczeklik 2023].



### 2.3.2.2 Choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych

Rozpoznanie choroby wieńcowej oparte jest w dużej mierze na wywiadach. Oprócz dobrze zebranych wywiadów (80-90% powodzenia w diagnostyce) do oceny zaawansowania choroby oraz przyjęcia właściwej strategii leczenia potrzebne są dodatkowe badania, które obejmują [IKARD 2024]:

- badania nieinwazyjne:

- spoczynkowe badanie EKG, najbardziej dostępne dla przeciętnego chorego, w przypadku stabilnej choroby niedokrwiennej serca charakteryzuje się jednak małą czułością i małą specyficznością;
- 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera - za pomocą tej metody u aż 70% chorych wykrywa się charakterystyczne dla niedokrwienia zmiany w EKG, które występują bez żadnych objawów klinicznych;
- próba wysiłkowa, która polega na wykonywaniu badania elektrokardiograficznego w czasie wysiłku fizycznego dozowanego w sposób kontrolowany; próbę tę wykonuje się na cykloergometrze lub ruchomej bieżni;
- badanie echokardiograficzne przeprowadzane w czasie dożylnego podawania leku, który przyspiesza czynność serca i zwiększa jego kurczliwość;
- badania izotopowe serca, np. izotopowa wentrykulografia, szczególnie zaś tomografia komputerowa oparta na analizie emisji pojedynczego fotonu (SPECT) z użyciem izotopu talu ( $^{201}\text{Tl}$ ), za pomocą której można uwidoczniać obszary niedokrwienia serca, szczególnie w czasie próby wysiłkowej lub w czasie stymulacji farmakologicznej oraz po ich zakończeniu;
- tomografia z zastosowaniem emisji pozytonowej (PET);
- badania inwazyjne:
  - angiografia wieńcowa, czyli koronarografia, która polega na rentgenowskim uwidocznieniu naczyń wieńcowych po podaniu do nich kontrastu. Za pomocą koronarografii można uwidoczniać charakterystyczne dla choroby wieńcowej zwężenia tętnic; to badanie jest konieczne do ustalenia strategii postępowania terapeutycznego [IKARD 2024].

Choroba wielonaczyniowa jest rozpoznawana, kiedy potwierdzi się zwężenie  $>50\%$  w dwóch głównych niasierdziowych tętnicach wieńcowych [ESC/EAS 2019].

### 2.3.2.3 Choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe

Spośród wszystkich nieinwazyjnych metod rozpoznawania PAD technikami, które dostarczają fizjologicznych informacji na temat ukrwienia kończyny, są ABI (wskaźnik kostkowo-ramienny ang. *Ankle brachial index*) segmentalne pomiary ciśnienia tętniczego oraz analiza kształtu fali tętna. Posługując się ręczną ultrasonograficzną głowicą dopplerowską, pracującą w trybie fali ciągłej, oblicza się stosunek najwyższego ciśnienia skurczowego zmierzonego w tętnicy piszczelowej tylnej lub grzbietowej stopy (w każdej kończynie dolnej) do wyższego z ciśnień w tętnicy ramiennej zmierzonych w obu kończynach górnych [Olin 2010].

Badania obrazowe (ultrasonografia podwójna, angiografia metodą tomografii komputerowej, angiografia metodą rezonansu magnetycznego i inwazyjna arteriografia) mogą dostarczyć dodatkowych informacji anatomicznych, jeżeli planuje się rewaskularyzację [Olin 2010].

**Tab. 8. Interpretacja wskaźnika kostkowo-ramiennego.**

| Wskaźnik kostka-ramię | Rozpoznanie                                                                                 |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≤ 0,90                | Choroba tętnic obwodowych                                                                   |
| 0,91-0,99             | Wartości graniczne                                                                          |
| 1,00-1,40             | Wartości prawidłowe                                                                         |
| > 1,40                | Obawa o możliwość występowania niepoddających się uciskowi tętnic, towarzyszących cukrzycy. |

*Źródło: Fowkes 2008, Moyer 2013*

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

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

Kliniczne objawy udaru mózgu:

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

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

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

## **2.3.3 Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego**

### **2.3.3.1 Cukrzyca typu 2**

Rozpoznanie cukrzycy typu 2 opiera się na wynikach badań laboratoryjnych oraz obecności objawów klinicznych. Kryteria diagnostyczne cukrzycy:

- Objawy hiperglikemii + glikemia przygodna  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L):
  - Objawy: polidypsja (zwiększone pragnienie), poliuria (częste oddawanie moczu), polifagia (zwiększony apetyt), utrata masy ciała, zmęczenie.
  - Glikemia przygodna: pomiar poziomu glukozy wykonany o dowolnej porze dnia, niezależnie od ostatniego posiłku.
- Glikemia na czczo  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L):
  - Pomiar po co najmniej 8 godzinach bez przyjmowania kalorii.
  - Należy potwierdzić wyniki w kolejnych pomiarach.
- Test doustnego obciążenia glukozą (OGTT):
  - 2-godzinna glikemia  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L):
  - Po wypiciu 75 g glukozy rozpuszczonej w 250-300 ml wody, pomiar wykonuje się w 0., 60. i 120. minucie.
- HbA1c (hemoglobina glikowana)  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol):
  - Kryterium to jest uznawane przez PTD, pod warunkiem, że badanie jest wykonane za pomocą certyfikowanej metody.
  - HbA1c nie jest zalecane jako jedyny test diagnostyczny. [MP 2022]

Rozpoznanie cukrzycy typu 2 wymaga wykluczenia innych typów cukrzycy, w tym przede wszystkim cukrzycy typu 1.

### 2.3.3.2 Przewlekła choroba nerek

Rozpoznanie PChN opiera się na dwóch głównych kryteriach: wskaźnikach uszkodzenia nerek oraz obniżeniu wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR). PChN rozpoznaje się, jeśli spełnione jest co najmniej jedno z poniższych kryteriów przez  $\geq 3$  miesiące:

#### 1. Wskaźniki uszkodzenia nerek:

- Albuminuria (ACR  $\geq 30$  mg/g [ $\geq 3$  mg/mmol])
- Nieprawidłowości w osadzie moczu
- Utrzymujący się krwiomocz
- Zaburzenia elektrolitowe i inne związane z chorobami cewkowymi
- Nieprawidłowości wykryte w badaniach histologicznych
- Nieprawidłowości strukturalne wykryte w badaniach obrazowych
- Historia przeszczepienia nerki

#### 2. Obniżony wskaźnik GFR:

- GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. [KDIGO 2024]

## 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### 2.4.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Choroba może być bezobjawowa przez długi czas, aż do wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Charakterystyczne cechy HeFH to:

- Znacznie podwyższony poziom LDL-C: Zwykle  $\geq 190$  mg/dL u dorosłych i  $\geq 160$  mg/dL u dzieci.
- Zmiany skórne:
  - Kępki żółte (xanthomata): odkładanie cholesterolu w ścięgnach, szczególnie w ścięgnie Achillesa i w dłoniach.
  - Żółtaki powiekowe (xanthelasma): żółtawe złogi w okolicy powiek.
  - Rąbek starczy rogówki (arcus cornealis): widoczny szary lub biały pierścień wokół rogówki, często przed 45. rokiem życia.
- Przedwczesne objawy miażdżycy.

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. 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. [MP 2023]

### 2.4.2 Choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD)

#### 2.4.2.1 Ostry zespół wieńcowy

Obraz kliniczny

W Tab. 9 omówiono obraz kliniczny w przypadku OZW.

Tab. 9. Obraz kliniczny w przypadku OZW [Szczeklik 2023].

| Rodzaj                                          | Cechy charakterystyczne                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>UA/NSTEMI</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Objawy podmiotowe                               | Ból w klatce piersiowej lub równoważnik dławicy piersiowej. Inaczej niż w PZW, ból nie ustępuje w ciągu 5 min po ustaniu działania wywołujących go czynników lub przyjęciu azotanu, lecz trwa dłużej i może się pojawić również w spoczynku. Może też występować kołatanie serca. |
| Klasyfikacja dolegliwości bólowych w UA/NSTEMI: | <ul style="list-style-type: none"><li>• dławica spoczynkowa - ból wieńcowy występujący w spoczynku, trwający &gt;20 min;</li></ul>                                                                                                                                                |

| Rodzaj                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Cechy charakterystyczne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>dławica nowo powstała - ból wieńcowy, który wystąpił po raz pierwszy w ciągu ostatnich 3 mies.;</li> <li>dławica narastająca - ból wieńcowy odczuwany dotychczas przez chorego występuje coraz częściej i przy mniejszym wysiłku fizycznym, trwa dłużej.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>STEMI</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| STEMI występuje najczęściej między godziną 6.00 rano a 12.00 w południe. Część chorych umiera przed dotarciem do szpitala, głównie z powodu migotania komór. W ~10% przypadków przebieg jest skąpoobjawowy, a rozpoznanie ustala się dopiero po upływie kilku dni lub tygodni, a nawet miesięcy na podstawie EKG i badań obrazowych. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Objawy podmiotowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>ból w klatce piersiowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>zwykle bardzo silny, piekący, dławiący, gniotący lub ściskający (w 10% przypadków ostry, kłujący, przypominający ból opłucnowy);</li> <li>odczuwany na większym obszarze;</li> <li>trwa &gt;20 min i stopniowo narasta;</li> <li>nie ustępuje po przyjęciu azotanu;</li> <li>ból może być zlokalizowany w nadbrzuszu środkowym lub w prawym górnym kwadrancie brzucha, z towarzyszącymi nudnościami, a nawet wymiotami (najczęściej w zawale ściany dolnej);</li> <li>u starszych lub chorych na cukrzycę ból może być mniej charakterystyczny albo nie występuje wcale;</li> </ul> </li> <li>duszność - najczęściej u osób w podeszłym wieku lub z rozległym zawałem serca powodującym ostrą niewydolność lewej komory; niekiedy towarzyszy jej kaszel z odkrztuszaniem;</li> <li>osłabienie, zawroty głowy, stan przedomdleniowy lub omdlenie;</li> <li>kołatanie serca;</li> <li>niepokój lub lęk, strach przed zbliżającą się śmiercią - zwłaszcza u chorych z silnym bólem w klatce piersiowej.</li> </ul> |
| Objawy przedmiotowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>stan podgorączkowy (rzadziej gorączka) - u większości chorych w ciągu pierwszych 24-48 h, zwykle w rozległym zawałe serca;</li> <li>bladość skóry, poty - zwykle przy silnym bólu; sinica obwodowa - w rozwijającym się wstrząsie kardiogennym;</li> <li>tachykardia (najczęściej &gt;100/min; zwolnienie po ustąpieniu bólu); niemiaryowość (najczęściej wywołana dodatkowymi pobudzeniami komorowymi); bradykardia (u 10% chorych; częściej w zawale ściany dolnej);</li> <li>zmiany osłuchowe w sercu - cwał sercowy;</li> <li>rzęzenia nad płucami w niewydolności lewej komory;</li> <li>objawy niewydolności prawokomorowej - hipotensja, poszerzone żyły szyjne - w zawale prawej komory (może towarzyszyć zawałowi ściany dolnej).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

CCS - przewlekły zespół wieńcowy; NSTEMI - zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST-elevation myocardial infarction*); PZW - przewlekły zespół wieńcowy; STEMI - zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. *ST-elevation myocardial infarction*); UA - dławica piersiowa.

### Przebieg naturalny

Zawał serca definiuje się patologicznie jako śmierć komórek mięśnia sercowego z powodu długotrwałego niedokrwienia. Pierwszymi zmianami ultrastrukturalnymi, które obserwuje się

już po 10-15 minutach od początku niedokrwienia, są: zmniejszenie się zasobów glikogenu w komórkach, rozkurcz miofibryl i uszkodzenie sarkolemy. Nieprawidłowości w mitochondriach obserwuje się w mikroskopii elektronowej już po 10 minutach od zamknięcia tętnicy wieńcowej i mają one postępujący charakter. Mogą upłynąć godziny, zanim zaistnieje możliwość wykrycia martwicy miocytów w badaniu pośmiertnym u ludzi. W warunkach eksperymentalnych martwica postępuje w ciągu kilku kilkunastu godzin od warstwy podwsięrdziowej do warstwy podnasięrdziowej. Ten przebieg czasowy może być wydłużony poprzez zwiększenie dopływu krwi przez naczynia krążenia obocznego, zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen oraz cykle przemijającej okluzji/reperfuzji, które mogą hartować serce. Niezwłoczne zastosowanie leczenia reperfuzyjnego, jeżeli jest ono właściwe, zmniejsza niedokrwienne uszkodzenie mięśnia sercowego [Thygesen 2018].

### **Powikłania**

Zawał serca, nawet skutecznie leczony reperfuzyjnie, może się wiązać z występowaniem różnorodnych powikłań prowadzących do pogorszenia stanu pacjenta oraz rokowania długoterminowego. Do najważniejszych powikłań zawału serca należą [Śpiewak 2011, Szczeklik 2023]:

- ostra niewydolność serca;
- nawrót niedokrwienia lub ponowny zawał;
- powikłania mechaniczne:
  - pęknięcie mięśnia brodawkowatego;
  - pęknięcie wolnej ściany serca;
  - pęknięcie przegrody międzykomorowej;
- zaburzenia rytmu i przewodzenia;
- tętniak serca;
- udar mózgu.

### **Rokowanie**

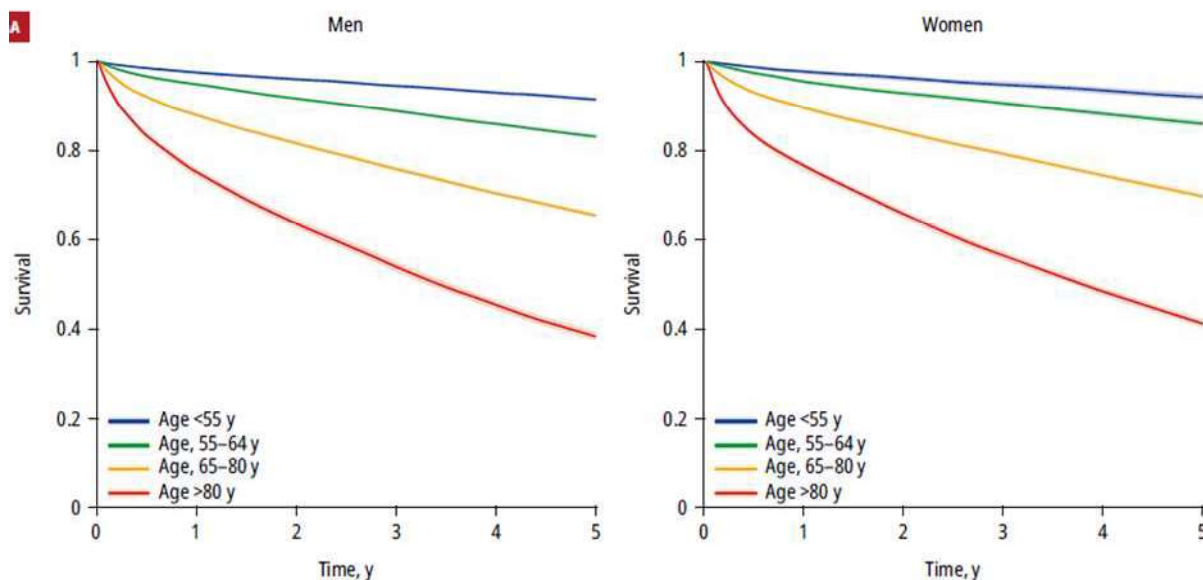
Dzięki częstemu stosowaniu leczenia reperfuzyjnego oraz nowoczesnej farmakoterapii uzyskano poprawę rokowania w okresie szpitalnym. Nadal jednak ryzyko zgonu lub zawału w okresie poszpitalnym pozostaje istotne. Do oceny tego ryzyka przy wypisie ze szpitala służy skala GRACE 2.0 [Szczeklik 2023], która umożliwia oszacowanie ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego oraz ryzyka zgonu w ciągu 6 następnych miesięcy.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Gierlotka 2015 (dane z bazy AMI-PL, w której uwzględniono pacjentów z Polski z zawałem w latach 2009-2012), całkowita śmiertelność po 1 roku od przyjęcia z powodu MI wyniosła 19,4% (w tym śmiertelność wewnątrzszpitalna 10,5% i śmiertelność po wypisaniu 8,9%). Dane z dłuższego okresu obserwacji (dane 5-letnie, pacjenci z tej samej bazy), pokazują, że 5-letnie przeżycie pacjentów wynosi od 92,1% w przypadku kobiet w wieku poniżej 55 lat do 38,3% w przypadku mężczyzn w wieku powyżej 80 lat. W badaniu Wojtyński 2020, wykazano, że ryzyko zgonu wzrastało wraz z wiekiem, było wyższe u mężczyzn, u chorych leczonych nieinwazyjnie,



u chorych hospitalizowanych z powodu NSTEMI i wypisanych z niekardiologicznego oddziału. W 63% przypadków pacjenci byli hospitalizowani ponownie z powodów sercowo-naczyniowych, u 17,9% wystąpiła niewydolność serca, a u 12,8% ponowny zawał serca [Wojtyniak 2020].

**Rys. 2. Krzywa Kaplana-Meiera, 5-letnie przeżycie pacjentów po zawale serca [Wojtyniak 2020].**



#### 2.4.2.1 Choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych

Choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych (CAD) jest przewlekłym schorzeniem wynikającym z odkładania blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi w naczyniach serca, co powoduje niedokrwienie mięśnia sercowego. Nieleczona prowadzi do występowania OZW (patrz rozdział poprzedni). Głównym objawem jest ból w klatce piersiowej, wywołany wysiłkiem fizycznym lub stresem, ustępujący w spoczynku lub po podaniu azotanów. Do innych objawów należą: duszność, zwłaszcza przy wysiłku, zawroty głowy, omdlenia, zmęczenie, nudności, ból w nadbrzuszu.

Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (Canadian Cardiovascular Society) wprowadziło czterostopniową klasyfikację zaawansowania choroby wieńcowej opartą na związkach bólów wieńcowych z wykonywanym wysiłkiem fizycznym. Ta klasyfikacja jest dzisiaj światowym standardem.

##### Klasyfikacja CCS

- I - bóle dławicowe jedynie podczas ciężkich wysiłków,
- II - bóle dławicowe są niewielkie podczas zwykłych czynności. Bóle pojawiają się podczas np. szybkiego wchodzenia po schodach, na drugie piętro i wyżej,
- III - znaczne dolegliwości wieńcowe, np. podczas wolnego wchodzenia na pierwsze piętro
- IV - bóle dławicowe podczas niewielkich wysiłków i bóle spoczynkowe.

U części chorych zdarzają się tzw. "nieme", bezobjawowe niedokrwienia, wykrywane jedynie w badaniu EKG.

W miarę narastanie blaszek miażdżycowych w ścianach tętnic wieńcowych, rośnie ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (OZW). Do ostrych powikłań należy zatem zawał mięśnia sercowego, nagła śmierć sercowa oraz wstrząs kardiogenne (znaczna dysfunkcja skurczowa serca).

Do czynników wpływających na rokowanie należy:

- rozległość i lokalizacja zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych.
- frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF).
- obecność i kontrola czynników ryzyka (np. cukrzycy, nadciśnienia, hipercholesterolemii).
- szybkość wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Stosunkowo dobre rokowanie w przypadku stabilnej choroby w przypadku właściwego leczenia farmakologicznego i zmiana stylu życia ulega znacznemu pogorszeniu w przypadku wystąpienia OZW i powikłań z nimi związanych, w tym szczególnie niewydolność serca po przeżytym zawale.[IKARD]

#### 2.4.2.1 Choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe

Choroba tętnic obwodowych (PAD) jest schorzeniem manifestującym się klinicznie chromaniem wysiłkowym i/lub spoczynkowym kończyn dolnych, zanikiem mięśni wtórnym do niedokrwienia, a w bardzo zaawansowanych stadiach również powstawaniem owrzodzeń i martwicą skóry. W skrajnych przypadkach rozwój choroby prowadzi do konieczności amputacji kończyn. Wg danych NFZ (<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/informacje-o-amputacjach>) w 2023 roku wykonano 16 399 zabiegów amputacji (o blisko 13% więcej niż 2019 roku), z czego większość u pacjentów z współistniejącymi chorobami tętnic, tętniczek i naczyń włosowatych (ICD10: I70-I79) - 7 767 przypadków lub cukrzycą - 3 568 przypadków. Główną przyczyną umieralności chorych z PAD nie jest jednak niedokrwienie kończyny, ale zawał serca oraz udar mózgu, których ryzyko jest 2-4-krotnie większe niż wśród chorych bez PAD. Wskaźnikiem zarówno stopnia zaawansowania PAD, jak i rokowniczym przeżywalności chorych jest wskaźnik proporcji ciśnień skurczowych mierzonych nad kostką podudzia oraz na ramieniu, tzw. wskaźnik kostkowo-ramieniowy (ABI, ang. *ankle brachial index*). Prawidłowa wartość ABI wynosi 0,9-1,2. Przyjmuje się, że wartości ABI <0,9 są odpowiednikiem obecności zwężeń ≥50% w zakresie tętnic kończyn dolnych. O niewielkim oraz umiarkowanym niedokrwieniu kończyny dolnej świadczą wartości ABI wynoszące odpowiednio 0,7-0,89 oraz 0,41-0,69. Wartości ABI ≤0,4 wskazują na poważne niedokrwienie kończyny dolnej, a 10-letnie przeżycie tych chorych nie przekracza 30%, co jest spowodowane przede wszystkim incydentami wieńcowymi i udarowymi [Kabłak-Ziembicka 2009].

U pacjentów z chorobą tętnic mózgowych (CvAD) oprócz ryzyka incydentów naczyniowo-mózgowych (udar, TIA) istnieje również ryzyko zawału serca i zgonu z przyczyn sercowych. W przeglądzie systematycznym 17 badań z udziałem 11 391 pacjentów z bezobjawowym

zwężeniem tętnicy szyjnej o >50% stwierdzono, że 63% późnych zgonów wiązało się z incydentami sercowymi, a średnia śmiertelność z przyczyn sercowych wyniosła 2,9%/rok. W wielu badaniach wykazano zwiększone ryzyko zgonu oraz śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu) u pacjentów z objawową lub bezobjawową LEAD, nawet po uwzględnieniu wpływu konwencjonalnych czynników ryzyka. Wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI)  $\leq 0,90$  wiąże się z ponad 2-krotnym wzrostem 10-letniej częstości występowania incydentów wieńcowych, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ogólnej. W 5-letniej obserwacji zawał serca lub udar mózgu występuje u 20% pacjentów z chromaniem przestankowym, a ryzyko zgonu wynosi 10-15%. Wszystkie te dane podkreślają znaczenie ogólnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych wykraczającej poza leczenie choroby związanej z określonym umiejscowieniem zmian miażdżycowych. [AWA Praluent]

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

Schorzenie to stanowi bardzo istotny problem nie tylko medyczny, ale również społeczny, jest jedną z głównych przyczyn chorobowości, umieralności oraz niepełnosprawności psychofizycznej. Szacuje się, że rocznie na świecie na udar mózgu zapada 15 mln osób, a około 5 mln umiera. Choroba ta zajmuje trzecią pozycję (po schorzeniach układu krążenia i nowotworach) wśród przyczyn zgonów. Udar jest zarazem najczęstszą przyczyną długotrwałej niesprawności i inwalidztwa w populacji dorosłych, co skutkuje poważnymi konsekwencjami socjalnymi i ekonomicznymi. Aspekty ekonomiczne są związane nie tylko z kosztami leczenia szpitalnego, ale przede wszystkim z opieką długoterminową, długotrwałą rehabilitacją i leczeniem przewlekłym chorych po przebyciu udaru. Z danych statystycznych wynika, że wśród pacjentów, którzy przeżyli udar, 60% pozostaje w mniejszym lub większym stopniu niesprawnych ruchowo, z czego połowa chorych jest niesamodzielnych lub wymaga stałej opieki [Strepikowska 2009].

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

## **2.4.3 Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego**

### **2.4.3.1 Cukrzyca typu 2**

#### **Obraz kliniczny**

Objawy cukrzycy typu 2 rozwijają się stopniowo. Początkowo, gdy stężenie glukozy we krwi nie jest jeszcze bardzo duże, cukrzyca zwykle nie powoduje żadnych objawów. Dlatego u osób o zwiększonym ryzyku rozwoju cukrzycy należy okresowo oznaczać stężenie glukozy na czczo lub wykonywać test tolerancji glukozy, zwłaszcza jeśli występują u nich takie czynniki,

jak otyłość, nadciśnienie tętnicze i choroby serca, a w rodzinie notowano przypadki cukrzycy [MP 2017].

W miarę pogarszania się insulinooporności i wyczerpywania zdolności komórek  $\beta$  trzustki do produkcji insuliny rozwijają się objawy kliniczne cukrzycy: nadmierne pragnienie, oddawanie dużej ilości moczu, ogólne osłabienie i infekcje układu moczowo-płciowego. U osób z utrzymującymi się dużymi stężeniami glukozy we krwi może nastąpić samoistne zmniejszenie masy ciała, które jest wynikiem braku insuliny, przez co glukoza nie jest wprowadzana do komórek organizmu i nie jest wykorzystywana jako materiał energetyczny [MP 2017].

### **Przebieg naturalny**

U większości chorych pierwszym etapem choroby jest rozwój insulinooporności, która w początkowym etapie kompensowana jest poprzez zwiększone wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki, skutkujące hiperinsulinemią pozwalającą utrzymać relatywnie prawidłowe stężenie glukozy. U części chorych kompensacyjna hiperinsulinemia jest niewystarczająca i dochodzi u nich do rozwoju nieprawidłowej tolerancji glukozy (z ang. *impaired glucose tolerance*, IGT). Pomimo, iż stan ten u części z nich może być odwracalny, należy go traktować jako przejściowy etap w rozwoju cukrzycy typu 2, zwłaszcza wśród osób pochodzących z niektórych grup etnicznych [Hupfeld 2016]. Ostatnim etapem rozwoju choroby jest całkowite wyczerpanie możliwości wydzielniczych komórek  $\beta$  trzustki [Sieradzki 2016].

### **Powikłania**

Do powikłań ostrych cukrzycy zalicza się kwasicę i śpiączkę ketonową, hiper- i hipoglikemię, które mogą stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia chorego [NFZ Kraków 2022].

Powikłania przewlekłe cukrzycy mogą rozwijać się przez wiele lat, są nieodwracalne i we wczesnej fazie mogą nie dawać objawów. Ze względu na rodzaj naczyń krwionośnych, które zostały uszkodzone w trakcie trwania choroby, wyróżniamy [NFZ Kraków 2022]:

- mikroangiopatie (uszkodzenia małych naczyń krwionośnych): retinopatię (uszkodzenia oczu), neuropatię (uszkodzenia nerwów) oraz nefropatię (cukrzycowa choroba nerek).
- makroangiopatie (uszkodzenia dużych naczyń krwionośnych): choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, stopa cukrzycowa, choroba niedokrwienna kończyn dolnych.

Znajomość objawów cukrzycy oraz regularne badania profilaktyczne umożliwiają zdiagnozowanie choroby na wczesnym etapie oraz redukcję ryzyka rozwoju powikłań cukrzycy [NFZ Kraków 2022].

### **Rokowanie**

Kontrolowanie masy ciała, poziomu cukru we krwi, ciśnienia krwi i cholesterolu może wydłużyć oczekiwaną długość życia przeciętnej osoby chorej na cukrzycę typu 2 o 3 lata. W przypadku osób z najwyższymi poziomami BMI, HbA1C, LDL i SBP zmniejszenie tych poziomów może potencjalnie wydłużyć oczekiwaną długość życia o ponad 10 lat [CDC 2024].

### 2.4.3.2 Przewlekła choroba nerek

#### Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Przebieg kliniczny PChN nie jest jednorodny i zależy od stopnia zaawansowania choroby. W początkowym etapie choroba może być całkowicie bezobjawowa lub na pierwszy plan wysuwają się objawy wynikające z przyczyny schorzenia, m.in. nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa glikemia, szczególnie w fazie G1. Dodatkowo objawom może towarzyszyć albuminuria oraz zmiany w osadzie moczu. W fazie G2 z uwagi na postępującą utratę zdolności filtracyjnych zwiększa się ryzyko odwodnienia. Stężenie kreatyniny oraz mocznika zazwyczaj jest prawidłowe. Na tym etapie mogą się pojawić wtórne powikłania chorób nerek, takie jak niedokrwistość (wynikająca z braku odpowiedniej produkcji erytropoetyny) czy wtórna nadczynność przytarczyc (wynikająca m.in. z retencji fosforanów i niedostatecznej produkcji aktywnej formy witaminy D). Powikłania te znacznie się nasilają w stadium G3, w którym występują nieprawidłowe wartości stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy, a także takie objawy, jak poliuria, izostenuria i nykturia. W stadiach G4 oraz G5 dominują objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie, niewydolność lewokomorowa serca, włącznie z klinicznymi objawami mocznicy [Szczeklik 2021].

#### Powikłania

Wraz z pogarszaniem się CKD wzrasta ryzyko wystąpienia powikłań. Niektóre przykłady obejmują:

- Choroby układu krążenia (choroby serca i/lub udar);
- Wysokie ciśnienie krwi;
- Niedokrwistość (niski poziom czerwonych krwinek);
- Kwasica metaboliczna (nagromadzenie kwasu we krwi);
- Zaburzenia mineralne i kostne (gdy poziom wapnia i fosforu we krwi jest nie zrównoważony, co prowadzi do chorób kości i/lub serca);
- Hiperkaliemia (wysoki poziom potasu we krwi);
- Niewydolność nerek;
- Niektóre stany, takie jak choroby układu krążenia i wysokie ciśnienie krwi, mogą również powodować lub pogarszać CKD [NKF 2023].

#### Rokowanie

Całkowite wyleczenie przewlekłej choroby nerek nie jest możliwe, gdyż utrata nefronów jest nieodwracalna, a proces włóknienia nerek zwykle nadal postępuje. U wielu osób możliwe jest jednak istotne spowolnienie postępu choroby, zwłaszcza wykrytej bardzo wcześnie. Najważniejsze jest usunięcie przyczyny uszkodzenia nerek, prawidłowe leczenie nadciśnienia oraz zmniejszenie białkomoczu, co najlepiej można uzyskać stosując tzw. leki nefroprotektyjne. Spośród metod leczenia nerkozastępczego stan najbliższy wyleczeniu daje udana transplantacja nerki z bardzo dobrą czynnością przeszczepu, co pozwala chorym wrócić do „prawie normalnego życia” [MP 2015].

## 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

### 2.5.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Według danych GUS z 2023 roku, w Polsce mieszkało 30 771 627 dorosłych osób. Na podstawie danych z publikacji Pająk 2016, częstość występowania heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) ocenianej na podstawie skali Dutch Lipid Clinics Network ( $\geq 6$  punktów) wynosiła 404 na 100 000 osób (95% CI: 277-531/100 000). Przy tych założeniach szacuje się, że liczba pacjentów z HeFH w Polsce wynosi około 124 000 osób.

Tab. 10. Szacowanie liczebności populacji z HeFH.

|                         | Dane             | Liczba osób | Źródło     |
|-------------------------|------------------|-------------|------------|
| Populacja $\geq 18$ lat | -                | 30 771 627  | GUS 2023   |
| FH $\geq 6$ punktów     | 404/100 000 osób | 124 000     | Pająk 2016 |

### 2.5.2 Choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD)

#### 2.5.2.1 Ostry zespół wieńcowy

Punktem wyjścia do oszacowania liczebności każdej z tych populacji jest liczebność populacji po ostrym zespole wieńcowym (ACS). Populację tę oszacowano w oparciu o dane NFZ (<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-choroba-niedokrwienna-serca>), wg których liczba osób, które w latach 2011-2023 miały co najmniej jeden przypadek ACS i żyły w dniu 3.04.2024 wynosi 706 186. Regresja tych danych na pacjentów z ACS przed 2011 wskazuje, że szacunkowe rozpowszechnianie ACS wynosi około 1 147 tys. Co roku rozpoznaje się około 80-90 tys. przypadków ACS (lata 2020-2023). Odnotowano istotne zmniejszenie występowania OZW w ostatnich latach (w 2014 rozpoznano 128 tys. ACS).

#### 2.5.2.2 Choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych

Według danych MZ (MPZ) chorobowość rejestrowana CAD (bez ACS) w wartościach bezwzględnych w 2023 roku wyniosła 2 366 840 a zapadalność w wartościach bezwzględnych 155 885.[MPZ]

#### 2.5.2.3 Choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe

Według danych MZ (MPZ) chorobowość rejestrowana choroby tętnic obwodowych w wartościach bezwzględnych w 2019 roku wyniosła 938 060 a zapadalność w wartościach bezwzględnych 85 157.[MPZ] Według danych MZ (MPZ) chorobowość rejestrowana udarów w 2019 roku wynosiła 623 986 [MPZ] W 2023 roku rozpoznano 81 671 udarów z czego blisko 90% (72 252) to udary niedokrwienne [ezdrowie udar]. Szacuje się, że od około 20% do nawet 36% udarów ma etiologię miażdżycową [ezdrowie udar, Starostka-Tatar 2018]. Liczebność

Tym samym, przy założeniu, że średnia zapadalność na TIA stanowi około 57% zapadalności na udary (średnia z lat 2016-2019) można szacować, że liczebność populacji z TIA wynosi około 355 tys.

### 2.5.3.1 Cukrzyca typu 2

- cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową pochodzenia miażdżycowego (ASCVD+DM).
- cukrzycą typu 2 oraz poważnymi uszkodzeniami narządowymi zgodnie z definicją w PL (populacja DM(++));

| I.p. | Populacja | Odsetek | Liczba | Źródło (uwagi) |
|------|-----------|---------|--------|----------------|
| 1    |           |         |        |                |
| 2    |           |         |        |                |
| 3    |           |         |        |                |
| 4    |           |         |        |                |
| 5    |           |         |        |                |
| 6    |           |         |        |                |

| l.p. | Populacja | Odsetek | Liczba | Źródło (uwagi) |
|------|-----------|---------|--------|----------------|
| 7    |           |         |        |                |
| 8    |           |         |        |                |
| 9    |           |         |        |                |
| 10   |           |         |        |                |
| 11   |           |         |        |                |

Tab. 12. Liczebność populacji z DM(++).

| l.p. | Populacja | Odsetek | Liczba | Źródło (uwagi) |
|------|-----------|---------|--------|----------------|
| 1    |           |         |        |                |
| 2    |           |         |        |                |
| 3    |           |         |        |                |
| 4    |           |         |        |                |
| 5    |           |         |        |                |
| 6    |           |         |        |                |
| 7    |           |         |        |                |
| 8    |           |         |        |                |
| 9    |           |         |        |                |

### 2.5.3.2 Przewlekła choroba nerek



Tab. 13. Liczebność populacji z ACSVD+CKD.

| I.p. | Populacja | Odsetek | Liczba | Źródło (uwagi) |
|------|-----------|---------|--------|----------------|
| 1    |           |         |        |                |
| 2    |           |         |        |                |

## 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

W niniejszym rozdziale skupiono się jedynie na aspekcie leczenia zaburzeń lipidowych. Wynika to z faktu, że leczenie ASCVD, a także cukrzycy i PChN jest leczeniem wielodyscyplinarnym i złożonym.

Najważniejszym celem leczenia pacjentów, w tym leczenia hipolipemizującego jest zmniejszenie śmiertelności ogólnej oraz śmiertelności związanej z chorobą wieńcową i udarem mózgu, a także obniżenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawałów serca, udarów, TIA etc.), konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (PTCA, CABG) i obwodowych, amputacji kończyn a także spowolnienie rozwoju powikłań przewlekłych chorób takich jak cukrzyca czy PChN. Cel ten można osiągnąć przez obniżenie LDL-C.

### Statyny

Statyny są złotym standardem - lekami pierwszego rzutu - w leczeniu hipercholesterolemii i spośród leków hipolipemizujących mają najlepiej udokumentowaną skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych. Ze względu na konieczność osiągania celu terapeutycznego dla LDL-C obecnie największe zastosowanie mają atorwastatyna i rosuwastatyna. Niestety ze względu na inercję terapeutyczną i brak adherencji są one najczęściej stosowane przez pacjentów w zbyt niskich dawkach, co powoduje nieosiągnięcie celu terapeutycznego u 2/3 pacjentów. W czasie terapii statynami należy zwracać uwagę na zgłaszane przez pacjenta objawy uboczne, głównie mięśniowe, i w razie ich wystąpienia postępować zgodnie z rekomendacjami, starając się nie odstawiać leczenia [PTL 2021].

### Ezetymib

Terapia skojarzona statyny z ezetymibem (intensywna terapia hipolipemizująca) powinna być złotym standardem postępowania u pacjentów bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka, ponieważ istotnie zwiększa szanse na osiągnięcie nowych celów terapeutycznych dla cholesterolu LDL-C. Terapia skojarzona statyny z ezetymibem zapewnia bardzo istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL-C (średnio o 65%) przy zachowanym lub nawet lepszym profilu bezpieczeństwa niż monoterapia intensywnymi dawkami statyn. Ezetymib w monoterapii należy natychmiast rozważyć u pacjentów, którzy całkowicie nie tolerują statyn (nie czekając na rechallenge statyną) oraz w przypadku częściowej nietolerancji w terapii skojarzonej z dawkami statyn, które są tolerowane przez pacjenta [PTL 2021].

## **Modulatory PCSK9**

Modulatory PCSK9 zaleca się w profilaktyce wtórnej u pacjentów z ekstremalnym i bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu. Dostępne dane wskazują także na znaczenie modulatorów PCSK9 w prewencji pierwotnej, które można rozważyć w przypadku pacjentów bardzo wysokiego ryzyka (ale bez FH), jeśli cel LDL-C nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu. Modulatory PCSK9 powinny być stosowane możliwie jak najszybciej (po 4-6 tygodniach w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego) u pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których leczenie należy rozpocząć od terapii skojarzonej statyny z ezetymibem. Dotychczasowe badania nie wskazują na jakiegokolwiek istotne działania niepożądane przy stosowaniu tej grupy leków [PTL 2021].

## **Fibraty**

Głównym wskazaniem do zastosowania fibratu jest ciężka hipertriglicerydemia. Można rozważyć dodanie fibratu do statyny u pacjentów z utrzymującą się hipertriglicerydemią (TG > 200 mg/dl lub 2,3 mmol/l) pomimo leczenia statyną [PTL 2021].

## **Kwasy omega-3**

Kwasy omega-3 istotnie obniżają stężenie triglicerydów (od 20-30%) i hsCRP (o 12-20%). Można rozważyć dodanie kwasów omega-3 w dawce co najmniej 2 g do statyny i fibratu u pacjentów z utrzymującą się hipertriglicerydemią (TG > 200 mg/dl lub 2,3 mmol/l) pomimo leczenia terapią skojarzoną. W przypadku dostępności ikozapentu etylowego należy rozważyć jego zastosowanie w dawce 2 razy 2 g jako dodatku do statyny u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka z ASCVD i utrzymującym się stężeniem TG > 150 mg/dl [PTL 2021].

## **Żywice jonowymienne**

Leczenie żywicą jonowymienną w monoterapii należy rozważyć u pacjentów, którzy nie tolerują statyn, i można rozważyć w terapii skojarzonej, jeżeli przy maksymalnie tolerowanych dawkach statyn nie udaje się osiągnąć celu terapeutycznego. Żywice jonowymienne są bezpieczne dla kobiet w ciąży i w okresie karmienia [PTL 2021].

## **Kwas bempediowy**

U pacjentów z ASCVD, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z kwasem bempediowym. W przypadku pacjentów z FH z bardzo wysokim ryzykiem, którzy nie osiągają celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z kwasem bempediowym. 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 [PTL 2021].

## 2.7 Niezaspokojone potrzeby medyczne

### 2.7.1 Ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu ASCVD

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią obecnie najczęstszą przyczynę zgonów i hospitalizacji zarówno w Polsce, jak i całej Europie. Najszerzej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka tych chorób jest hipercholesterolemia. Skuteczna kontrola zaburzeń stężenia cholesterolu we krwi łączy się z obniżeniem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, a także ryzyka zgonu z ich powodu oraz śmiertelności całkowitej. [Szymański 2014b]. Choroby układu sercowo-naczyniowego są nie tylko główną przyczyną zgonów, ale również jedną z ważniejszych przyczyn inwalidztwa. Stanowią przyczynę około 30% orzekanych przypadków niezdolności do pracy w Polsce [Szymański 2016]. Choroby sercowo-naczyniowe są przyczyną olbrzymich strat społecznych i ekonomicznych w całej Unii Europejskiej. Według danych opublikowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne i Europejską Sieć ds. Serca, koszty opieki medycznej i inne koszty związane z chorobami sercowo-naczyniowymi sięgają poziomu 192 mld EUR rocznie. Niepokojące jest to, że co roku z powodu tych chorób umiera w UE dwa miliony osób. Zdaniem ekspertów z ESC liczbę zgonów można by znacznie ograniczyć dzięki odpowiedniej polityce prewencji [KE 2023].

### 2.7.2 Skuteczność statyn u pacjentów wysokiego ryzyka

Statyny nie zapewniają odpowiedniego obniżenia poziomu LDL-C u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Interwencje mające na celu uzyskanie kontroli LDL-C u pacjentów z podwyższonym stężeniem LDL-C oraz u osób z wysokim ryzykiem CV są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wykazano, że obniżenie poziomu LDL-C znacznie zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, niezależnie od rodzaju interwencji. Po zmianie stylu życia, statyny są uważane za podstawę terapii obniżającej stężenie LDL-C nawet o 50%. Jednak nie wszyscy pacjenci leczeni statynami są w stanie osiągnąć cele LDL-C [Danese 2018; Menzin 2017; Chen 2018; Cosin-Sales 2020; Morise 2018].

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

- obecna terapia z zastosowaniem maksymalnie tolerowanej dawki ma niewystarczającą skuteczność u pacjentów z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka;
- niektórzy pacjenci nie tolerują jednej lub więcej statyn i dlatego otrzymują suboptymalne dawki lub nie mogą otrzymywać statyn;
- niektórzy pacjenci nie stosują się odpowiednio do zaleceń terapeutycznych [Anderson 2018; Huang 2016; Okerson 2017].

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

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

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

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, takimi jak ogólnoeuropejskie wytyczne ESC/EAS, następną opcją jest dodanie inhibitora mAb PCSK9. Leki te powodują redukcję LDL-C o 75% po dodaniu do statyny o wysokiej intensywności i o około 85% po dodaniu do statyny o wysokiej intensywności w skojarzeniu z ezetymibem [Mach 2020]. Chociaż wyżej wspomniane terapie skojarzone zapewniają wystarczające obniżenie poziomu LDL-C u większości pacjentów, mają one szereg wad [ESC/EAS 2019].

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

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

Wiele osób nie osiąga celów LDL-C wskutek stosowania statyn, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi obecnie dostępnymi lekami obniżającymi poziom lipidów, z powodu słabego przestrzegania zaleceń lekarskich. Kwestia słabego przestrzegania zaleceń terapeutycznych jest istotną niezaspokojoną potrzebą pacjentów z FH z grupy wysokiego ryzyka, ponieważ prowadzi do nieoptymalnego obniżenia poziomu LDL-C, a w konsekwencji zwiększa ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu CVD. W badaniach odnotowano wskaźniki przestrzegania zaleceń po 1 roku, wahające się od 0,8% w Chinach do 69% w Szwecji i 75% w Wielkiej Brytanii [Bansilal 2016; May 2019; Guglielmi 2017; Poluzzi 2011; Khalaf 2020; Khunti 2018; Zhao 2020; Shau 2019], które dodatkowo maleją z biegiem czasu. [May 2019; Khunti 2018] Dalsze opublikowane dowody wykazały znaczny wzrost śmiertelności i częstości występowania CVD u pacjentów mniej sumiennie stosujących się do zaleceń lekarskich [De Vera 2014]. Dane te wyraźnie wskazują, że istnieje potrzeba poprawy

przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania terapii obniżającej poziom lipidów, w tym statyn i ezetymibu, szczególnie u pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem ASCVD [Bansilal 2016; May 2019; Guglielmi 2017; Poluzzi 2011; Khalaf 2020; Khunti 2018; Zhao 2020; Shau 2019].

## 2.7.5 Ograniczenia inhibitorów PCSK9

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

Ewolokumab i alirokumab podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Zazwyczaj podaje się je co 2 tygodnie lub co miesiąc. Pacjent lub opiekun mogą samodzielnie aplikować terapię, jednak wymaga to odpowiedniego przeszkolenia przez wykwalifikowany personel medyczny aby mieć pewność, że mogą bezpiecznie prowadzić terapię. Jeśli pacjent lub opiekun nie chce podawać leku, musi uczestniczyć w wizytach ambulatoryjnych co 2 tygodnie lub co miesiąc, aby otrzymać lek. Jest to uciążliwe dla pacjenta i ma wpływ na wykorzystanie zasobów w praktyce ogólnej. Może również wpływać na przestrzeganie zaleceń, jak opisano w amerykańskiej analizie, dotyczącej danych dla 13151 pacjentów rozpoczynających terapię inhibitorem PCSK9 mAb [Hines 2018]. Ogółem 42,6% pacjentów przerwało terapię mAb PCSK9 w ciągu 180 dni obserwacji [Hines 2018].

W innym retrospektywnym badaniu kohortowym oceniającym trwałość leczenia i przestrzeganie zaleceń w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech, wykazano, zaobserwowano wysokie wskaźniki przerwania terapii we wszystkich analizowanych schematach terapii lekami hipolipemizującymi. Przestrzeganie zaleceń, mierzone średnią wartością PDC (odsetek dni stosowania terapii, ang. *proportion of days covered*) na koniec okresu analizy, wynosiło odpowiednio 0,84, 0,92 i 0,93 dla statyn, ezetymibu i anti-PCSK9 mAbs. Wśród pacjentów, którzy przerwali leczenie, średni czas trwania terapii wynosił 265, 255 i 387 dni odpowiednio dla statyn, ezetymibu i anti-PCSK9 mAbs. Jedynie około 10% pacjentów kontynuowało leczenie między 201. a 300. dniem. Do 300. dnia 71% pacjentów stosujących statyny przerwało leczenie. Po 36 miesiącach wskaźniki trwałości były najniższe dla statyn (20,6%), następnie dla ezetymibu (22,3%) i anti-PCSK9 mAbs (50,9%) [Koenig 2024].

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

W badaniu oceniającym przestrzeganie zaleceń terapeutycznych i trwałość leczenia po 12 miesiącach wśród pacjentów, którzy nowo rozpoczęli terapię inclisiranem, alirokumabem lub ewolokumabem, wykazano, że w porównaniu z pacjentami, którzy rozpoczęli terapię przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9 (mAbs), pacjenci, którzy rozpoczęli terapię

inclisiranem, mieli znacząco wyższy wskaźnik PDC po 12 miesiącach w porównaniu z osobami otrzymującymi alirokumab lub ewolokumab. Około 80% pacjentów kontynuowało terapię inclisiranem po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w porównaniu z 56,6% i 56,3% pacjentów, którzy rozpoczęli terapię odpowiednio alirokumabem lub ewolokumabem [Lyuba 2024].

### **2.7.6 Ograniczona refundacja modulatorów PCSK9**

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

Zgodnie z danymi zawartymi w okresowych sprawozdaniach z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, w ramach programu lekowego B.101, dotyczącego leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi przy użyciu modulatorów PCSK-9, w 2023 roku leczonych było 1 252 pacjentów (ewolokumab jest również refundowany w populacji dorosłych z HoFH oraz u dzieci z FH). Są to niskie liczebności, w zestawieniu z danymi epidemiologicznymi wskazujące na niezaspokojoną potrzebę medyczną wśród pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej.

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

### **2.7.7 Wady aferezy lipoprotein w HeFH**

Afereza lipoproteinowa jest inwazyjną, czasochłonną i kosztowną procedurą stosowaną w leczeniu ciężkiego HeFH. Pacjenci z ciężkim HeFH wymagają silnych leków obniżających poziom lipidów, aby skutecznie zmniejszyć ryzyko ASCVD. Afereza jest podejściem rozważanym w przypadku niektórych pacjentów. Chociaż ta procedura może spowodować zmniejszenie stężenia LDL-C o około 55-70% u pacjentów z ciężką postacią HeFH, to nie jest ona dostępna dla wielu pacjentów i ma istotne wady. W oparciu o systematyczny przegląd literatury dotyczącej aferezy można stwierdzić, że inwazyjność i czas trwania zabiegu (od 2 do >3 godzin), obciążenie pacjenta i wpływ na HRQoL oraz koszty lub obciążenie związane z wykorzystaniem zasobów stanowią przeszkody w stosowaniu aferezy w leczeniu HeFH [Wang 2016]. Ponadto, afereza wiąże się z ryzykiem zdarzeń niepożądanych, takich jak hipotensja, zawroty i bóle głowy, nudności i wymioty, napadowe zaczerwienienie, bóle w klatce piersiowej, niedokrwistość, bóle brzucha, bradykardia, duszność, hemoliza lub małopłytkowość [KCHR]. Procedura jest również kosztowna: świadczenie związane z

przeprowadzeniem aferezy ma wartość punktową 5841 (na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 68/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne). W związku z powyższym, w Polsce LDL-afereza jest wykonywana bardzo rzadko, tj. zgodnie z informacjami przedstawionymi w statystykach JGP, w 2023 roku, zabiegi LDL-aferezy wykonano tylko u 58 pacjentów. Dlatego u pacjentów z ciężkim HeFH konieczne są skuteczne farmakologiczne interwencje zmniejszające stężenie lipidów, aby zmniejszyć potrzebę aferezy.

## 2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.05.2025. Zidentyfikowano następujące źródła wytycznych praktyki klinicznej:

- Polska:
  - Stanowisko ekspertów PTK 2023 dotyczące celów terapeutycznych w zakresie stężeń cholesterolu frakcji LDL w prewencji wtórnej zawałów serca
  - Wytyczne PTL/KLRwP/PTK/ PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021;
  - Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce - Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. V Deklaracja Sopocka
  - Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania w leczeniu dyslipidemii u osób z cukrzycą 2025. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. PTD 2025.
  - Wspólne stanowisko interdyscyplinarnego zespołu ekspertów dotyczące leczenia wielonaczyniowej choroby miażdżycowej — zaakceptowane przez PTK, PTL, PTD, Polskie Towarzystwo Neurologiczne oraz Polskie Towarzystwo Nefrologiczne 2025.
- Europa:
  - Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe. Grupa Robocza do spraw leczenia dyslipidemii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS) 2019;
  - Wytyczne ESC 2021 dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej;

- Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych;
  - Wytyczne ESC 2023 dotyczące leczenia chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą;
  - 2024 Wytyczne ESC dotyczące postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych;
  - 2024 Wytyczne ESC dotyczące postępowania w chorobach tętnic obwodowych i aorty;
  - 2025 Wytyczne ESC - opinia ekspertów na temat włączenia terapii skojarzonej do algorytmu leczenia dyslipidemii: integracja ezetymibu i kwasu bempediowego może zwiększyć skuteczność osiągania celów terapeutycznych.
- Świat:
    - Algorytm postępowania w dyslipidemii i profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych AACE/ACE (2020);
    - 2022 Ścieżka decyzyjna ekspertów ACC w sprawie roli terapii niestatynowych obniżających poziom cholesterolu LDL w leczeniu ryzyka miażdżycy;
    - 2023 Wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Miażdżycowego dotyczące wdrażania najlepszych praktyk w opiece nad rodzinną hipercholesterolemią;
    - 2024 Zalecenia dotyczące optymalnego stosowania terapii obniżającej stężenie lipidów w ustalonej miażdżycowej chorobie sercowo-naczyniowej i po ostrych zespołach wieńcowych: Dokument stanowiska Międzynarodowego Panelu Ekspertów ds. Lipidów.
    - 2025 Wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Endokrynologii Klinicznej Praktyki Klinicznej dotyczące leczenia farmakologicznego dorosłych z dyslipidemią.
    - 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025 - amerykańskie wytyczne dotyczące postępowania z pacjentami z ostrymi zespołami wieńcowymi: Raport Wspólnego Komitetu Amerykańskiego Kolegium Kardiologii/Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Wytycznych Praktyki Klinicznej.

Szczegółowe zapisy pochodzące z dokumentów zaleceń przedstawiono w Tab. 14.

**Tab. 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

| Organizacja, rok<br>(kraj/region)         | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PTK 2025 (V Deklaracja Sopocka)<br>Polska | <p><b>KWALIFIKACJA DO LECZENIA I CELE TERAPII</b></p> <p>Podstawowym narzędziem terapii jest modyfikacja stylu życia. Przy kwalifikacji do farmakoterapii należy określić ryzyko sercowo-naczyniowe i kontekst kliniczny.</p> <p><b>STRATEGIA FARMAKOTERAPII</b></p> |



| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p>Terapia skojarzona (optymalnie SPC) statyna + ezetimib powinna być terapią pierwszego wyboru u każdego z przynajmniej wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p>Terapię skojarzoną (optymalnie SPC) statyna + ezetimib należy preferować u wszystkich pacjentów ze wskazaniami do farmakoterapii, u których stosunek wyjściowego do docelowego stężenia LDL wskazuje na spodziewany brak skuteczności monoterapii statyną.</p> <p>Brak skuteczności terapii statyną i/lub statyną + ezetimibem implikuje zasadność włączenia inhibitorów PCSK-9 lub <b>inklisiranu</b>. Tacy pacjenci powinni być aktywnie kierowani do ośrodków kwalifikujących do programu B.101.</p> <p>Stężenie triglicerydów to cel dodatkowy, w którego osiągnięciu pomocne mogą być fibraty lub leki zawierające odpowiednie kwasy omega-3. Leki te nie mogą być jednak stosowane jako alternatywa dla statyn w kontekście redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL.</p> <p>W przypadku wyselekcjonowanych pacjentów, u których nie ma możliwości stosowania inhibitorów/modulatorów proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin 9), rozwiązaniem może być afereza lipidowa.</p>                                                                                                                       |
| PTD 2025                          | <p><u>Najważniejsze cele terapeutyczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie LDL-C &lt; 55 mg/dl (&lt; 1,4 mmol/l) i redukcja o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej u osób z cukrzycą o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym oraz jako cel drugorzędowy obniżenie stężenia nie-HDL-C &lt; 85 mg/dl (&lt; 2,2 mmol/l). [A]</li> <li>• Stężenie LDL-C &lt; 70 mg/dl (&lt; 1,8 mmol/l) i redukcja o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej u osób z cukrzycą o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym oraz jako cel drugorzędowy obniżenie stężenia nie-HDL-C &lt; 100 mg/dl (&lt; 2,6 mmol/l). [A]</li> <li>• Stężenie LDL-C &lt; 100 mg/dl (&lt; 2,6 mmol/l) u osób z cukrzycą o umiarkowanym ryzyku sercowo-naczyniowym oraz jako cel drugorzędowy obniżenie stężenia nie-HDL-C &lt; 130 mg/dl (&lt; 3,4 mmol/l). [A]</li> </ul> <p><u>Najważniejsze rekomendacje - leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekami hipolipemizującymi pierwszego rzutu są statyny. U pacjentów o bardzo wysokim i wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym zaleca się stosowanie statyn w najwyższych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach, aby osiągnąć cele terapeutyczne. [A]</li> <li>• Jeśli cel terapii nie został osiągnięty, zaleca się połączenie statyny z ezetimibem. [A]</li> </ul> |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region)                   | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, którzy nie osiągają docelowego stężenia LDL-C pomimo optymalnej terapii statyną i ezetymibem lub nie tolerują statyn, zaleca się dołączenie iPCSK9. [A]</li> <li>• W przypadku całkowitej nietolerancji statyn należy rozważyć ezetymib w monoterapii [C] lub w skojarzeniu z iPCSK9. [B] Można alternatywnie zastosować kwas bempediowy. [B]</li> <li>• U pacjentów z hipertriglicerydemią (TG: 151-499 mg/dl; 1,7-5,6 mmol/l) można rozważyć zastosowanie etyloekozapentaenianu (EPA) w dużych dawkach (2 g 2 razy dziennie) w skojarzeniu ze statyną. [B]</li> </ul> <p><i>Poziom rekomendacji</i><br/> <i>A - dowody z właściwie przeprowadzonych kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać (wieloośrodkowe próby kliniczne, metaanalizy).</i><br/> <i>B - dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych.</i><br/> <i>C - dowody pochodzące ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań, których wyniki mogą nie być jednoznaczne.</i><br/> <i>E - stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne.</i></p> |
| PCS/PLA/PSD/PNS/PSN 2025<br>(Polska)                | <p><u>Propozycje nowej interdyscyplinarnej strategii nowoczesnej terapii zaburzeń lipidowych u pacjentów z miażdżycą wielooddziałową</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualne zalecenia krajowych i międzynarodowych stowarzyszeń naukowych jasno wskazują, że podstawowym i najważniejszym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest obniżenie poziomu LDL-C, zgodnie z zasadami „im mniej, tym lepiej”, „im szybciej, tym lepiej” i „im dłużej, tym lepiej”, które wskazują na konieczność kontynuowania nieskończonego leczenia przez całe życie.</li> <li>• W przypadku zaburzeń lipidowych konieczne jest zalecenie intensywnego leczenia hipolipemicznego (nie tylko intensywnego leczenia statynami, jak to miało miejsce od lat), aby osiągnąć najniższe możliwe stężenie cholesterolu LDL.</li> <li>• Współpraca pomiędzy lekarzami wielu specjalności (kardiologami, diabetologami, nefrologami, chirurgami naczyniowymi, pediatrami, itp.) powinna zostać zacieśniona, aby poprawić skuteczność leczenia i lepiej edukować zarówno środowisko medyczne, jak i leczonych pacjentów.</li> </ul>                                                                                   |
| PTK 2023<br>(Polska/Prewencja wtórna zawałów serca) | <p><u>Terapia hipolipemizująca u chorych bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p>Wskazana jest terapia skojarzona, którą należy włączyć możliwie jak najszybciej, a w niektórych przypadkach – natychmiast po rozpoznaniu zaburzeń lipidowych. Rekomenduje się rozważenie u tego typu pacjentów stosowania leku złożonego (FDC, <i>fixed dose combination</i>) zawierającego statynę w połączeniu z ezetymibem. U osób obciążonych <b>wysokim i bardzo wysokim ryzykiem</b>, zwłaszcza utrzymującym się pomimo leczenia statyną w maksymalnej tolerowanej dawce, zaleca się dodanie ezetymibu już po 4-6 tygodniach, a jeśli i to nie wystarczy do osiągnięcia celów terapeutycznych, zaleca się dołączenie inhibitora białka PCSK9 (alirokumabu, ewolokumabu)/ <b>inklisiranu</b> po kolejnych 4-6 tygodniach.</p> <p><b>Terapia hipolipemizująca u chorych ekstremalnie wysokiego ryzyka</b> sercowo-naczyniowego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się natychmiastowe wdrożenie terapii skojarzonej (statyna w wysokiej dawce + ezetymib, a w razie potrzeby inhibitor PCSK9 lub inklisiran), aby jak najszybciej osiągnąć wyznaczone cele terapeutyczne LDL-C.</li> <li>• Terapia powinna być intensyfikowana już od początku leczenia, bez oczekiwania na efekty monoterapii, szczególnie u pacjentów z bardzo wysokim i ekstremalnym ryzykiem.</li> <li>• Wskazane jest szybkie monitorowanie efektów terapii i dostosowywanie leczenia w celu osiągnięcia docelowych wartości LDL-C</li> </ul> |
| PTL 2021<br>(Polska)              | <p>Inhibitory PCSK9 zaleca się w profilaktyce wtórnej u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu. Inhibitory PCSK9 zaleca się także u pacjentów z FH z bardzo wysokim ryzykiem (to znaczy z ASCVD lub innym głównym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągają celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu. Dostępne dane wskazują także na znaczenie inhibitorów PCSK9 w prewencji pierwotnej, które można rozważyć w przypadku pacjentów bardzo wysokiego ryzyka (ale bez FH), jeśli cel LDL-C nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu. Inhibitory PCSK9 powinny być stosowane możliwie jak najszybciej (po 4-6 tygodniach w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego) u pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których leczenie należy rozpocząć od terapii skojarzonej statyny z ezetymibem. Dotychczasowe badania nie wskazują na jakiegokolwiek istotne działania niepożądane przy stosowaniu tej grupy leków.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ESC/EAS 2019 (Europa)             | <p>W prewencji pierwotnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, ale bez FH, u których nie osiągnięto celów leczenia w zakresie LDL-C (tj. &lt;55 mg/dl) mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, można rozważyć dołączenie inhibitora PCSK9. <a href="#">[libC]</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p>W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, u których nie osiągnięto celów leczenia (tj. LDL-C &lt;55 mg/dl) mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9. [IA]</p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka, jeżeli nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem. [IC]</p> <p>Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po próbie ponownego włączenia), można również rozważyć dodanie do ezetymibu inhibitora PCSK9. [IibC]</p> <p>Wśród pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka z ostrymi zespołami wieńcowymi, jeżeli po 4-6 tyg. leczenia statyną w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C (tj. &lt;40 mg/dl), zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9. [IB]</p> <p>U pacjentów, u których wystąpił ACS 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 ACS, jeśli to możliwe). [IiaC]</p> <p>U pacjentów z chorobą tętnic szyjnych, w celu redukcji ryzyka zdarzeń ASCVD zaleca się leczenie hipolipemizujące obejmujące stosowanie statyny w największej tolerowanej dawce w połączeniu z ezetymibem lub - jeżeli jest to wymagane - kombinację z inhibitorem PCSK9. [IA]</p> <p><i>Klasy zaleceń:</i></p> <p><i>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne - zaleca się/jest wskazane</i></p> <p><i>II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>Iia - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu - należy rozważyć</i></p> <p><i>Iib - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie - można rozważyć</i></p> <p><i>III - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe - nie zaleca się</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych:</i></p> <p><i>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p><i>poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ESC 2021 (Europa)                 | <p>Inhibitor PCSK9 zaleca się u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem CV, u których utrzymuje się wysokie stężenie LDL-C, powyżej wartości docelowych pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyny w skojarzeniu z ezetymibem lub u pacjentów z nietolerancją statyn. [IA]</p> <p>Jeżeli leczenie oparte na statynach w jakiegokolwiek dawce nie jest tolerowane (nawet po ponownym podaniu), należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu. [IIaB]</p> <p><i>Klasy zaleceń:</i></p> <p><i>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne - zaleca się/jest wskazane</i></p> <p><i>II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>IIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu - należy rozważyć</i></p> <p><i>IIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie - można rozważyć</i></p> <p><i>III - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe - nie zaleca się</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych:</i></p> <p><i>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p> |
| ESC 2023 (Europa)                 | <p>Pacjenci po ostrym zespole wieńcowym</p> <p>Zaleca się dodanie inhibitora PCSK9, jeśli nie uzyskano docelowego stężenia LDL-C po 4-6 tygodniach pomimo zastosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyny i ezetymibu. [IA]</p> <p><i>Klasy zaleceń:</i></p> <p><i>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne - zaleca się/jest wskazane</i></p> <p><i>II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p><i>określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>Ia - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu - należy rozważyć</i></p> <p><i>Ib - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie - można rozważyć</i></p> <p><i>III - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe - nie zaleca się</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych:</i></p> <p><i>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ESC 2023b (Europa)                | <p>Leczenia chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą</p> <p>Stosowanie inhibitorów PCSK9 zaleca się u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których utrzymuje się wysokie stężenie LDL-C, powyżej wartości docelowych pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyny w skojarzeniu z ezetymibem lub u pacjentów z nietolerancją statyn. [IA]</p> <p>Jeżeli leczenie oparte na statynach w jakiegokolwiek dawce nie jest tolerowane (nawet po ponownej próbie stosowania), należy rozważyć dołączenie inhibitora PCSK9 do ezetymibu. [IaB]</p> <p><i>Klasy zaleceń:</i></p> <p><i>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne - zaleca się/ jest wskazane</i></p> <p><i>II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności</i></p> <p><i>określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>Ia - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu - należy rozważyć</i></p> <p><i>Ib - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie - można rozważyć</i></p> <p><i>III - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe - nie zaleca się</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych:</i></p> |



| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p><i>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ESC 2024 (Europa)                 | <p>Pacjenci z przewlekłymi zespołami wieńcowymi</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, połączenie z inhibitorem PCSK9 jest zalecane. [IA]</p> <p><i>Klasy zaleceń:</i></p> <p><i>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne - zaleca się/jest wskazane</i></p> <p><i>II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności</i></p> <p><i>określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>IIIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu - należy rozważyć</i></p> <p><i>IIIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie - można rozważyć</i></p> <p><i>IIIc - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe - nie zaleca się</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych:</i></p> <p><i>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p> |
| ESC 2024b (Europa)                | <p>Pacjenci z chorobą tętnic obwodowych</p> <p>Jeśli docelowy poziom LDL-C nie zostanie osiągnięty przy maksymalnie tolerowanych statynach i ezetymibie, u pacjentów z miażdżycowym PAD zaleca się leczenie inhibitorem PCSK9, aby osiągnąć docelowe wartości. [IA]</p> <p>W przypadku nietolerujących statyn pacjentów z miażdżycową PAD, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy nie osiągają docelowego stężenia LDL-C na ezetymibie, zaleca się dodanie kwasu bempediowego w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem inhibitorem PCSK9. [IB]</p> <p><i>Klasy zaleceń:</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p><i>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne - zaleca się/jest wskazane</i></p> <p><i>II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</i></p> <p><i>III - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu - należy rozważyć</i></p> <p><i>lib - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie - można rozważyć</i></p> <p><i>III - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe - nie zaleca się</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych:</i></p> <p><i>poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</i></p> <p><i>poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</i></p>                                         |
| ESC 2025 (Europa)                 | <p>Potrójna kombinacja maksymalnie tolerowanej statyny, ezetimibu i kwasu bempediowego może być rozważana jako strategia pierwszego rzutu u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i jest zalecana u pacjentów z częściową nietolerancją statyny z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia siły tego zalecenia.</p> <p><u>Pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się stosowanie statyny o umiarkowanej lub wysokiej intensywności w połączeniu z ezetimibem jako pierwszej linii terapii. Można rozważyć późniejsze dodanie kwasu bempediowego u tych, którzy nie osiągną poziomu LDL-C &lt; 70 mg/dl po 8 ± 4 tygodniach leczenia.</li> <li>• Terapia statynami powinna być przepisywana w najwyższej tolerowanej dawce i mocy.</li> <li>• Monoterapia statynami (w najwyższej tolerowanej dawce) może być rozważana jako alternatywa, jeśli wyjściowy poziom LDL-C wynosi &lt; 140 mg/dl (3,6 mmol/l); jednak intensyfikacja leczenia jest uzasadniona, jeśli cele nie zostaną osiągnięte.</li> <li>• Można rozważyć dodanie terapii ukierunkowanej na PCSK9 u pacjentów, którzy nie osiągną docelowego poziomu LDL-C po 8 ± 4 tygodniach.</li> </ul> |



| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Szczególne populacje, takie jak osoby z cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek (PChN), powinny otrzymać z góry intensywną terapię skojarzoną statyną i ezetimibem, a w przypadku PChN najlepiej atorwastatinę, niezależnie od wyjściowych poziomów LDL-C, ponieważ rosuwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.</li> </ul> <p><u>Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się stosowanie terapii skojarzonej na początku leczenia. U pacjentów z wyjściowym LDL-C &lt; 160 mg/dl, zalecanym podejściem pierwszego rzutu jest statyna + ezetimib, z późniejszym dodaniem kwasu bempediowego i/lub terapii ukierunkowanej na PCSK9, jeśli nie zostanie osiągnięta 50% redukcja LDL-C i docelowe stężenie LDL-C &lt; 55 mg/dl. Docelowe stężenie LDL-C &lt; 1,0 mmol/l (&lt; 40 mg/dl) można rozważyć u pacjentów z ASCVD, u których wystąpi drugi incydent naczyniowy w ciągu 2 lat podczas maksymalnie tolerowanej terapii opartej na statynach.</li> <li>U pacjentów z wyjściowym stężeniem LDL-C &gt; 160 mg/dl można rozważyć wstępne potrójne leczenie skojarzone statyną, ezetimibem i kwasem bempediowym, z dodaniem terapii ukierunkowanej na PCSK9 u pacjentów, którzy nie osiągną docelowego stężenia LDL-C po 8 ± 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.</li> <li>Leczenie statynami należy przepisywać w najwyższej tolerowanej dawce i mocy u wszystkich pacjentów.</li> <li>Szczególne populacje, takie jak osoby z przewlekłą chorobą nerek, nawracającymi zdarzeniami niedokrwinnymi, chorobą wielonaczyniową i ASCVD, a także dodatkowym czynnikiem ryzyka (cukrzyca typu 2 i/lub stadium 3-4 przewlekłej choroby nerek), powinny otrzymać wstępne intensywne leczenie skojarzone statyną i ezetimibem, niezależnie od wyjściowych stężeń LDL-C.</li> <li>W przypadku przewlekłej choroby nerek preferowana jest atorwastatyna niezależnie od wyjściowych stężeń LDL-C, ponieważ rosuwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.</li> </ul> <p><u>Pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W tej grupie pacjentów zaleca się terapię skojarzoną ezetimibem i kwasem bempediowym (zapewniającą do 40% redukcji LDL-C) niezależnie od tego, czy ryzyko sercowo-naczyniowe jest wysokie czy bardzo wysokie.</li> </ul> |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się późniejsze dodanie terapii ukierunkowanej na PCSK9, jeśli docelowe stężenie LDL-C &lt; 55 mg/dl i 50% redukcja od poziomu wyjściowego nie zostaną osiągnięte podczas obserwacji.</li> <li>• U pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym można również rozważyć dodanie terapii ukierunkowanej na PCSK9 w zależności od lokalnych ograniczeń i dostępności.</li> </ul> <p><u>Pacjenci z częściową nietolerancją statyn</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z częściową nietolerancją statyn zaleca się wstępne stosowanie maksymalnie tolerowanej dawki statyny w połączeniu z ezetimibem i kwasem bempediowym, niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego.</li> <li>• U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się również późniejsze dodanie terapii ukierunkowanej na PCSK9, jeśli cele leczenia nie zostaną osiągnięte, natomiast można ją rozważyć u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</li> </ul> <p><u>Dodatkowe zalecenia i uwagi dotyczące leczenia dyslipidemii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przestrzeganie zaleceń lekarskich stanowi jedną z głównych barier w długoterminowej kontroli poziomu LDL-C poprzez terapię statynami, a nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich może również skutkować zgonem.</li> <li>• Terapia skojarzona z zastosowaniem niższych dawek statyn i ezetimibu podawanych w postaci pojedynczej tabletki jest jednym ze sposobów na poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich, przy jednoczesnym skutecznym obniżaniu poziomu LDL-C.</li> <li>• Lepsze zrozumienie przez pacjenta znaczenia optymalnego zarządzania lipidami może poprawić wyniki dzięki zwiększonemu przestrzeganiu leczenia.</li> <li>• Aby poprawić wyniki zdrowotne, lekarze powinni omówić cele LDL-C i algorytmy leczenia ze swoimi pacjentami.</li> <li>• Poziomy LDL-C należy monitorować 8 ± 4 tygodnie po zmianie terapii i co najmniej raz w roku u pacjentów na stabilnym leczeniu.</li> <li>• Terapia skojarzona w postaci pojedynczej tabletki poprawia przestrzeganie zaleceń, umożliwiając pacjentom, którzy otrzymali wcześniej terapię skojarzoną, pozostanie w leczeniu przez dłuższy okres.</li> </ul> <p><i>Autorzy przyznają, że lokalne przepisy mogą mieć duży wpływ na stosowanie tych algorytmów, ale ta opinia eksperta opiera się na dowodach naukowych i doświadczeniu klinicznym, a jej celem jest, aby lekarze mogli swobodnie dostosowywać zalecenia w sposób uznany za odpowiedni dla swojej praktyki.</i></p> |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AACE/ACE 2020 (USA)               | <p>U pacjentów o ekstremalnym ryzyku, u których poziom LDL-C pozostaje &gt;55 mg/dl podczas terapii statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach oraz przy zmianie stylu życia, dodanie inhibitora PCSK9, ezetymibu, kolesewelamu lub kwasu bempediowego jest uzasadnione. Jeśli LDL-C nadal pozostaje &gt;55 mg/dl, kontynuuj dodawanie inhibitora PCSK9, ezetymibu, kolesewelamu lub kwasu bempediowego.</p> <p>U pacjentów o bardzo dużym ryzyku, u których poziom LDL-C pozostaje &gt;70 mg/dl podczas terapii statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach oraz przy zmianie stylu życia, dodanie ezetymibu, inhibitora PCSK9, kolesewelamu lub kwasu bempediowego jest uzasadnione. Jeśli LDL-C nadal pozostaje &gt;70 mg/dl, kontynuuj dodawanie ezetymibu, inhibitora PCSK9, kolesewelamu lub kwasu bempediowego.</p> <p>U pacjentów o dużym ryzyku, u których poziom LDL-C pozostaje &gt;100 mg/dl podczas terapii statynami w średnich tolerowanych dawkach oraz przy zmianie stylu życia, podwyższenie dawki statyny do maksymalnie tolerowanych dawek jest uzasadnione. Jeśli LDL-C nadal pozostaje &gt;100 mg/dl, dodaj ezetymib, kolesewelam lub kwasu bempediowego. Jeśli LDL-C nadal pozostaje &gt;100 mg/dl, dodaj inhibitor PCSK9.</p>                                                                                                                                                  |
| ACC 2022 (USA)                    | <p>Stosowanie inhibitorów PCSK9 w terapii obniżającej poziom cholesterolu LDL wskazują, że leki te są zalecane u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD), u których poziom LDL-C jest nadal powyżej 55 mg/dL mimo maksymalnie tolerowanej terapii statynami i/lub ezetymibem. U pacjentów, którzy wymagają dodatkowej redukcji LDL-C o co najmniej 25%, leki PCSK9 mogą być stosowane jako terapia pierwszego wyboru.</p> <p>PCSK9 mogą być rozważane w przypadku pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią (HeFH) oraz u osób z nietolerancją statyn, jeśli inne terapie nie przyniosły wystarczającej redukcji cholesterolu.</p> <p>Inklisiran może być rozważany u pacjentów, którzy mają trudności z regularnym stosowaniem przeciwciał monoklonalnych PCSK9, u pacjentów doświadczających działań niepożądanych związanych z terapią PCSK9, lub u tych, którzy mogą mieć trudności z samodzielny wykonywaniem zastrzyków. Obecnie brak jest dowodów na dodatkową skuteczność w obniżaniu LDL-C lub korzyści w zakresie wyników sercowo-naczyniowych w przypadku łączenia terapii PCSK9 i inklisiranu, kiedy są one stosowane razem z maksymalnie tolerowaną terapią statynami (z ezetymibem lub kwasem bempediowym). W związku z tym, jeśli planuje się zastosowanie inklisiranu, powinien on być stosowany zamiast przeciwciał monoklonalnych PCSK9.</p> |
| AACE 2025<br>(USA)                | <ul style="list-style-type: none"> <li>U dorosłych z dyslipidemią, u których mimo maksymalnie tolerowanych statyn nie osiągnięto celu LDL-C (&lt;70 mg/dl) i którzy mają ASCVD lub zwiększone ryzyko ASCVD, sugeruje się dodanie ewelokumabu lub alirokumabu do standardowego leczenia. (<i>Zalecenie: warunkowe, jakość dowodów: umiarkowana</i>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z nietolerancją statyn i ASCVD/podwyższonym ryzykiem ASCVD, sugeruje się stosowanie kwasu bempediowego. (<i>Zalecenie: warunkowe, jakość dowodów: umiarkowana</i>)</li> <li>• U pacjentów z hipertriglicerydemią (150-499 mg/dl) i ASCVD/podwyższonym ryzykiem, sugeruje się dodanie EPA (IPE) do statyn. (<i>Zalecenie: warunkowe, jakość dowodów: niska</i>)</li> <li>• U dorosłych z hipertriglicerydemią (150-499 mg/dl), u których występuje choroba sercowo-naczyniowa lub u których występuje zwiększone ryzyko choroby sercowo-naczyniowej, sugeruje się, aby nie stosować EPA plus DHA w połączeniu z terapią statynami. (<i>Klasa zalecenia: warunkowa, jakość dowodów: niska</i>)</li> <li>• U dorosłych z hipertriglicerydemią (150-499 mg/dl), u których występuje ASCVD lub u których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia ASCVD, zaleca się, aby nie stosować niacyny w połączeniu ze zwykłą opieką. (<i>Zalecenie: silne, pewność dowodów: niska</i>)</li> <li>• U dorosłych poddawanych farmakoterapii dyslipidemii, u których występuje ASCVD lub u których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia ASCVD, sugeruje się leczenie do osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C &lt;70 mg/dl. (<i>Zalecenie: warunkowe, pewność dowodów: niska</i>)</li> </ul> <p><i>Poziom zalecenia</i></p> <p><i>Silne - zespół jest przekonany, że pożądane skutki przestrzegania zalecenia przewyższają skutki niepożądane.</i></p> <p><i>Warunkowe - zespół stwierdza, że pożądane skutki przestrzegania zalecenia prawdopodobnie przewyższają skutki niepożądane, lecz nie jest tego pewien.</i></p> <p><i>Brak rekomendacji - brak rekomendacji.</i></p> <p><i>Oświadczenie o dobrych praktykach - zalecenie oparte na powszechnie akceptowanej, oczywistej i ugruntowanej praktyce klinicznej, której korzyści są oczywiste, a potencjalne szkody minimalne lub żadne.</i></p> <p><i>Pewność dowodów</i></p> <p><i>Wysoka - jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu.</i></p> <p><i>Umiarkowana - prawdziwa ocena efektu prawdopodobnie będzie bliska szacunkowi efektu, ale istnieje możliwość, że będzie się ona znacząco różnić.</i></p> <p><i>Niska - nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: rzeczywisty efekt może znacząco różnić się od oszacowanego efektu.</i></p> <p><i>Bardzo niska - prawdziwa ocena efektu prawdopodobnie będzie znacząco różnić się od oceny efektu.</i></p> |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region)      | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI<br>2025 (USA) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z ACS zaleca się intensywną terapię statynami, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych (MACE)*. [1, A]</li> <li>• U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS), którzy już stosują maksymalnie tolerowaną terapię statynami i stężenie cholesterolu LDL-C wynosi <math>\geq 70</math> mg/dl (<math>\geq 1,8</math> mmol/l), zaleca się dodanie innego niż statyna leku obniżającego stężenie lipidów w celu dalszego zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych (MACE)**. [1, A]</li> <li>• U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, u których występuje nietolerancja statyn, zaleca się leczenie obniżające poziom lipidów bez stosowania statyn w celu obniżenia poziomu LDL-C i zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE). [1, B-R]</li> <li>• U pacjentów z ACS, którzy już przyjmują maksymalnie tolerowaną terapię statynami, przy stężeniu LDL-C wynoszącym od 55 do 69 mg/dl (<math>\geq 1,4</math> do <math>&lt;1,8</math> mmol/l), dodanie leku obniżającego poziom lipidów innego niż statyna jest uzasadnione w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia MACE*. [2a, B-R]</li> <li>• Jako niestatynowe leki obniżające stężenie LDL-C, w wytycznych wymieniono: ezetymib, inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab, inkilisiran) oraz/lub kwas bempediowy.</li> <li>• U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) można rozważyć równoczesne rozpoczęcie leczenia ezetimibem w skojarzeniu z maksymalnie tolerowaną statyną w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (MACE). [2b, B-R]</li> </ul> <p><i>Klasa (siła) rekomendacji</i></p> <p><i>Klasa 1 (Silne)</i><br/> <i>Korzyść &gt;&gt;&gt; Ryzyko</i><br/> <i>Klasa 2a (Umiarkowane)</i><br/> <i>Korzyść &gt;&gt; Ryzyko</i><br/> <i>Klasa 2b (Stabe)</i><br/> <i>Korzyść ≥ Ryzyko</i><br/> <i>Klasa 3: Brak korzyści (Umiarkowane)</i><br/> <i>Korzyść = Ryzyko</i><br/> <i>Klasa 3: Szkoda (Silne)</i><br/> <i>Ryzyko &gt; Korzyść</i></p> <p><i>Poziom dowodów</i><br/> <i>Poziom A</i></p> |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p><i>Dowody wysokiej jakości z więcej niż jednego randomizowanego badania klinicznego (RCT); metaanalizy wysokiej jakości badań RCT; jedno lub więcej badań RCT potwierdzonych przez wysokiej jakości badania rejestracyjne. Poziom B-R (Randomizowane)</i></p> <p><i>Dowody umiarkowanej jakości z jednego lub więcej randomizowanych badań klinicznych; metaanalizy randomizowanych badań klinicznych o umiarkowanej jakości. POZIOM B-NR (Nierandomizowane)</i></p> <p><i>Dowody umiarkowanej jakości z jednego lub więcej dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych lub rejestracyjnych; metaanalizy takich badań. POZIOM C-LD (Ograniczone dane)</i></p> <p><i>Randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub rejestracyjne z ograniczeniami w projekcie lub wykonaniu; metaanalizy takich badań; badania fizjologiczne lub mechanistyczne u ludzi. POZIOM C-EO (Opinia ekspercka)</i></p> <p><i>Konsensus opinii ekspertów oparty na doświadczeniu klinicznym.</i></p> <p>* Zmodyfikowane lub<br/> ** zaadaptowano z „Wytycznych AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA z 2023 r. dotyczących leczenia pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową”.</p> |
| IAS 2023 (Międzynarodowe)         | <p>Terapia ukierunkowana na PCSK9 powinna zostać dodana, jeśli za pomocą diety, maksymalnie tolerowanych statyn, ezetimibu, kwasu bempediowego i innych terapii wspomagających nie uda się osiągnąć docelowych wartości cholesterolu LDL. [1A]</p> <p><i>Zaleceniom klinicznym nadano klasy zaleceń (1 = silne, 2 = umiarkowane i 3 = słabe) i odpowiadające im poziomy wiarygodności (A = wysokie, B = umiarkowane i C = niskie)</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ILEP 2024 (Międzynarodowe)        | <p><b>Pacjent z ASCVD</b></p> <p>Kwalifikacja pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACS (ostry zespół wieńcowy),</li> <li>• HeFH (rodzinną hipercholesterolemię),</li> <li>• Ekstremalnie wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe,</li> <li>• Cukrzyca,</li> <li>• Nietolerancja statyn.</li> </ul> <p>Rozpoczęcie skojarzonej terapii obniżającej poziom lipidów (LLT - <i>lipid-lowering therapy</i>):</p> <p>Rozpoczęcie od terapii wielolekowej.</p> <p>Kroki terapii LLT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I etap (terapia dwulekowa):</li> </ul> <p>- Maksymalnie tolerowana dawka statyn o wysokiej intensywności i Ezetymib.</p> <p>Możliwość stosowania kombinacji leków w jednej tabletkce.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• II etap (terapia trzylekowa):</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p>Maksymalnie tolerowana dawka statyn o wysokiej intensywności, Ezetymib i kwas bempediowy (lub PCSK9i/<b>inklisiran</b> zamiast kwasu bempediowego).<br/>Możliwość stosowania kombinacji leków w jednej tabletkce.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• III etap (terapia czterolekowa):<br/>Maksymalnie tolerowana dawka statyn o wysokiej intensywności, Ezetymib i kwas bempediowy i PCSK9i/<b>inklisiran</b>.<br/>Możliwość stosowania kombinacji leków w jednej tabletkce.</li> </ul> <p>Monitorowanie terapii:<br/>Po 4-6 tygodniach kontrola poziomu LDL-C.<br/>Jeśli LDL-C &lt; 55 mg/dl: Kontrola po 3 miesiącach.<br/>Jeśli LDL-C ≥ 55 mg/dl: Intensyfikacja terapii LLT i/lub skierowanie do specjalistycznego ośrodka lipidowego.</p> <p><b>Pacjent z ekstremalnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</b><br/>Terapia początkowa:<br/>Rozpoczęcie skojarzonej terapii obniżającej poziom lipidów (LLT - terapia hipolipemizująca).<br/>Etapy terapii LLT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I etap (terapia trzylekowa):<br/>Maksymalnie tolerowana dawka statyn o wysokiej intensywności, Ezetymib i PCSK9i/<b>inklisiran</b>.<br/>LUB<br/>Maksymalnie tolerowana dawka statyn o wysokiej intensywności, Ezetymib i Kwas bempediowy.<br/>Możliwość stosowania kombinacji leków w jednej tabletkce.</li> <li>• II etap (terapia czterolekowa):<br/>Maksymalnie tolerowana dawka statyn o wysokiej intensywności, Ezetymib, Kwas bempediowy i PCSK9i/<b>inklisiran</b>.<br/>Możliwość zastosowania kombinacji leków w jednej tabletkce.</li> </ul> <p>Monitorowanie terapii:<br/>Po 4-6 tygodniach kontrola poziomu LDL-C.<br/>Jeśli LDL-C &lt; 40 mg/dl: Kontrola po 3 miesiącach.<br/>Jeśli LDL-C ≥ 40 mg/dl: Intensyfikacja LLT i/lub skierowanie do specjalistycznego ośrodka lipidowego.</p> <p><b>Pacjent z częściową lub całkowitą nietolerancją statyn</b><br/>Terapia początkowa:<br/>Rozpoczęcie skojarzonej terapii obniżającej poziom lipidów (LLT - terapia hipolipemizująca).<br/>Etapy terapii LLT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I etap:</li> </ul> <p>Opcje leczenia:<br/>Piwastatyna + Ezetymib.<br/>Piwastatyna + Ezetymib + Kwas bempediowy.<br/>Ezetymib + Kwas bempediowy.</p> |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <p>Piwastatyna + Maksymalnie tolerowana dawka innej statyny + Ezetymib.<br/>Kombinacje leków mogą być stosowane w formie jednej tabletki.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• II etap:</li> </ul> <p>Opcje intensyfikacji leczenia:<br/>         Piwastatyna + Ezetymib + PCSK9i/<b>inklisiran</b>.<br/>         Piwastatyna + Ezetymib + Kwas bempediowy + PCSK9i/<b>inklisiran</b>.<br/>         Ezetymib + Kwas bempediowy + PCSK9i/<b>inklisiran</b>.<br/>         Piwastatyna + Maksymalnie tolerowana dawka innej statyny + Ezetymib + PCSK9i/<b>inklisiran</b>.</p> <p>Monitorowanie terapii:<br/>         Po 4-6 tygodniach kontrola poziomu LDL-C.<br/>         Jeśli LDL-C &lt; 55 mg/dl: Kontrola po 3 miesiącach.<br/>         Jeśli LDL-C ≥ 55 mg/dl: Intensyfikacja LLT i/lub skierowanie do specjalistycznego ośrodka lipidowego.</p> <p><b>Pacjent z ASCVD (miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową), stanem przedcukrzycowym, zespołem metabolicznym lub cukrzycą</b></p> <p>Terapia początkowa:<br/>         Rozpoczęcie skojarzonej terapii obniżającej poziom lipidów (LLT - terapia hipolipemizująca).</p> <p>Etapy terapii LLT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I etap (terapia dwulekowa):</li> </ul> <p>Opcje leczenia:<br/>         Piwastatyna + Ezetymib.<br/>         Umiarkowana dawka statyny o wysokiej intensywności + Ezetymib.<br/>         Możliwość zastosowania kombinacji leków w jednej tabletki.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• II etap (terapia trzylekowa):</li> </ul> <p>Opcje intensyfikacji leczenia:<br/>         Piwastatyna + Ezetymib + Kwas bempediowy.<br/>         Umiarkowana dawka statyny o wysokiej intensywności + Ezetymib + Kwas bempediowy.<br/>         Możliwość stosowania kombinacji leków w jednej tabletki.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• III etap (terapia czterolekowa):</li> </ul> <p>Opcje intensyfikacji leczenia:<br/>         Piwastatyna + Ezetymib + Kwas bempediowy + PCSK9i/<b>inklisiran</b>.<br/>         Umiarkowana dawka statyny o wysokiej intensywności + Ezetymib + Kwas bempediowy + PCSK9i/<b>inklisiran</b>.<br/>         Możliwość stosowania kombinacji leków w jednej tabletki.</p> <p>Monitorowanie terapii:<br/>         Po 4-6 tygodniach kontrola poziomu LDL-C.<br/>         Jeśli LDL-C &lt; 55 mg/dl: Kontrola po 3 miesiącach.</p> |



| Organizacja, rok<br>(kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                  |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | Jeśli LDL-C $\geq$ 55 mg/dl: Intensyfikacja LLT i/lub skierowanie do specjalistycznego ośrodka lipidowego. |

Podsumowując, zidentyfikowano 18 wytycznych dotyczących postępowania u pacjentów w populacjach odpowiadających wnioskowanym. Spośród nich 5 wytycznych zostało wydanych przez polskie organizacje.

W najnowszych polskich wytycznych PTK 2025 (V Deklaracja Sopocka) podstawowym narzędziem terapii jest modyfikacja stylu życia. W zakresie strategii farmakoterapeutycznej u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym terapią pierwszego wyboru jest terapia skojarzona (optymalnie SPC) statyna + ezetimib. Terapię skojarzoną (optymalnie SPC) statyna + ezetimib należy preferować u wszystkich pacjentów, u których monoterapia statyną jest nieskuteczna. Brak skuteczności terapii statyną lub statyną + ezetimibem implikuje zasadność włączenia inhibitorów PCSK-9 lub inkisiranu. Pomocne w terapii mogą być fibraty lub leki zawierające odpowiednie kwasy omega-3. W przypadku wyselekcjonowanych pacjentów, u których nie ma możliwości stosowania inhibitorów/modulatorów proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin 9), rozwiązaniem może być afereza lipidowa.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi PTD 2025, u pacjentów z bardzo wysokim oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się stosowanie statyn w maksymalnych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach. Jeśli nie udaje się osiągnąć docelowych wartości lipidów, rekomenduje się połączenie statyny z ezetymibem. U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w przypadku nieskuteczności terapii statyną i ezetymibem lub nietolerancji statyn, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 (iPCSK9). W przypadku całkowitej nietolerancji statyn należy rozważyć stosowanie ezetymibu w monoterapii lub w skojarzeniu z iPCSK9. Alternatywnie można zastosować kwas bempeidowy.

Zgodnie z wytycznymi PTK 2023 dotyczącymi prewencji wtórnej zawału serca, u chorych bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego rekomenduje się rozważenie leku złożonego (FDC, fixed dose combination) zawierającego statynę w połączeniu z ezetymibem, a jeśli to nie wystarczy do osiągnięcia celów terapeutycznych, zaleca się dołączenie inhibitora białka PCSK9 (alirokumabu, ewolokumabu) / inkisiranu. U chorych ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego rekomenduje się natychmiastowe wdrożenie terapii skojarzonej statyną w wysokiej dawce + ezetimib, a w razie potrzeby inhibitorem PCSK9 lub inkisiranem.

Najnowsze wytyczne europejskie ESC 2025 zalecają rozważenie leczenia potrójną kombinacją maksymalnie tolerowanej statyny, ezetymibu i kwasu bempediowego jako strategię pierwszego rzutu u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i jest ona zalecana u pacjentów z częściową nietolerancją statyny z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Szczególne populacje, takie jak osoby z cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek (PChN), powinny otrzymać intensywną terapię skojarzoną statyną i ezetimibem, a w przypadku PChN najlepiej atorwastatynę, niezależnie od wyjściowych poziomów LDL-C, ponieważ rosuvastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. U pacjentów z całkowitą i częściową nietolerancją statyn zaleca się

terapię skojarzoną ezetymibem i kwasem bempediowym niezależnie od tego, czy ryzyko sercowo-naczyniowe jest wysokie czy bardzo wysokie. U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się późniejsze dodanie PCSK9. U z całkowitą nietolerancją statyn oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym można również rozważyć dodanie terapii ukierunkowanej na PCSK9.

Zgodnie z najnowszymi amerykańskimi wytycznymi ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025 u pacjentów z ACS zaleca się intensywną terapię statynami, a u tych którzy już stosują maksymalnie tolerowaną terapię statynami i stężenie cholesterolu LDL-C wynosi  $\geq 70$  mg/dl, zaleca się dodanie innego niż statyna leku obniżającego stężenie lipidów. (przy nietolerancji statyn - leczenie obniżające poziom lipidów bez stosowania statyn). U pacjentów z ACS, którzy już przyjmują maksymalnie tolerowaną terapię statynami, przy stężeniu LDL-C wynoszącym od 55 do 69 mg/dl, zaleca się dodanie leku obniżającego poziom lipidów innego niż statyna. U tych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) można rozważyć równoczesne rozpoczęcie leczenia ezetimibem w skojarzeniu z maksymalnie tolerowaną statyną w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych.

Najnowsze amerykańskie wytyczne AACE 2025 sugerują dodanie ewolokumabu lub alirokumabu do standardowego leczenia u pacjentów, u których terapia statynami nie daje docelowego rezultatu. U pacjentów z nietolerancją statyn i ASCVD/podwyższonym ryzykiem ASCVD, sugeruje się stosowanie kwasu bempediowego.

Według międzynarodowych wytycznych IAS 2023 terapia ukierunkowana na PCSK9 powinna zostać dodana, jeśli za pomocą diety, maksymalnie tolerowanych statyn, ezetimibu, kwasu bempediowego i innych terapii wspomagających nie uda się osiągnąć docelowych wartości cholesterolu LDL.

Wytyczne ILEP 2024 (International Lipid Expert Panel) dotyczące postępowania w zaburzeniach gospodarki lipidowej oraz leczenia dyslipidemii sugerują leczenie maksymalnie tolerowaną dawką statyn o wysokiej intensywności w połączeniu z ezetymibem i kwas bempediowy (lub PCSK9i/inklisiran zamiast kwasu bempediowego). U pacjentów z ekstremalnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym sugeruje się leczenie maksymalnie tolerowaną dawką statyn o wysokiej intensywności w połączeniu z ezetymibem, kwasem bempediowym i PCSK9i/inklisiranem. U pacjentów z częściową lub całkowitą nietolerancją statyn zalecanym leczeniem w przypadku intensyfikacji leczenia jest: piwastatyna + ezetymib + PCSK9i/inklisiran, piwastatyna + ezetymib + kwas bempediowy + PCSK9i/inklisiran, ezetymib + kwas bempediowy + PCSK9i/inklisiran, piwastatyna + maksymalnie tolerowana dawka innej statyny + ezetymib + PCSK9i/inklisiran. Pacjentom z ASCVD, stanem przedcukrzycowym, zespołem metabolicznym lub cukrzycą sugeruje się w przypadku intensyfikacji leczenia następujące rozwiązania: piwastatyna + ezetymib + kwas bempediowy + PCSK9i/inklisiran, umiarkowana dawka statyny o wysokiej intensywności + ezetymib + kwas bempediowy + PCSK9i/inklisiran.

## 2.9 Wybór populacji docelowej

- Dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:
  - Pewna lub prawdopodobna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj.  $\geq 6$  punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network i

stężenie cholesterolu LDL > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety oraz:

- zastosowania intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łącznie czas leczenia co najmniej 2 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) lub
- występowania u pacjentów całkowitej nietolerancji statyn, definiowanej 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).

- **Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (wg definicji PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT):**

- Stężenie cholesterolu LDL > 70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i:
  - zastosowania intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łącznie czas leczenia co najmniej 2 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) lub
  - występowania u pacjentów całkowitej nietolerancji statyn, definiowanej 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).

Oraz jedno z poniższych kryteriów:

- stan po ostrym zespole wieńcowym
- lub
- choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych rozumiana jako: przebyta angioplastyka wieńcowa, przewlekły zespół wieńcowy z udokumentowaną w badaniach obrazowych obecnością blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych
- lub
- cukrzyca typu 2 oraz
  - współistniejąca rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego (przebyty zawał serca, przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udokumentowana w badaniach obrazowych obecność blaszek miażdżycowych)

w tętnicach wieńcowych, przebyty udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń obwodowych definiowana jako: przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy, lub obecność blaszek miażdżycowych udokumentowana w badaniach obrazowych, lub chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0.85)) lub

- poważne uszkodzenie narządowe definiowane jako:

- eGFR <45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> niezależnie od albuminurii, lub
- eGFR 45- 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> oraz albuminuria (UACR 30-300 mg/g; stadium A2), lub
- białkomocz (UACR >300 mg/g; stadium A3), lub
- obecność choroby mikronaczyniowej w przynajmniej trzech różnych miejscach, np. albuminuria (stadium A2) plus retinopatia, plus neuropatia, lub
- 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe > 20% według kalkulatora SCORE2-Diabetes

lub

- przewlekła choroba nerek definiowana jako:

- eGFR <45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> niezależnie od albuminurii, lub

- eGFR 45- 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> oraz albuminuria (UACR 30-300 mg/g; stadium A2), lub

- albuminuria (UACR >300 mg/g; stadium A3) niezależnie od eGFR

oraz współistniejąca rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego (zawał serca, przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń obwodowych definiowana jako przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy, lub obecność blaszek miażdżycowych udokumentowana w badaniach obrazowych, lub chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0.85)).

lub

- choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe, rozumiana jako: choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0.85 lub przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych, lub amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub choroba tętnic mózgowych, tj.: przebyty udar mózgu niedokrwienny oraz stan funkcjonalny pacjenta 0-3 w zmodyfikowanej skali Rankina lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych lub objawowa miażdżyca tętnic śródczaszkowych lub ich > 70% zwężenie.

- **Dorośli pacjenci z ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (wg definicji PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT):**

- Stężenie cholesterolu LDL > 55 mg/dl (1.4 mmol/l) pomimo stosowania diety i:
  - zastosowania intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łącznie czas leczenia co najmniej 2 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) lub
  - występowania u pacjentów całkowitej nietolerancji statyn, definiowanej 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)

Oraz jedno z poniższych kryteriów:

- stan po ostrym zespole wieńcowym i innym incydencie naczyniowym (przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń definiowana jako przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy) w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do programu lekowego lub
- stan po ostrym zespole wieńcowym i występowanie objawowej choroby naczyń obwodowych lub występowanie choroby wielołożyskowej (miażdżycy wielopoziomowej) rozumiane jako występowanie istotnych zmian miażdżycowych w co najmniej 2 z następujących łożysk naczyniowych - naczynia wieńcowe, tętnice dogłowe, tętnice mózgowe i/lub inne naczynia obwodowe lub
- stan po ostrym zespole wieńcowym i wielonaczyniowa choroba wieńcowa, zdefiniowana jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub
- stan po ostrym zespole wieńcowym oraz pewna lub prawdopodobna diagnoza rodzinnej hipercholesterolemii lub
- stan po ostrym zespole wieńcowym ze współistniejącą cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka: podwyższone Lp(a) >50 mg/dl (125 nmol/l) lub hsCRP > 3 mg/l lub eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

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

1. dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:
  - a. w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C

będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny

lub

- b. samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

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

**Tab. 15. Zakres populacji we wnioskowanym oraz obecnie obowiązującym programie lekowym - różnice.**

|                                                                            | Wnioskowany program                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Aktualny program                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hipercholesterolemia rodzinna</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Skala Dutch Lipid Clinic Network                                           | ≥ 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | > 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Wcześniejsze leczenie statynami                                            | Przez 2 miesiące                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Przez 3 miesiące                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Okres leczenia statynami (pacjenci nietolerujący statyn)                   | Ustalony przez lekarza prowadzącego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ≥ 3 miesiące                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| ACS, CAD, PAD/CeVD, ASCVD+DM, ASCVD+CKD oraz DM (++)                       | Tak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Pacjenci z ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Poziom LDL-C                                                               | >55 mg/dl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | >70 mg/dl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Wcześniejsze leczenie statynami                                            | Przez 2 miesiące                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Przez 3 miesiące                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Okres leczenia statynami (pacjenci nietolerujący statyn)                   | Ustalony przez lekarza prowadzącego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ≥ 3 miesiące                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Główne kryterium włączenia                                                 | Stan po ostrym zespole wieńcowym                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Przeżyty zawał serca do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Dodatkowe kryterium włączenia                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• inny incydent sercowo naczyniowy;</li> <li>• objawowa choroba naczyń obwodowych lub występowanie choroby wielołożyskowej;</li> <li>• wielonaczyniowa choroba wieńcowa;</li> <li>• prawdopodobna diagnoza rodzinnej hipercholesterolemii;</li> <li>• cukrzyca i co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatkowo przeżyty zawał serca;</li> <li>• wielonaczyniową chorobą wieńcową;</li> <li>• wieki poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału;</li> <li>• po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej;</li> <li>• choroba tętnic obwodowych;</li> <li>• choroba tętnic mózgowych.</li> </ul> |

## 3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu inklisiranu w leczeniu HeFH oraz z ryzykiem ASCVD do obrotu została wydana 09.12.2020.

Inklisiran w leczeniu HeFH oraz z ryzykiem ASCVD został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 22.12.2021.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące inklisiranu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 16 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Leqvio®].

**Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | Leqvio® 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Opakowanie zawiera jedną ampułko-strzykawkę. Kod EAN: 07613421047276                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Kod ATC</b>                                               | C10AX16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | inklisiran                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                                 | Dorośli pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"><li>• heterozygotyczna hipercholesterolemią rodzinną;</li><li>• bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;</li><li>• z ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. (szczegóły w projekcie Programu Lekowego)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Dawkowanie</b>                                            | Zalecana dawka to 284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Droga podania</b>                                         | Podanie podskórne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>                 | Inklisiran jest dwuniciowym, małym interferującym kwasem rybonukleinowym (ang. <i>small interfering ribonucleic acid, siRNA</i> ) zmniejszającym stężenie cholesterolu, sprzężonym na nici kodującej z trójąntenową N-acetylogalaktozaminą (ang. <i>N-acetylgalactosamine, GalNAc</i> ), co ma ułatwić jego wychwyt przez hepatocyty. W hepatocytach inklisiran wykorzystuje mechanizm interferencji RNA i ukierunkowuje katalityczny rozkład mRNA na konwertazę proproteinową subtylizyny/keksyny typu 9. Takie działanie zwiększa recykling i ekspresję receptorów LDL-C na powierzchni hepatocytów, co nasila wychwyt LDL-C i zmniejsza stężenia LDL-C w krążeniu. |

Źródło: ChPL Leqvio®

#### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 17. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 17. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>   | EMA 09.12.2020<br>FDA 22.12.2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b> | <p>Produkt leczniczy Leqvio jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub</li> <li>• samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.</li> </ul> |
| <b>Status leku sierocego</b>                  | Nie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>         | Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

*Źródło: ChPL Leqvio®*

### 3.1.2 Zarejestrowane wskazania

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

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

### 3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

#### Dawkowanie

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

#### Dawki pominięte

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie krótszym niż 3 miesiące, należy podać inkisiran i kontynuować podawanie leku zgodnie z pierwotnym harmonogramem.

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie przekraczającym 3 miesiące, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania - inkisiran należy podać po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.



## Zmiana leczenia z przeciwciał monoklonalnych przeciwko PCSK9

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

### Szczególne populacje pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku (wiek $\geq 65$ lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek bądź u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Doświadczenie ze stosowaniem inklisiranu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. U tych pacjentów inklisiran należy stosować ostrożnie. Nie należy wykonywać hemodializy przez co najmniej 72 godziny po podaniu dawki inklisiranu.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności inklisiranu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Inklisiran jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch; alternatywne miejsca wstrzyknięcia to górna część ramienia lub udo. Wstrzyknięć nie należy podawać w miejsca objęte czynną chorobą skóry lub urazami, takimi jak oparzenia słoneczne, wysypki skórne, zapalenie lub zakażenia skóry.

Każdą dawkę wielkości 284 mg podaje się przy użyciu jednorazowej ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

## 3.1.4 Mechanizm działania

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

Inklisiran jest dwuniciowym, małym interferującym kwasem rybonukleinowym (ang. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA) zmniejszającym stężenie cholesterolu, sprzężonym na nici kodującej z trójantenową N-acetylogalaktozaminą (ang. N-acetylgalactosamine, GalNAc), co ma ułatwić jego wychwyt przez hepatocyty. W hepatocytach inklisiran

wykorzystuje mechanizm interferencji RNA i ukierunkowuje katalityczny rozkład mRNA na konwertazę proproteinową subtylizyny/keksyny typu 9. Takie działanie zwiększa recykling i ekspresję receptorów LDL-C na powierzchni hepatocytów, co nasila wychwyt LDL-C i zmniejsza stężenia LDL-C w krążeniu.

### 3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 3.1.6 Przedawkowanie

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

### 3.1.7 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

**Tab. 18. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych inkisiranu - ChPL Leqvio®.**

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

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia leku*

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

## Szczególne populacje pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

### *Immunogenność*

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

### *Wyniki badań laboratoryjnych*

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

## 3.1.8 Kompetencje personelu medycznego

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

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C PL-02 222 Warszawa.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie inklisiran (Leqvio®) jest refundowany w ramach programu lekowego B.101 leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi:

- dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:
  - potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;
  - LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:

- a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg lub
  - b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn - jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące); albo
- pacjenci, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni ewolokumabem zakwalifikowani do programu lekowego po osiągnięciu pełnoletności, którzy podlegają przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych bez konieczności spełnienia kryteriów ogólnych kwalifikacji.
- dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego:
  - 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 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).
  - przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miazdzącą 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 naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub
      - wiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału, lub
      - po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej,
    - b) z chorobą miazdzącą tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako:
      - choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.:
        - chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85 lub
        - przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub
        - amputacja kończyny z powodu choroby miazdźcowej lub

- choroba tętnic mózgowych, tj.:
  - przebyty udar mózgu niedokrwienny lub
  - przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub
  - przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych.

### 3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla inklisiranu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych dla inklisiranu o populację:

- **Dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:**
  - Pewna lub prawdopodobna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj.  $\geq 6$  punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network i stężenie cholesterolu LDL  $> 100$  mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety oraz:
    - zastosowania intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łączny czas leczenie co najmniej 2 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) lub
    - występowania u pacjentów całkowitej nietolerancji statyn, definiowanej 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).
- **Dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (wg definicji PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT):**
  - Stężenie cholesterolu LDL  $> 70$  mg/dl (1.8 mmol/l) pomimo stosowania diety i:
    - zastosowania intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łączny czas leczenie co najmniej 2 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) lub
    - występowania u pacjentów całkowitej nietolerancji statyn, definiowanej 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).

Oraz jedno z poniższych kryteriów:

- stan po ostrym zespole wieńcowym

lub

- choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych rozumiana jako: przebyta angioplastyka wieńcowa, przewlekły zespół wieńcowy z udokumentowaną w badaniach obrazowych obecnością blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych

lub

- cukrzyca typu 2 oraz

- współistniejąca rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego (przebyty zawał serca, przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udokumentowana w badaniach obrazowych obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, przebyty udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń obwodowych definiowana jako: przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy, lub obecność blaszek miażdżycowych udokumentowana w badaniach obrazowych, lub chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0.85)) lub

- poważne uszkodzenie narządowe definiowane jako:

- eGFR <45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> niezależnie od albuminurii, lub
- eGFR 45- 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> oraz albuminuria (UACR 30-300 mg/g; stadium A2), lub
- białkomocz (UACR >300 mg/g; stadium A3), lub
- obecność choroby mikronaczyniowej w przynajmniej trzech różnych miejscach, np. albuminuria (stadium A2) plus retinopatia, plus neuropatia, lub
- 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe > 20% według kalkulatora SCORE2-Diabetes

lub

- przewlekła choroba nerek definiowana jako:

- eGFR <45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> niezależnie od albuminurii, lub

- eGFR 45- 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> oraz albuminuria (UACR 30-300 mg/g; stadium A2), lub

- albuminuria (UACR >300 mg/g; stadium A3) niezależnie od eGFR

oraz współistniejąca rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego (zawał serca, przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń obwodowych definiowana jako przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub

amputacja kończyny z powodu miażdżycy, lub obecność blaszek miażdżycowych udokumentowana w badaniach obrazowych, lub chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0.85)).

lub

- choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe, rozumiana jako: choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0.85 lub przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych, lub amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub choroba tętnic mózgowych, tj.: przebyty udar mózgu niedokrwienny oraz stan funkcjonalny pacjenta 0-3 w zmodyfikowanej skali Rankina lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych lub objawowa miażdżycowa tętnic śródczaszkowych lub ich > 70% zwężenie.
  - **Dorośli pacjenci z ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (wg definicji PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT):**
    - Stężenie cholesterolu LDL > 55 mg/dl (1.4 mmol/l) pomimo stosowania diety i:
      - zastosowania intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łącznie czas leczenia co najmniej 2 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) lub
      - występowania u pacjentów całkowitej nietolerancji statyn, definiowanej 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)
- Oraz jedno z poniższych kryteriów:
- stan po ostrym zespole wieńcowym i innym incydencie naczyniowym (przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń definiowana jako przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy) w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do programu lekowego lub
  - stan po ostrym zespole wieńcowym i występowanie objawowej choroby naczyń obwodowych lub występowanie choroby wielołożyskowej (miażdżycy wielopoziomowej) rozumiane jako występowanie istotnych zmian miażdżycowych w co najmniej 2 z następujących łożysk naczyniowych - naczynia wieńcowe, tętnice dogłowe, tętnice mózgowe i/lub inne naczynia obwodowe lub
  - stan po ostrym zespole wieńcowym i wielonaczyniowa choroba wieńcowa, zdefiniowana jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub

- o stan po ostrym zespole wieńcowym oraz prawdopodobna diagnoza rodzinnej hipercholesterolemii lub
- o stan po ostrym zespole wieńcowym ze współistniejącą cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka: podwyższone Lp(a) >50 mg/dl (125 nmol/l) lub hsCRP > 3 mg/l lub eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

[REDACTED]

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.

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

[REDACTED]

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 19. oraz Tab. 20. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

**Tab. 19. Ceny Leqvio®**

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

**Tab. 20. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.**

|                                     |                                               |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Proponowana cena zbytu netto        | [REDACTED]                                    |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Program lekowy                                |
| Poziom odpłatności                  | Bezpłatny                                     |
| Grupa limitowa                      | Istniejąca grupa limitowa: 1261.0, Inklisiran |



### 3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla inklisiranu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania leku inklisiran ze środków publicznych w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej oraz z ryzykiem choroby sercowo naczyniowym w ramach programu lekowego.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1261.0. W ramach tej grupy limitowej refundowany jest wyłącznie inklisiran, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

Wnioskodawca wnosi o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy), lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do kategorii odpłatności „bezpłatny” [Ustawa refundacyjna 2011].

### 3.5 Rekomendacje refundacyjne

#### 3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce, a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii hipercholesterolemii rodzinnej lub ryzyka ASCVD przedstawiono w Tab. 21.

**Tab. 21. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii HeFH oraz ryzyka ASCVD.**

| Nr zlecenia               | Interwencja          | Wnioskowane warunki | Wskazanie                                                                                                                                                       | Stanowisko Rady Przejrzystości                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Rekomendacje Prezesa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 182/2021<br>grudzień 2021 | Inklisiran (Leqvio®) | Program lekowy      | Pacjenci z zaburzeniami lipidowymi (heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzina oraz bardzo duże lub ekstremalne ryzyko chorób układu sercowo - naczyniowego) | <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2022 z dnia 14 marca 2022 roku</p> <p>Pozytywna warunkowo</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Leqvio® (inclisiranum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 284 mg/1,5 ml, 1, amp. -strzyk. 1,5 ml, kod GTIN 07613421047276, w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, w ramach wspólnej grupy limitowej z inhibitorami PCSK9 i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Porównywalna skuteczność w porównaniu do alirokumabu i ewolokumabu uzasadnia opinię pozytywną, pod warunkiem zastosowania mechanizmu RSS.</p> | <p>Rekomendacja nr 22/2022 z dnia 16 marca 2022 r.</p> <p>Pozytywna warunkowo</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Leqvio®, inclisiranum, Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 284 mg/1,5 ml, 1, aamp. -trzyk. 1,5 ml, kod GTIN 07613421047276 w programie lekowym „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Należy mieć na uwadze fakt, że ograniczenia analizy klinicznej (wysoka heterogeniczność badań, brak badań bezpośrednio porównujących oceniane technologie lekowe, brak potwierdzenia wpływu INK na śmiertelność sercowo-naczyniową i całkowitą) przekładają się także na niepewność wnioskowania w analizie ekonomicznej. Ze względu na te niepewności zaproponowane warunki instrumentu dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczające i ewentualna refundacja powinna wiązać się z pogłębieniem instrumentu dzielenia ryzyka. Z powodu braku przewagi wnioskowanej technologii nad komparatorem oraz z powodu ograniczeń przeprowadzonych analiz, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie ocenianej terapii ze środków publicznych we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie inhibitorami PCSK-9 lub inklisiranem pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)”, jedynie w przypadku zastosowania mechanizmu RSS.</p> |

### 3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla inklisiranu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 07.10.2024):

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

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 22.

**Tab. 22. Rekomendacje refundacyjne dla inklisiranu.**

| Organizacja, rok               | Wskazanie                                                                        | Decyzja   | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NICE 2021<br>(Wielka Brytania) | Inklisiran w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii | Pozytywna | Inklisiran jest zalecany jako opcja leczenia pierwotnej hipercholesterolemii (heterozygotycznej rodzinnej i nierodzinnej) lub mieszanej dyslipidemii jako uzupełnienie diety u dorosłych. Jest zalecany tylko, jeśli:<br>- w wywiadzie występuje którykolwiek z następujących zdarzeń sercowo-naczyniowych: ostry zespół wieńcowy (taki jak zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji), procedury rewaskularyzacji tętnic wieńcowych lub innych tętnic, choroba niedokrwienna serca, udar niedokrwienny lub choroba tętnic obwodowych oraz |

| Organizacja, rok   | Wskazanie                                                                               | Decyzja   | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                                                                                         |           | <p>- stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C) utrzymują się na poziomie 2,6 mmol/l lub wyższym, pomimo maksymalnie tolerowanej terapii obniżającej poziom lipidów, tj.: maksymalnie tolerowane statyny z innymi terapiami obniżającymi poziom lipidów lub bez nich lub inne terapie obniżające poziom lipidów, gdy statyny nie są tolerowane lub są przeciwwskazane</p> <p>- firma dostarcza inkalisiran zgodnie z ustaleniami handlowymi.</p> <p>Inkalisiran jest zalecany wyłącznie w badaniach nad leczeniem pierwotnej hipercholesterolemii (heterozygotycznej rodzinnej i nierodzinnej) lub mieszanej dyslipidemii u dorosłych, u których nie wystąpiły żadne zdarzenia sercowo-naczyniowe. Niniejsze badania mają formę badania klinicznego, które jest obecnie w fazie rozwoju.</p> <p>Niniejsze zalecenia nie mają na celu wpływania na leczenie inkalisiranem rozpoczęte w ramach NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby, u których zastosowano leczenie niezgodne z tymi zaleceniami, mogą kontynuować je bez zmiany ustaleń dotyczących finansowania obowiązujących przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, dopóki one i ich lekarz z NHS nie uznają za stosowne przerwania leczenia.</p> |
| SMC 2021 (Szkocja) | Heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna hipercholesterolemia oraz mieszana dyslipidemia | Pozytywna | <p>Ograniczenie SMC: do użytku specjalistycznego wyłącznie u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) i LDL-C <math>\geq 5,0</math> mmol/l, w pierwotnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych lub</li> <li>• pacjenci z HeFH i LDL-C <math>\geq 3,5</math> mmol/l, w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych lub</li> <li>• pacjenci z wysokim ryzykiem z powodu wcześniejszych incydentów sercowo-naczyniowych i LDL-C <math>\geq 4,0</math> mmol/l lub</li> <li>• pacjenci z nawracającą/wielonaczyniową chorobą i LDL-C <math>\geq 3,5</math> mmol/l.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Organizacja, rok     | Wskazanie                                                                                                                                | Decyzja             | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                                                                                                                                          |                     | W trzech badaniach fazy III zarówno procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C do dnia 510., jak i odsetek stężenia LDL-C skorygowany względem czasu od dnia 90. do dnia 540. były istotnie większe w przypadku stosowania inkisiranu w porównaniu z placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Awmsg 2022 (Walia)   | Pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) lub mieszana dyslipidemia                                       | Pozytywna warunkowa | <p>Inkisiran (Leqvio®) jest ograniczony do stosowania w subpopulacji licencjonowanych wskazań, u których występuje wysokie ryzyko dalszych zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z wysokim ryzykiem z powodu wcześniejszych zdarzeń CV i LDL-C <math>\geq 4,0</math> mmol/L, lub</li> <li>• pacjenci z nawracającą chorobą sercowo-naczyniową i LDL-C <math>\geq 3,5</math> mmol/l, lub</li> <li>• pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) i LDL-C <math>\geq 3,5</math> mmol/l, w profilaktyce wtórnej zdarzeń CV, lub</li> <li>• pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) i stężeniem LDL-C <math>\geq 5,0</math> mmol/l, w profilaktyce pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych.</li> </ul> |
| NCPE 2022 (Irlandia) | W leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (heterozygotycznej rodzinnej i nierodzinnej) lub mieszanej dyslipidemii u dorosłych pacjentów | Negatywna warunkowo | NCPE zaleca, aby inkisiran (Leqvio®) nie był rozważany do refundacji, chyba że można poprawić efektywność kosztową w stosunku do istniejących terapii.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| HAS 2024 (Francja)   | Dyslipidemia                                                                                                                             | Pozytywna warunkowa | <p>Pozytywna opinia dla refundacji Leqvio® (inkisiran) wyłącznie jako profilaktyki pierwotnej w leczeniu dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, oprócz diety:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z samą statyną lub statyną z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów u pacjentów, którzy nie są w stanie osiągnąć docelowego stężenia LDL-C za pomocą statyny w maksymalnej tolerowanej dawce;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Organizacja, rok   | Wskazanie                                                                               | Decyzja             | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                                                                                         |                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów u pacjentów z udowodnioną nietolerancją statyn lub u których statyny są przeciwwskazane.</li> </ul> <p>W prewencji wtórnej, ze względu na brak danych dotyczących redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych (do momentu uzyskania wyników badań ORION-4 i VICTORION-2P), lek LEQVIO (inclisiran) nie jest obecnie uwzględniany w strategii leczenia dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinna) lub mieszaną dyslipidemią, którzy mają ustaloną miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| ZN 2021 (Holandia) | Heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna hipercholesterolemia oraz mieszaną dyslipidemią | Pozytywna warunkowo | <p>Zorginstituut Nederland zaleca wprowadzenie inklisiranu na listę leków refundowanych. Inklisiran zostanie włączony do pakietu po udanych negocjacjach cenowych.</p> <p>Inklisiran może być stosowany u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią (rodzinna i nierodzinna) i wystarczająco wysokim ryzykiem, jeśli maksymalnie tolerowana statyna w połączeniu z ezetymibem nie osiąga celu leczenia. Inklisiran można wówczas stosować w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu ze statyną i ezetymibem;</li> <li>• tylko w skojarzeniu z ezetymibem, jeśli występuje nietolerancja statyn: ból mięśni związany ze stosowaniem statyn z co najmniej 3 różnymi statynami. Nietolerancja musi być stwierdzona zgodnie ze schematem i kryteriami opisanymi w konsensusie EAS/ESC.</li> </ul> <p>Pacjenci z wystarczająco wysokim ryzykiem są zdefiniowani jako 1 z poniższych grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;</li> </ul> |

| Organizacja, rok         | Wskazanie                                                                                                                                        | Decyzja             | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                                                                                                                                                  |                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z przebyłym incydem sercowo-naczyniowym lub nawracającym incydem sercowo-naczyniowym;</li> <li>• Pacjenci z cukrzycą typu 2 i doświadczonym zdarzeniem sercowo-naczyniowym;</li> <li>• Pacjenci z przebyłym zdarzeniem sercowo-naczyniowym oraz rozpoznaną i udokumentowaną nietolerancją statyn.</li> </ul>                                                                                 |
| ZN 2024 (Holandia)       | Heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna hipercholesterolemia oraz mieszana dyslipidemia                                                          | Pozytywna           | Zgodnie z nowymi warunkami pacjenci, którzy nie tolerują ezetimibu, nie muszą już stosować ezetimibu, aby kwalifikować się do refundacji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| G-BA/IQWiG 2021 (Niemcy) | Heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna hipercholesterolemia oraz mieszana dyslipidemia                                                          | Pozytywna           | <p>- W skojarzeniu ze statyną lub statyną skojarzoną z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie osiągają celów LDL-C wskutek zastosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn, lub</p> <p>- samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów z nietolerancją statyn lub u których statyny są przeciwwskazane.</p>                                                                             |
| PBS 2024 (Australia)     | Rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia, rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia z ASCVD, hipercholesterolemia nierodzinna z ASCVD | Pozytywna           | Inklisiran znajduje się na liście leków refundowanych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| CADTH 2024 (Kanada)      | Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna                                                                                                   | Pozytywna warunkowo | Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków zaleca, aby inklisiran był refundowany jako dodatek do zmian stylu życia, w tym diety, w celu dalszego obniżenia poziomu cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C) u dorosłych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH), którzy przyjmują maksymalną tolerowaną dawkę (MTD) statyn, z lub bez innych terapii obniżających poziom LDL-C, tylko wtedy, gdy spełnione są warunki: |

| Organizacja, rok     | Wskazanie                             | Decyzja   | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------|---------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                                       |           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwalifikowalność do refundacji inkłisiranu powinna opierać się na kryteriach stosowanych przez każdy z publicznych programów lekowych do rozpoczynania, odnawiania i przepisywania przeciwciał monoklonalnych PCSK9 (tj. alirokumabu i ewolokumabu) obecnie refundowanych w celu obniżenia poziomu LDL-C u dorosłych z HeFH,</li> <li>• Inkłisiran nie powinien być refundowany w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi PCSK9,</li> <li>• Inkłisiran powinien być negocjowany w taki sposób, aby nie przekraczał kosztu programu lekowego leczenia najmniej kosztownym komparatorem refundowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z HeFH, którzy wymagają dodatkowego obniżenia stężenia LDL-C pomimo maksymalnie tolerowanej terapii statyną.</li> </ul> |
| CADTH 2024b (Kanada) | Hipercholesterolemia rodzinna z ASCVD | Negatywna | Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków zaleca, aby inkłisiran nie był refundowany jako dodatek do zmian stylu życia, w tym diety, w celu dalszego obniżenia poziomu LDL-C u dorosłych z nFH z ASCVD, którzy przyjmują maksymalnie tolerowane statyny, z lub bez innych terapii obniżających poziom LDL-C.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |



## 4 Technologie opcjonalne

### 4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].

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

Wnioskowana populacja jest populacją, w której dostępne leczenie hipolipemizujące obejmuje głównie stosowanie statyn oraz połączenia statyn z ezetymibem. Mając na uwadze powyższe, leczenie to stanowi naturalny wybór technologii opcjonalnych. Nie mniej należy podkreślić, że leczenie statynami czy ezetymibem w praktyce medycznej nie zostanie zastąpione przez ocenianą technologię, ale uzupełnione. W praktyce zatem technologią opcjonalną jest de facto brak opcji terapeutycznych tj. stosowanie dotychczasowego leczenia, które w związku z kryteriami włączenia do PL jest w tej populacji niewystarczające do osiągnięcia zalecanych poziomów redukcji stężenia LDL-C. Jedynie w przypadku nietolerancji statyn, istnieje teoretyczna opcja terapeutyczna - kwas bempediowy. Nie mniej, nie stanowi on aktualnej praktyki medycznej - nie jest on refundowany w Polsce, a jedynie jest dostępny w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych. Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia od 1 stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2023 r. wydano 2 zgody na refundację produktu leczniczego Nilemdo (bempedoic acid, 28 tabletek powlekanych 180 mg) dla 1 pacjenta, dla którego zrefundowano 13 opakowań produktu. W związku z powyższym oraz sugestią analityków agencji, przedstawioną w dokumencie dotyczącym spełnienia minimalnych wymagań, kwas bempediowy został pominięty jako technologia opcjonalna dla wnioskowanej interwencji.

Inne dostępne modulatory białka PCSK9 (alirokumab oraz ewolokumab) nie są refundowane w tak szerokim wskazaniu, stąd i one nie stanowią technologii opcjonalnej dla inklisiranu. Inklisiran w wytycznych klinicznych pozycjonowany jest analogicznie do inhibitorów PCSK9. Leki działające na białko PCSK9 mimo odmiennego mechanizmu (inklisiran vs alirokumab i ewolokumab) powodują podobne efekty metaboliczne (LDL) i kliniczne, zachodzi efekt klasy. Na podstawie powyższych założeń, w przypadku braku danych klinicznych dla inklisiranu, wspomagająco można zastosować dane dla alirokumabu oraz ewolokumabu.

Tab. 23. Zestawienie wybranych komparatorów.

| Komparator                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                               | Uzasadnienie wnioskodawcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Populacja tolerująca statyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>statyny w najwyższych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem.</li> </ul> <p>Populacja nietolerująca statyn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>standardowe postępowanie obejmujące stosowanie m.in. ezetymibu.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pewna lub prawdopodobna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii,</li> <li>Bardzo wysokie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego,</li> <li>Ekstremalne ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego.</li> </ul> | <p>Standardy postępowania w tych grupach chorych obejmują leczenie silnymi statynami w pierwszej linii leczenia, a w przypadku nieskuteczności, wdrożenie terapii skojarzonej statyn z ezetymibem. W kolejnej linii leczenia u pacjentów nieosiągających celu terapeutycznego najnowsze wytyczne rekomendują dodanie do dotychczasowego schematu inhibitorów PCSK9 lub inkilisiranu. W warunkach polskich we wnioskowanej populacji, u której doszło do wyczerpania dostępnych metod farmakoterapii, nie ma możliwości dalszej intensyfikacji leczenia. Dlatego też jedyną opcją dalszej terapii w tej grupie pacjentów jest kontynuacja dotychczasowego postępowania medycznego, która polega najczęściej na dalszym przyjmowaniu statyn i ezetymibu, pomimo ich suboptymalnej skuteczności. W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują statyn postępowanie medyczne opiera się na przyjmowaniu samego ezetymibu.</p> |

## 4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie w leczeniu zaburzeń lipidowych finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- W ramach grupy limitowej 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA:
  - Atorwastatyna;
  - Rozuwastatyna;

- Lowastatyna;
- Simwastatyna;
- W ramach grupy limitowej 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego:
  - Ezetymib
  - Ezetymib + Atorwastatyna;
  - Ezetymib + Rozuwastatyna.

Ze względu na wysoka liczbę refundowanych preparatów (szczególnie w obrębie grupy 46.0) odstąpiono od szczegółowego przedstawienia warunków refundacji. Wszystkie leki z grupy 46.0 i 48.0 są refundowane z 30% odpłatnością pacjenta.

Wszystkie preparaty z grupy 46.0 refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Dodatkowo część preparatów ma wskazanie pozarejestrowane zdefiniowane jako 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.

W grupie 48.0 refundację objęte są następujące wskazania:

- Leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii:
  - połączenie rosuwastatyna + 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:
  - ezetymib;
- 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:
  - połączenie atorwastatyna + ezetymib;
- 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:

- połączenie atorwastatyna + ezetymib
- zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii:
  - połączenie rosuwastatyna + ezetymib.

## **4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów**

### **4.3.1 Atorwastatyna**

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące atorwastatyny. Dane dotyczące analizowanej substancji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Atoris [ChPL Atoris].

#### **4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania**

##### **Hipercholesterolemia**

Atoris jest stosowany jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji Fredricksona) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia. Atoris jest również stosowany w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako leczenie wspomagające inne leczenie hipolipemizujące (np. afereza cholesterolu LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.

##### **Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym**

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

#### **4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania**

##### **Dawkowanie**

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Atoris pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy utrzymywać podczas leczenia produktem leczniczym Atoris. Dawkę należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) przed rozpoczęciem leczenia, założonego celu terapeutycznego i reakcji pacjenta na leczenie. Zwykle stosowana dawka początkowa to 10 mg raz na dobę. Modyfikacji dawki należy dokonywać co 4 tygodnie lub rzadziej. Dawka maksymalna wynosi 80 mg raz na dobę.

##### **Pierwotna hipercholesterolemia i złożona (mieszana) hiperlipidemia**

U większości pacjentów wystarczająca jest dawka 10 mg produktu leczniczego Atoris podawana raz na dobę. Skuteczność terapeutyczną obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.

##### **Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna**

Leczenie należy rozpoczynać od 10 mg produktu leczniczego Atoris na dobę. Dawkę należy ustalać indywidualnie, a zmiany dawki należy dokonywać co 4 tygodnie, do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie można albo zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg na dobę albo podawać atorwastatynę w dawce 40 mg raz na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

### **Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna**

Dostępne są tylko ograniczone dane. Dawka atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej wynosi od 10 mg do 80 mg na dobę. Atorwastatynę należy stosować u tych pacjentów jako leczenie wspomagające inne leczenie hipolipemizujące (np. aferezę LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.

### **Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym**

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

### **Zaburzenia czynności nerek**

Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Atoris należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu leczniczego Atoris jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby.

### **Jednoczesne stosowanie z innymi lekami**

U pacjentów przyjmujących w skojarzeniu z atorwastatyną leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające elbaswir z grazoprewirem lub letermowir stosowany w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii, nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg/dobę. Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących letermowir jednocześnie z cyklosporyną.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność zalecanych dawek u pacjentów w wieku powyżej 70 lat są podobne jak w populacji ogólnej.

### **Dzieci i młodzież**

#### *Hipercholesterolemia*

Stosowanie produktu leczniczego u dzieci powinno odbywać się tylko pod kontrolą lekarzy specjalistów doświadczonych w leczeniu hiperlipidemii u dzieci i młodzieży. Należy regularnie dokonywać oceny stanu zdrowia pacjentów pod kątem skuteczności leczenia. W populacji pacjentów z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej w wieku 10 lat lub starszych, zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę. Dawka może być zwiększona do 80 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie i tolerancji leku. Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od zalecanego celu leczenia w odstępach 4 tygodni lub dłuższych. Zwiększenie dawki do 80 mg na dobę zostało poparte danymi pochodzącymi z badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów oraz ograniczoną ilością danych pochodzących z badań klinicznych z udziałem dzieci z heterozygotyczną

postacią hipercholesterolemii rodzinnej. Dane pochodzące z otwartych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej w wieku od 6 do 10 lat są dość ograniczone. Atorwastatyna nie jest wskazana w leczeniu pacjentów w wieku poniżej 10 lat. W tej grupie pacjentów bardziej odpowiednie może być stosowanie innych mocy/postaci farmaceutycznych atorwastatyny.

#### **Sposób podawania**

Produkt leczniczy Atoris przeznaczony jest do stosowania doustnego. Atorwastatynę podaje się w dawce pojedynczej o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

#### **4.3.1.3 Mechanizm działania**

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

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość reakcji enzymatycznej i odpowiedzialnego za konwersję 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie triglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL) są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptor LDL).

#### **4.3.1.4 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Atoris jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym trwałym zwiększeniem stężenia aminotransferaz w surowicy, przekraczającym 3-krotnie górną granicę normy,
- w ciąży, w okresie karmienia piersią, u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji,
- otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem.

#### **4.3.1.5 Przedawkowanie**

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

#### **4.3.1.6 Działania niepożądane**

W bazie danych kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących atorwastatyny spośród 16066 pacjentów leczonych przez średnio 53 tygodnie (8755 atorwastatyna vs. 7311 placebo), 5,2% pacjentów w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 4,0% w grupie

otrzymującej placebo przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. W oparciu o dane z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych produktu atorwastatyny.

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą:

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

**Tab. 24. Tabela zestawienia działań niepożądanych atorwastatyny.**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                         | Działania niepożądane                                                                                                                      | Częstość       |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             | zapalenie błony śluzowej nosa i gardła                                                                                                     | często         |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | małopłytkowość                                                                                                                             | rzadko         |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | reakcje alergiczne                                                                                                                         | często         |
|                                                                | anafilaksja                                                                                                                                | bardzo rzadko  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | hiperglikemia                                                                                                                              | często         |
|                                                                | hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, anoreksja                                                                                            | niezbyt często |
| Zaburzenia psychiczne                                          | koszmary senne, bezsenność                                                                                                                 | niezbyt często |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | ból głowy                                                                                                                                  | często         |
|                                                                | zawroty głowy, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, amnezja                                                                         | niezbyt często |
|                                                                | neuropatia obwodowa                                                                                                                        | rzadko         |
| Zaburzenia oka                                                 | nieostre widzenie                                                                                                                          | niezbyt często |
|                                                                | zaburzenia widzenia                                                                                                                        | rzadko         |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | szumy uszne                                                                                                                                | niezbyt często |
|                                                                | utrata słuchu                                                                                                                              | bardzo rzadko  |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa                                                                                                    | często         |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | zaparcia, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka                                                                                        | często         |
|                                                                | wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zapalenie trzustki                           | niezbyt często |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | zapalenie wątroby                                                                                                                          | niezbyt często |
|                                                                | cholestaza                                                                                                                                 | rzadko         |
|                                                                | niewydolność wątroby                                                                                                                       | bardzo rzadko  |
| Zmiany skórne i tkanki podskórnej                              | pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie                                                                                                        | niezbyt często |
|                                                                | obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka | rzadko         |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców                                                          | często         |
|                                                                | ból szyi, zmęczenie mięśni                                                                                                                 | niezbyt często |
|                                                                | miopatia, zapalenie mięśni, rhabdomyoliza, problemy dotyczące ścięgien czasami powikłane zerwaniem ścięgna                                 | rzadko         |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                         | ginekomastia                                                                                                                               | bardzo rzadko  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | złe samopoczucie, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka                                              | niezbyt często |



|                       |                                                                                               |                |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Badania diagnostyczne | nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi | często         |
|                       | obecność białych krwinek w moczu                                                              | niezbyt często |

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

### Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat leczonych atorwastatiną był na ogół podobny do profilu pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w obydwu grupach, niezależnie od oceny związku przyczynowego, były zakażenia. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe w badaniu klinicznym, trwającym przez okres trzech lat, opartym na ogólnej ocenie dojrzewania i rozwoju, ocenie na podstawie skali Tannera oraz pomiarze wzrostu i wagi. Profil bezpieczeństwa i tolerancji u dzieci i młodzieży był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny u pacjentów dorosłych.

Baza danych bezpieczeństwa klinicznego zawiera dane dotyczące 520 dzieci i młodzieży leczonych atorwastatiną, spośród których 7 pacjentów było w wieku <6 lat, 121 pacjentów w wieku 6-9 lat, a 392 pacjentów w wieku 10-17 lat. Na podstawie dostępnych danych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są podobne jak u pacjentów dorosłych.

Działania niepożądane związane z grupą leków:

- Zaburzenia funkcji seksualnych.
- Depresja.
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza w czasie długotrwałego leczenia.
- Cukrzyca: częstość występowania będzie zależała od występowania czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

#### 4.3.1.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Stosowanie produktu leczniczego u dzieci powinno odbywać się tylko pod kontrolą lekarzy specjalistów doświadczonych w leczeniu hiperlipidemii u dzieci i młodzieży.

### **4.3.2 Rosuwastatyna**

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rosuwastatyny. Dane dotyczące analizowanej substancji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Aporoza [ChPL Aporoza].

#### **4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania**

##### **Leczenie hipercholesterolemii**

Pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat lub starszych (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) - wspomagająco z dietą, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie wagi ciała) jest niewystarczające. Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 6 lat i starsze z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią - wspomagająco do diety i innych sposobów leczenia powodujących zmniejszenie stężenia lipidów (np. afereza LDL) lub, jeśli te sposoby leczenia są nieskuteczne.

##### **Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym**

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

#### **4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania**

##### **Dawkowanie**

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien stosować standardową dietę mającą na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu; stosowanie diety powinno być kontynuowane w trakcie leczenia. Dawkę należy ustalać indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie. Produkt leczniczy Aporoza może być przyjmowany o każdej porze dnia, niezależnie od posiłków.

##### **Leczenie hipercholesterolemii**

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

terapii po zastosowaniu dawki 20 mg oraz pozostających pod regularną kontrolą lekarską. Zaleca się, aby wprowadzanie dawki 40 mg odbywało się pod kontrolą lekarza specjalisty.

### **Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym**

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

### **Dzieci i młodzież**

Stosowanie produktu leczniczego u dzieci i młodzieży powinno być prowadzone tylko przez lekarza specjalistę.

*Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat (faza II-V wg. skali Tanner).*

*Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia.*

U dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zwykle stosowana dawka początkowa to 5 mg na dobę.

U dzieci w wieku od 6 do 9 lat z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią zwykły zakres dawek wynosi 5-10 mg doustnie raz na dobę. Bezpieczeństwo i skuteczność dawek większych niż 10 mg nie były badane w tej populacji.

U dzieci w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią zwykły zakres dawek wynosi 5-20 mg doustnie raz na dobę. Bezpieczeństwo i skuteczność dawek większych niż 20 mg nie były badane w tej populacji.

Zwiększanie dawki powinno odbywać się na podstawie indywidualnej reakcji i tolerancji leczenia dzieci i młodzieży, zgodnie z zaleceniami i rekomendacjami dotyczącymi leczenia pacjentów pediatrycznych. Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną dzieci i młodzież powinny być na standardowej diecie zmniejszającej stężenie cholesterolu; stosowanie diety powinno być kontynuowane podczas leczenia rozuwastatyną.

*Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia*

U dzieci w wieku od 6 do 17 lat z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią zalecana maksymalna dawka wynosi 20 mg raz na dobę. Zaleca się stosowanie początkowej dawki od 5 do 10 mg raz na dobę w zależności od wieku, masy ciała i wcześniej stosowanych statyn. Zwiększanie do maksymalnej dawki 20 mg raz na dobę powinno być prowadzone zgodnie z indywidualną reakcją i tolerancją na lek u dzieci i młodzieży, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia dzieci i młodzieży. Dzieci i młodzież powinny zostać poddane standardowej diecie obniżającej poziom cholesterolu przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną; dieta ta powinna być kontynuowana podczas leczenia rozuwastatyną. Dane dotyczące stosowania dawek innych niż 20 mg w tej populacji są ograniczone.

Tabletki 40 mg nie powinny być stosowane u dzieci i młodzieży.

*Dzieci w wieku poniżej 6 lat*

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Produkt leczniczy Aporoza nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

**Pacjenci w podeszłym wieku**

Zalecana dawka początkowa u pacjentów w wieku powyżej 70 lat wynosi 5 mg. Nie ma konieczności zmiany dawki ze względu na wiek pacjentów.

#### **Pacjenci z niewydolnością nerek**

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z niewielkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) wynosi 5 mg. Stosowanie dawek 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego Aporoza w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

#### **Pacjenci z niewydolnością wątroby**

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

#### **Rasa**

U pacjentów rasy azjatyckiej obserwowano zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na rozuwastatynę. U pacjentów pochodzących z Azji zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg. U tych pacjentów stosowanie dawek 40 mg jest przeciwwskazane.

#### **Polimorfizmy genetyczne**

Znane są specyficzne typy polimorfizmów genetycznych, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. U pacjentów, u których wiadomo, że występują takie określone polimorfizmy, zaleca się stosowanie niższej dziennej dawki rozuwastatyny.

#### **Pacjenci z czynnikami sprzyjającymi miopatii**

U pacjentów z czynnikami sprzyjającymi miopatii leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u niektórych pacjentów z tej grupy.

#### **Terapia skojarzona**

Rozuwastatyna jest substratem różnych białek transportujących (na przykład OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) zwiększa się, gdy rozuwastatynę podaje się jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu w wyniku interakcji z tymi białkami transportowymi (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy, w tym połączenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem, i (lub) typranawirem). Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków oraz w razie konieczności, rozważyć czasowe przerwanie leczenia rozuwastatyną. W sytuacjach, gdy jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych z rozuwastatyną jest nieuniknione, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko jednoczesnego leczenia i dostosowania dawki rozuwastatyny.

### 4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA. Kod ATC: C10AA07

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu. Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości VLDL i LDL.

### 4.3.2.4 Przeciwwskazania

Stosowanie rozuwastatyny jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w osoczu i zwiększeniem aktywności jednej z nich 3-krotnie powyżej górnej granicy normy (GGN),
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), • u pacjentów z miopatią,
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie sofosbuvir/welpatasvir/woksylaprewir,
- u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną,
- u pacjentek w czasie ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Stosowanie produktu leczniczego w dawce 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii lub rhabdomyolizy. Należą do nich:

- umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min),
- niedoczynność tarczycy,
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny,
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia produktu leczniczego w osoczu,
- rasa azjatycka,
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

### 4.3.2.5 Przedawkowanie

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

### 4.3.2.6 Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem rozuwastatyny są najczęściej łagodne i przemijające. Mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną, biorących udział w kontrolowanych badaniach klinicznych, musiało zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.

Tabela działań niepożądanych

Na podstawie danych z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, profil działań niepożądanych rozuwastatyny przedstawiono w poniższej tabeli. Wymienione działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ); nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Tab. 25. Tabela zestawienia działań niepożądanych rozuwastatyny.

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Często                           | Niezbyt często            | Rzadko                                               | Bardzo rzadko                  | Nieznana                                                                |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             |                                  |                           | Trombocytopenia                                      |                                |                                                                         |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             |                                  |                           | Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy |                                |                                                                         |
| Zaburzenia endokrynologiczne                                   | Cukrzyca                         |                           |                                                      |                                |                                                                         |
| Zaburzenia psychiczne                                          |                                  |                           |                                                      |                                | Depresja                                                                |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Bóle głowy, zawroty głowy        |                           |                                                      | Polineuropatia, utrata pamięci | Neuropatia obwodowa, zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne) |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |                                  |                           |                                                      |                                | Kaszel, duszność                                                        |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Zaparcia, nudności, bóle brzucha |                           | Zapalenie trzustki                                   |                                | Biegunka                                                                |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           |                                  |                           | Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych   | Żółtaczka, zapalenie wątroby   |                                                                         |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           |                                  | Świąd, wysypka, pokrzywka |                                                      |                                | Zespół Stevensa-Johnsona                                                |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Często      | Niezbyst często | Rzadko                                                                                         | Bardzo rzadko | Nieznana                                                                                     |
|---------------------------------------------------|-------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   |             |                 |                                                                                                |               | Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)                          |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni |                 | Miopatia (w tym zapalenie mięśni)<br>Rabdomioliza<br>Zespół toczniopodobny<br>Zerwanie mięśnia | Ból stawów    | Zaburzenia ścięgien, czasem komplikowane przez Martwicze autoimmunologiczne zapalenie mięśni |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |             |                 |                                                                                                | Krwiomocz     |                                                                                              |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            |             |                 |                                                                                                | Ginekomastia  |                                                                                              |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Astenia     |                 |                                                                                                |               | Obrzęk                                                                                       |

Wydaje się, że tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych zależy od dawki.

**Wpływ na czynność nerek:** U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, stwierdzanej testem paskowym. Podczas leczenia dawkami 10 mg lub 20 mg u mniej niż 1% pacjentów i u 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg stwierdzano zmianę wyniku białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „++” lub więcej w teście paskowym. Po zastosowaniu dawki 20 mg stwierdzano zmianę wyniku białka w moczu z „brak” lub „śląd” na „+” w teście paskowym nieznacznie częściej. W większości przypadków proteinuria zmniejsza się lub przemija samoistnie podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu nie wykazały, aby proteinuria poprzedzała wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek. U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie krwiomoczu, jednak dane z badań klinicznych wskazują, że częstość jego występowania jest niska.

**Działanie na mięśnie szkieletowe:** U pacjentów leczonych rozuwastatyną, szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii (w tym zapalenia mięśni) oraz rzadko, rabdomiolizy z lub bez ostrej niewydolności nerek. U pacjentów leczonych rozuwastatyną stwierdzano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej zależne od dawki. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. W razie zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej ( $>5 \times \text{GGN}$ ) należy przerwać leczenie.

**Wpływ na czynność wątroby:** U niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano, podobnie jak po zastosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zwiększenie aktywności aminotransferaz zależne od dawki. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

**W przypadku niektórych statyn odnotowano następujące działania niepożądane:** Zaburzenia seksualne.

Wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w przypadku długotrwałej terapii.

Częstość występowania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń dotyczących nerek i wątroby (objawiających się głównie zwiększoną aktywnością aminotransferaz) jest większa przy stosowaniu dawki 40 mg.

#### **Dzieci i młodzież**

Zwiększenie stężenia kinazy kreatyniny  $>10 \times \text{GGN}$  (górną granicą normy) i objawy ze strony mięśni występujące po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowane były częściej w 52-tygodniowym badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi. Pod innymi względami, profil bezpieczeństwa rozuwastatyny u dzieci i młodzieży był zbliżony do profilu bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów.

### **4.3.2.7 Kompetencje personelu medycznego**

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Stosowanie produktu leczniczego u dzieci i młodzieży powinno być prowadzone tylko przez lekarza specjalistę.

## **4.3.3 Lowastatyna**

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące lowastatyny. Dane dotyczące analizowanej substancji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Liprox [ChPL Liprox].

### **4.3.3.1 Zarejestrowane wskazania**

- 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.

Terapia lowastatyną nie zwalnia z obowiązku przestrzegania diety ubogiej w cholesterol.

### **4.3.3.2 Dawkowanie i sposób podania**

#### **Dawkowanie**

O rozpoczęciu podawania lowastatyny i wielkości dawki decyduje lekarz. Najczęściej zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg raz na dobę (1 tabletka) przyjmowana podczas wieczornego posiłku. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną hipercholesterolemią mogą rozpocząć leczenie od dawki 10 mg. Jeśli dawka ta nie powoduje co najmniej 20% zmniejszenia stężenia LDL-cholesterolu, można ją zwiększać nie częściej niż co 4 tygodnie. Maksymalna zalecana dawka nie może być większa niż 80 mg/dobę (4 tabletki). Lek w



dawkach 40 mg/dobę i większych można przyjmować w dwóch równych dawkach podzielonych w czasie porannego i wieczornego posiłku. U pacjentów stosujących jednocześnie leki immunosupresyjne oraz u pacjentów z niewydolnością nerek i zaburzeniami przepływu żółci, nie należy stosować dawki początkowej większej niż 10 mg/dobę (½ tabletki), a podtrzymującej większej niż 20 mg/dobę (1 tabletka). Dawkę leku należy zmniejszyć, gdy stężenie całkowitego cholesterolu zostanie zredukowane poniżej 140 mg/100 ml (3,6 mmol/l), a stężenie LDL-cholesterolu poniżej 75 mg/100 ml (1,94 mmol/l).

#### **Dzieci i młodzież**

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania lowastatyny u dzieci.

#### **Sposób podawania**

Tabletki należy przyjmować doustnie, raz na dobę, podczas wieczornego posiłku.

### **4.3.3.3 Mechanizm działania**

Kod i grupa farmakoterapeutyczna według klasyfikacji: Środki modyfikujące stężenie lipidów. Inhibitory reduktazy HMG-CoA. Kod ATC: C 10 AA 02

Lowastatyna jest nieczynną laktonową postacią odpowiedniego kwasu hydroksylowego, będącego bardzo silnym inhibitorem syntezy endogennego cholesterolu: jest środkiem zmniejszającym stężenie cholesterolu. Po wchłonięciu w przewodzie pokarmowym lowastatyna jest szybko hydrolizowana do  $\beta$ -hydroksykwasu, który jest inhibitorem kompetycyjnym reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA). Enzym ten katalizuje jeden z początkowych, wpływających na szybkość syntezy etapów biosyntezy cholesterolu w organizmie. W badaniach klinicznych wykazano, że lowastatyna zmniejsza całkowite stężenie cholesterolu w osoczu oraz stężenie cholesterolu zawartego we frakcji LDL (lipoproteiny o małej gęstości) i we frakcji VLDL (lipoproteiny o bardzo małej gęstości). Ponadto lowastatyna w średnim stopniu zwiększa stężenie cholesterolu zawartego we frakcji HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) oraz zmniejsza stężenie triglicerydów w osoczu. Aktywna postać lowastatyny jest specyficznym inhibitorem reduktazy HMG-CoA- enzymu, który katalizuje przemianę HMG-CoA do mewalonianu. Przemiana HMG-CoA do mewalonianu jest jednym z początkowych etapów biosyntezy cholesterolu, co powoduje, że podczas leczenia lowastatyną nie trzeba obawiać się gromadzenia potencjalnie toksycznych steroli. Ponadto HMG-CoA jest szybko przekształcany powtórnie do acetylo-koenzymu A, który uczestniczy w wielu procesach biosyntezy w organizmie.

### **4.3.3.4 Przeciwwskazania**

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu Liprox jest:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i okres karmienia piersią,
- czynna choroba wątroby,
- utrzymywanie się podwyższonego poziomu aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie przekraczającego normę),
- ciężka niewydolność nerek,

- choroby mięśni szkieletowych (miopatie),
- utrudniony odpływ żółci (cholestaza),
- jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP 3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, inhibitorów proteazy wirusa HIV, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu),
- jednoczesne stosowanie z mibefradilem, antagonistą kanału wapniowego z grupy pochodnych tetralolowych.

Produktu nie przyjmować równocześnie z alkoholem. Przyjmowanie lowastatyny przez osoby nadużywające alkoholu zwiększa ryzyko alkoholowego uszkodzenia wątroby. Osoby uzależnione od alkoholu nie powinny stosować tego produktu leczniczego

#### **4.3.3.5 Przedawkowanie**

Dotychczas nie ma szczególnych sposobów leczenia przedawkowania lowastatyny. Należy zastosować ogólne zasady leczenia ostrych zatruc i monitorować czynność wątroby. Nie wiadomo, czy lowastatyna i jej metabolity są usuwane z krwi za pomocą dializy. Pięciu zdrowych ochotników przyjęło lowastatynę w dawce do 200 mg jednorazowo bez klinicznie istotnych objawów niepożądanych. Zanotowano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania lowastatyny. U żadnej z tych osób nie wystąpiły specyficzne objawy i wszyscy powrócili do zdrowia bez powikłań. Maksymalna przyjęta dawka wynosiła 5-6 g.

#### **4.3.3.6 Działania niepożądane**

Lowastatyna jest na ogół dobrze tolerowana, objawy niepożądane są w większości łagodne i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych wystąpiły u ponad 1% chorych następujące objawy niepożądane (związane przypuszczalnie, prawdopodobnie lub na pewno z przyjmowaniem leku): wzdęcia, biegunka, zaparcia, nudności, niestrawność, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, ból głowy, mimowolne skurcze mięśni, bóle mięśniowe, wysypka i ból brzucha. Inne objawy niepożądane występujące u 0,5% do 1% chorych, to: uczucie zmęczenia, świąd, suchość w ustach, bezsenność, zaburzenia snu i zaburzenia smaku.

Miopatia i rhabdmioliza występowały rzadko.

W badaniach klinicznych (EXCEL), trwających 48 tygodni, w których porównywano lowastatynę z placebo, zaobserwowano podobne objawy niepożądane jak w badaniach wcześniejszych. Różnica w ich częstości występowania wśród chorych otrzymujących lek i wśród chorych otrzymujących placebo nie była statystycznie znamienna.

Inne objawy niepożądane, które mogą wystąpić w trakcie przyjmowania preparatu to: zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną, wymioty, anoreksja, parestezje, neuropatia obwodowa, zaburzenia psychiczne (w tym lęki), łysienie, martwica toksyczno-rozplywna naskórka oraz rumień wielopostaciowy (w tym zespół Stevensa-Johnsona).

#### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe:**

Częstość nieznana: immunozależna miopatia martwicza

#### **Zaburzenia układu nerwowego**

Częstość nieznana: miastenia

### **Zaburzenia oka**

Częstość nieznana: miastenia oczna

W rzadkich przypadkach stwierdzono zespół nadwrażliwości, w którym występował jeden lub więcej spośród następujących objawów: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, wielomięśniowe zapalenie reumatyczne, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie okołonaczyniowe, trombocytopenia, leukopenia, eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna, dodatni wynik na przeciwciała przeciwjądrowe, wzrost OB, zapalenie stawów, bóle stawów, pokrzywka, osłabienie, nadwrażliwość na światło, gorączka, uderzenia krwi do głowy, dreszcze, duszność i złe samopoczucie.

### **Wpływ leku na wyniki badań laboratoryjnych**

W rzadkich przypadkach stwierdzono znaczne i długotrwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Występowały także niekiedy nieprawidłowe parametry czynności wątroby, w tym zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny. Ponadto zanotowano przypadki zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (dotyczyły one frakcji pozasercowej CK). Było ono zwykle nieznaczne i przemijające, większa aktywność tego enzymu występowała rzadko.

W trakcie leczenia niektórymi statynami zgłaszano następujące działania niepożądane:

- Utrata pamięci,
- Zaburzenia seksualne,
- Cukrzyca: częstość występowania zależna od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

### **Dzieci i młodzież**

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania lowastatyny (w dawkach 10 mg, 20 mg i 40 mg na dobę) oceniono w kontrolowanych badaniach z udziałem 100 dzieci w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Badanie z udziałem dorastających chłopców trwało 48 tygodni, a badanie z udziałem dziewcząt, u których pierwsza miesiączka wystąpiła co najmniej rok wcześniej, trwało 24 tygodnie. Dawek większych niż 40 mg nie badano w tej grupie pacjentów. Profil bezpieczeństwa stosowania lowastatyny u dzieci (uzyskany z ograniczonych badań klinicznych) był zasadniczo podobny do profilu u osób dorosłych, z wyjątkiem statystycznie istotnego obniżenia stężenia hormonu luteinizującego (LH) u dorastających dziewcząt leczonych lowastatyną. Nie wykryto żadnego wpływu lowastatyny na wzrost lub dojrzałość płciową dorastających chłopców ani na długość cyklu menstruacyjnego u dziewcząt.

### **4.3.3.7 Kompetencje personelu medycznego**

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

### 4.3.4 Simwastatyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące simwastatyny. Dane dotyczące analizowanej substancji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Apo-Simva [ChPL Apo-Simva].

#### 4.3.4.1 Zarejestrowane wskazania

##### Hipercholesterolemia

Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, gdy reakcja na dietę i inne niefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii (HoFH - Homozygous Familial Hypercholesterolemia), jako uzupełnienie diety i innych metod prowadzących do zmniejszenia stężenia lipidów (np. aferezy LDL) lub gdy metody te okażą się niewłaściwe.

##### Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

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, jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka i uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca.

#### 4.3.4.2 Dawkowanie i sposób podania

##### Dawkowanie

Zakres dawkowania wynosi od 5 do 80 mg symwastatyny na dobę w jednorazowej dawce przyjmowanej doustnie wieczorem. W razie konieczności dostosowanie dawki należy przeprowadzać w odstępach co najmniej 4 tygodni aż do maksymalnej pojedynczej dawki 80 mg na dobę przyjmowanej wieczorem. Dawkę 80 mg zaleca się tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, u których nie osiągnięto celów leczenia podczas stosowania mniejszych dawek oraz gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

##### Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu i kontynuować ją podczas leczenia symwastatyną. Zazwyczaj stosowaną początkową dawką symwastatyny jest 10 mg do 20 mg przyjmowane jeden raz na dobę, wieczorem. U pacjentów, u których konieczne jest znaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (powyżej 45%), początkowa dawka może wynosić od 20 do 40 mg jeden raz na dobę, wieczorem. W razie potrzeby dawkę należy zwiększać według zasad opisanych powyżej.

##### Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych, zalecana dawka początkowa symwastatyny wynosi 40 mg na dobę w jednorazowej dawce wieczorem lub 80 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych: 20 mg rano, 20 mg w porze obiadowej i 40 mg wieczorem. Symwastatynę należy stosować u tych pacjentów jako leczenie uzupełniające inne metody

zmniejszające stężenie lipidów (np. aferezę LDL) lub wtedy, gdy metody te są niedostępne. U pacjentów przyjmujących lomitapid jednocześnie z produktem leczniczym Apo-Simva, dawka produktu Apo-Simva nie może przekraczać 40 mg na dobę.

### **Zapobieganie chorobom serca i naczyń**

U pacjentów z wysokim ryzykiem choroby wieńcowej serca (CHD) z hiperlipidemią lub bez hiperlipidemii zazwyczaj stosuje się od 20 do 40 mg symwastatyny na dobę w pojedynczej dawce przyjmowanej wieczorem. Leczenie farmakologiczne należy rozpocząć jednocześnie z wprowadzeniem odpowiedniej diety i ćwiczeń fizycznych. Ewentualne dostosowanie dawki należy przeprowadzać według opisanych wcześniej zasad.

### **Leczenie skojarzone**

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z sekwestrantami kwasów żółciowych. Symwastatynę należy przyjmować na dwie godziny przed przyjęciem wyżej wymienionych produktów leczniczych lub po upływie co najmniej czterech godzin po ich podaniu. U pacjentów przyjmujących symwastatynę jednocześnie z fibratami, z wyjątkiem gemfibrozylu lub fenofibratu, dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg na dobę. U pacjentów przyjmujących amiodaron, werapamil lub produkty lecznicze zawierające elbaswir lub grazoprewir jednocześnie z symwastatyną, dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę.

### **Zaburzenia czynności nerek**

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna. U pacjentów z ostrymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy starannie rozważyć stosowanie symwastatyny w dawce dobowej większej niż 10 mg i w razie konieczności ostrożnie rozpocząć jej podawanie.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

### **Dzieci i młodzież**

U dzieci i młodzieży (chłopcy w II fazie rozwoju i powyżej według skali Tannera i dziewczęta, które są przynajmniej rok po rozpoczęciu miesiączkowania, w wieku 10-17 lat) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, zwykle zalecaną dawką początkową jest 10 mg raz na dobę wieczorem. Przed zastosowaniem symwastatyny u dzieci i młodzieży należy zalecić standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu w surowicy krwi; dietę należy kontynuować podczas leczenia symwastatyną. Zalecany zakres dawek wynosi 10 do 40 mg na dobę; maksymalną zalecaną dawką jest 40 mg na dobę. Dawki należy zróżnicować w zależności od zalecanego sposobu leczenia zgodnie z zaleceniami stosowania leku u dzieci i młodzieży. Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych. Doświadczenia dotyczące stosowania symwastatyny u dzieci przed okresem dojrzewania są ograniczone.

### **Sposób podawania**

Apo-Simva jest przeznaczona do stosowania doustnego. Apo-Simva może być podawana w pojedynczej dawce wieczorem.

### 4.3.4.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA kod ATC: C10AA01

#### Mechanizm działania

Po przyjęciu doustnym symwastatyna, która jest nieaktywnym laktonem, ulega w wątrobie hydrolizie do odpowiedniego aktywnego beta-hydroksykwasu, będącego silnym inhibitorem reduktazy HMGCoA (reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A). Enzym ten katalizuje przekształcenie HMG-CoA w mewalonian (wczesny, ograniczający szybkość reakcji etap biosyntezy cholesterolu). Symwastatyna zmniejsza zarówno prawidłowe, jak i zwiększone stężenie cholesterolu LDL. LDL powstają z lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptora LDL o wysokim powinowactwie. Mechanizm działania symwastatyny prowadzący do zmniejszenia stężenia LDL może dotyczyć zarówno zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji VLDL, jak i pobudzenia receptora LDL, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania i zwiększenia katabolizmu cholesterolu LDL. W wyniku leczenia symwastatyną znacząco zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Ponadto symwastatyna umiarkowanie zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL i zmniejsza stężenie triglicerydów w osoczu. W wyniku tych działań zmniejsza się stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL oraz cholesterolu LDL do HDL.

### 4.3.4.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy,
- Ciąża i okres karmienia piersią,
- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (substancji powodujących w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) (np. itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir), boceprevir, telaprevir, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon oraz produkty lecznicze zawierające kobicystat),
- Jednoczesne podawanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu,
- U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną stosujących lomitapid przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego Apo-Simva w dawkach większych niż 40 mg.

### 4.3.4.5 Przedawkowanie

Do tej pory opisano nieliczne przypadki przedawkowania. Najwyższa przyjęta dawka wynosiła 3,6 g. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez istotnych następstw. Nie ma specyficznych metod leczenia przedawkowania symwastatyny. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

#### **4.3.4.6 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych, które zgłaszano podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu symwastatyny na rynek uszeregowano w oparciu o dane z obszernych, długotrwałych, kontrolowanych placebo badań klinicznych, obejmujących badania HPS i 4S z udziałem, odpowiednio, 20 536 i 4 444 pacjentów. W badaniu HPS odnotowano tylko ciężkie działania niepożądane oraz miażdżycę i zwiększoną aktywność aminotransferaz i CK w surowicy. W badaniu 4S zanotowano wszystkie wymienione poniżej działania niepożądane. Przypadki, gdy działania niepożądane związane z zastosowaniem symwastatyny występowały rzadziej lub z częstością zbliżoną do grupy placebo, a raporty ze zgłoszeń spontanicznych podawały podobny związek przyczynowy, zakwalifikowano jako „rzadkie”.

W badaniu HPS obejmującym 20 536 pacjentów, którym podawano symwastatynę w dawce 40 mg na dobę (n = 10269) lub placebo (n = 10267), profile bezpieczeństwa w obydwu grupach uzyskiwane w ciągu około 5 lat trwania badania były porównywalne. Ilość przypadków przerwania leczenia spowodowanego wystąpieniem działań niepożądanych była porównywalna (4,8% u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg w porównaniu do 5,1% w grupie placebo). Częstość występowania miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg wynosiła mniej niż 0,1%.

Zwiększona aktywność aminotransferaz ( $>3 \times \text{ULN}$  potwierdzona powtórным badaniem) występowała u 0,21% (n = 21) pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg, w porównaniu z 0,09% (n = 9) w grupie placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych jest następująca: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Rzadko: niedokrwistość.

##### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Bardzo rzadko: anafilaksja.

##### **Zaburzenia psychiczne**

Bardzo rzadko: bezsenność. Nieznana: depresja.

##### **Zaburzenia układu nerwowego**

Rzadko: ból głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa.

Bardzo rzadko: zaburzenia pamięci.

Częstość nieznana: miastenia

##### **Zaburzenia widzenia**

Rzadko: niewyraźne widzenie; zaburzenia widzenia.

Częstość nieznana: miastenia oczna

##### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Nieznana: śródmiąższowa choroba płuc

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Rzadko: zaparcia, ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki.

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Rzadko: zapalenie wątroby/ żółtaczką.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby bez skutku śmiertelnego i zakończona zgonem.

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie

Bardzo rzadko: pękające zmiany liszajowate.

### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Rzadko: miopatia (w tym zapalenie mięśni), rhabdomyoliza (z lub bez ostrej niewydolności nerek), ból mięśniowy, skurcze mięśni.

Bardzo rzadko: zerwanie mięśni

Nieznana: tendinopatia, czasem powikłana zerwaniem ścięgna, immunozależna miopatia martwicza

### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Bardzo rzadko: ginekomastia

Nieznana: zaburzenia erekcji.

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Rzadko: astenia.

Rzadko opisywano przypadki zespołu rzekomej nadwrażliwości z towarzyszącymi mu objawami: obrzękiem naczynioruchowym, zespołem toczniopodobnym, polimialgią reumatyczną, zapaleniem skórno-mięśniowym, zapaleniem naczyń, trombocytopenią, eozynofilią, przyspieszonym ESR OB, zapaleniem stawów i bólami stawów, pokrzywką, nadwrażliwością na światło, gorączką, zaczerwienieniem skóry, dusznością i złym samopoczuciem.

### **Badania diagnostyczne**

Rzadko: zwiększona aktywność aminotransferaz (AlAT aminotransferazy alaninowej, AspAT aminotransferazy asparaginianowej,  $\gamma$ -GT  $\gamma$ -glutarylotranspeptydazy) zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej CK.

U pacjentów przyjmujących statyny, w tym produkt leczniczy Apo-Simva, zgłaszano przypadki wzrostu stężenia HbA1c i glukozy w surowicy na czczo.

W okresie porejestracyjnym zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń funkcji poznawczych (np. utrata pamięci, słaba pamięć, amnezja, zaburzenia pamięci, splątanie) u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę. Zgłaszane problemy były na ogół łagodne i



ustępowały po przerwaniu leczenia statyną. Obserwowano zmienny czas do wystąpienia (od 1 dnia do kilku lat) i ustąpienia (mediana 3 tygodnie) objawów.

Zgłaszano następujące działania niepożądane podczas stosowania niektórych statyn:

- zaburzenia snu, w tym koszmary senne
- utrata pamięci
- zaburzenia seksualne
- cukrzyca: częstość występowania zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (glikemia na czczo  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

#### **Dzieci i młodzież**

W 48. tygodniowych badaniach u dzieci i młodzieży (chłopców w II fazie rozwoju i powyżej według skali Tannera i dziewcząt, przynajmniej rok po rozpoczęciu miesiączkowania) w wieku 10-17 lat z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią (n=175), profil bezpieczeństwa i tolerancji w grupie stosującej symwastatynę był podobny do profilu w grupie otrzymującej placebo. Nie jest znany długotrwały wpływ na rozwój fizyczny, intelektualny i seksualny. Brak wystarczających danych po leczeniu trwającym jeden rok

#### **4.3.4.7 Kompetencje personelu medycznego**

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

### **4.3.5 Ezetymib**

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ezetymibu. Dane dotyczące analizowanej substancji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ezoleta [ChPL Ezoleta].

#### **4.3.5.1 Zarejestrowane wskazania**

##### **Hipercholesterolemia pierwotna**

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

##### **Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych**

Produkt leczniczy Ezoleta podawany dodatkowo u pacjentów wcześniej leczonych statyną lub włączany do leczenia jednocześnie ze statyną jest wskazany w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową (ang. CHD,

*Coronary Heart Disease*) i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie (ang. ACS, *Acute Coronary Syndrome*).

#### **Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. HoFH)**

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

#### **Homozygotyczna sitosterolemia (fitosterolemia)**

Produkt leczniczy Ezoleta jest wskazany jako terapia uzupełniająca dietę pacjentów z homozygotyczną rodzinną sitosterolemią.

### **4.3.5.2 Dawkowanie i sposób podania**

#### **Dawkowanie**

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi, która powinna być kontynuowana w okresie stosowania produktu leczniczego Ezoleta. Zalecana dawka to jedna tabletka 10 mg, raz na dobę. Produkt leczniczy Ezoleta można przyjmować o dowolnej porze, niezależnie od posiłków. W przypadku stosowania produktu leczniczego Ezoleta w skojarzeniu ze statyną należy stosować wskazaną dawkę początkową lub już ustaloną większą dawkę danej statyny. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi stosowania danej statyny.

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

W celu dodatkowego zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, produkt leczniczy Ezoleta w dawce 10 mg może być podawany w skojarzeniu ze statyną o udokumentowanych korzyściach sercowonaczyniowych.

#### **Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe**

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

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

#### **Zaburzenia czynności nerek**

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

#### **Zaburzenia czynności wątroby**

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

#### **Dzieci i młodzież**

Leczenie należy prowadzić pod nadzorem lekarza specjalisty. Dzieci i młodzież w wieku 6 lat i powyżej: nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu u dzieci w wieku od 6 do 17 lat. Jeśli produkt leczniczy Ezoleta jest podawany w skojarzeniu ze statyną, dawkowanie statyny u dzieci należy skonsultować z lekarzem. Dzieci w wieku poniżej 6 lat: nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych.

#### **Sposób podawania**

Tabletki należy przyjmować doustnie.

### **4.3.5.3 Mechanizm działania**

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

#### **Mechanizm działania**

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

### **4.3.5.4 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W przypadku stosowania produktu leczniczego Ezoleta w skojarzeniu ze statyną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) tej statyny. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ezoleta i statyny w okresie ciąży i karmienia piersią.

Produkt leczniczy Ezoleta w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy krwi.

### **4.3.5.5 Przedawkowanie**

Ezetymib był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych, w których, dawkę 50 mg na dobę podawano 15 zdrowym ochotnikom przez 14 dni, a dawkę 40 mg na dobę podawano 18 pacjentom z hipercholesterolemią pierwotną przez okres 56 dni. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania toksycznego po przyjęciu pojedynczej dawki

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

#### 4.3.5.6 Działania niepożądane

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

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

Ezetymib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną: Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem w monoterapii (n=2396), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących placebo (n=1159) lub u pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu ze statyną (n=11 308), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących tylko statynę (n=9361). Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu pochodzą ze zgłoszeń dotyczących ezetymibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych ezetymibu (w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną) lub ezetymibu zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu, podawanego samodzielnie lub ze statyną, wymieniono w Tab. 26.

Częstość występowania działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem leczniczym Ezoleta pogrupowano następująco, według częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tab. 26. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych ezetymibu.**

| Klasyfikacja układów i narządów<br>Częstość | Działanie niepożądane                                                         |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>   |                                                                               |
| Nieznana                                    | matopłytkowość                                                                |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>   |                                                                               |
| Nieznana                                    | nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>  |                                                                               |
| Niezbyt często                              | Zmniejszenie łaknienia                                                        |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                |                                                                               |
| Nieznana                                    | depresja                                                                      |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>          |                                                                               |

| Klasyfikacja układów i narządów<br>Częstość                               | Działanie niepożądane                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Często                                                                    | bóle głowy                                                                                                                                |
| Niezbyt często                                                            | parastezje                                                                                                                                |
| Nieznana                                                                  | zawroty głowy                                                                                                                             |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                              |                                                                                                                                           |
| Niezbyt często                                                            | Nagłe zaczerwienie twarzy, nadciśnienie tętnicze                                                                                          |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki<br/>piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                                                                           |
| Niezbyt często                                                            | kaszel                                                                                                                                    |
| Nieznana                                                                  | duszność                                                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                         |                                                                                                                                           |
| Często                                                                    | ból brzucha, biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów                                                                                       |
| Niezbyt często                                                            | niestrawność, chorobowa refluksowa przełyku, nudności,<br>suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka                        |
| Nieznana                                                                  | zapalenie trzustki, zaparcia                                                                                                              |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                               |                                                                                                                                           |
| Nieznana                                                                  | zapalenie wątroby, kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka<br>żółciowego                                                                    |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                               |                                                                                                                                           |
| Nieznana                                                                  | rumień wielopostaciowy                                                                                                                    |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki<br/>łąecznej</b>             |                                                                                                                                           |
| Często                                                                    | ból mięśni                                                                                                                                |
| Niezbyt często                                                            | ból stawów, skurcze mięśni. ból karku, ból<br>pleców, osłabienie mięśni, ból kończyn                                                      |
| Nieznana                                                                  | miopatia/radbmiołiza                                                                                                                      |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                        |                                                                                                                                           |
| Często                                                                    | zmęczenie                                                                                                                                 |
| Niezbyt często                                                            | ból w klatce piersiowej, astenia, obrzęk<br>obwodowy                                                                                      |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                                              |                                                                                                                                           |
| Często                                                                    | zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALAT i (lub) AspAT)                                                                               |
| Niezbyt często                                                            | Zwiększenie aktywności CK we krwi; zwiększenie aktywności<br>gamma-glutamylotransferazy; nieprawidłowe wyniki testów<br>czynności wątroby |

## Ezetymib w skojarzeniu z fenofibratem

Zaburzenia żołądka i jelit: ból brzucha (często)

W kontrolowanym placebo, klinicznym badaniu wieloośrodkowym, z podwójnie ślepą próbą, uczestniczyli pacjenci z mieszaną hiperlipidemią. 625 pacjentów leczonych było przez 12 tygodni, a 576 pacjentów przez 1 rok. W badaniu tym, 172 pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat ukończyło 12-tygodniowe leczenie, a 230 pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat (w tym 109 przyjmujących ezetymib w monoterapii przez pierwszych 12 tygodni) ukończyło leczenie trwające 1 rok. Celem badania nie było porównanie leczonych grup pacjentów pod względem występowania rzadkich działań niepożądanych. Wskaźnik występowania (przedział ufności 95%) istotnego klinicznie zwiększenia aktywności aminotransferaz ( $>3 \times$  GGN w kolejnych oznaczeniach) w surowicy wynosił odpowiednio 4,5% (1,9; 8,8) dla fenofibratu stosowanego w monoterapii i 2,7% (1,2; 5,4) dla ezetymibu podawanego w skojarzeniu z fenofibratem, po dostosowaniu ekspozycji na leczenie.

Natomiast wskaźnik cholecystektomii wynosił odpowiednio, dla fenofibratu stosowanego w monoterapii 0,6% (0,0; 3,1) i dla ezetymibu podawanego w skojarzeniu z fenofibratem 1,7% (0,6; 4,0).

#### **Dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 17 lat)**

W badaniu prowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 10 lat) z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej lub hipercholesterolemią nierodzinna (n=138) obserwowano zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT ( $\geq 3 \times$  GGN w kolejnych oznaczeniach) u 1,1% pacjentów (1 pacjent) leczonych ezetymibem w porównaniu z 0% osób z grupy placebo. Nie stwierdzono żadnego przypadku zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) ( $\geq 10 \times$  GGN). Nie zgłoszono żadnego przypadku miopatii. W oddzielnym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=248), u 3% pacjentów (4 pacjentów) leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną obserwowano zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT ( $\geq 3 \times$  GGN w kolejnych oznaczeniach) w porównaniu z 2% osób (2 pacjentami) z grupy stosującej symwastatynę w monoterapii; podwyższenie stężenia CK ( $\geq 10 \times$  GGN) stwierdzono odpowiednio u 2% (2 pacjentów) i 0% uczestników badania. Nie zaobserwowano przypadków miopatii. Te badania nie były dostosowane do oceny porównawczej rzadko występujących działań niepożądanych ezetymibu.

#### **Pacjenci z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie**

W badaniu IMPROVE-IT (patrz punkt 5.1) z udziałem 18 144 pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg (n=9067, przy czym u 6% pacjentów dawkę ezetymibu i symwastatyny zwiększono do 10 mg + 80 mg) lub symwastatyną w dawce 40 mg (n=9077, przy czym u 27% pacjentów dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg) w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, obserwowano zbliżone profile bezpieczeństwa. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 10,6% u pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną oraz 10,1% u pacjentów leczonych symwastatyną. Częstość występowania miopatii w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,2% i 0,1%. Miopatię zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącą  $\geq 10 \times$  GGN lub dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszące  $\geq 5$  i  $< 10 \times$  GGN. Częstość występowania rabdomiolizy w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 0,1% i 0,2%. Rabdomiolizę zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ból ze zwiększoną aktywnością CK w surowicy wynoszącą  $\geq 10 \times$  GGN i objawami uszkodzenia nerek, dwa kolejne epizody zwiększenia aktywności CK wynoszącej  $\geq 5$  i  $< 10 \times$  GGN z objawami uszkodzenia nerek lub CK  $\geq 10\ 000$  j.m./l bez objawów uszkodzenia nerek. Częstość występowania kolejnych wzrostów aktywności aminotransferaz ( $\geq 3 \times$  GGN) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz w grupie otrzymującej symwastatynę wynosiła odpowiednio 2,5% i 2,3% (patrz punkt 4.4.). Działania niepożądane ze strony pęcherzyka żółciowego zgłoszono u 3,1% pacjentów z grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz u 3,5% pacjentów z grupy leczonej symwastatyną. Częstość hospitalizacji z powodu cholecystektomii w obu leczonych grupach wynosiła 1,5%. Nowotwór (zdefiniowany jako dowolny nowy nowotwór złośliwy) zdiagnozowano podczas badania u odpowiednio 9,4% i 9,5% pacjentów.

#### **Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek**

W badaniu dotyczącym ochrony serca i nerek (ang. SHARP, *Study of Heart and Renal Protection*) z udziałem ponad 9000 pacjentów, przyjmujących skojarzone leczenie ezetymibem w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 20 mg na dobę (n=4650) lub placebo (n=4620), profile bezpieczeństwa były porównywalne w okresie obserwacji wynoszącym średnio 4,9 roku. W tym badaniu rejestrowano tylko ciężkie działania niepożądane i przypadki rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych. Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była porównywalna (10,4% wśród pacjentów leczonych ezetymibem z symwastatyną, 9,8% wśród pacjentów przyjmujących placebo). Częstość występowania miopatii/rabdomiolizy wynosiła 0,2% w przypadku pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną i 0,1% wśród pacjentów przyjmujących placebo. Przypadki zwiększenia aktywności aminotransferaz (>3x GGN) stwierdzono u 0,7% pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną w porównaniu z 0,6% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie odnotowano statystycznie istotnego wzrostu częstości występowania określonych wcześniej działań niepożądanych, w tym nowotworów złośliwych (9,4% w grupie leczonej ezetymibem z symwastatyną, 9,5% w grupie przyjmującej placebo), zapalenia wątroby, operacji usunięcia pęcherzyka żółciowego lub powikłań kamicy żółciowej, lub zapalenia trzustki.

#### **Wpływ na parametry laboratoryjne**

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

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

#### **4.3.5.7 Kompetencje personelu medycznego**

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

### 4.3.6 Ezetymib + Atorwastatyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ezetymib + atorwastatyna. Dane dotyczące analizowanej substancji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Mizetam [ChPL Mizetam].

#### 4.3.6.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Mizetam wskazany jako 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 wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

Produkt leczniczy Mizetam jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (CHD, ang. *Coronary Heart Disease*) i ostrym zespołem wieńcowym (ACS, ang. *Acute Coronary Syndrome*) w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich 2 samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

#### 4.3.6.2 Dawkowanie i sposób podania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Mizetam to jedna tabletka na dobę. Maksymalna zalecana dawka produktu Mizetam to 10 mg + 80 mg na dobę. Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Należy kontynuować przestrzeganie tej diety w okresie stosowania produktu leczniczego Mizetam. Produkt leczniczy Mizetam nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Rozpoczęcie leczenia lub dostosowanie dawki, jeżeli to konieczne, powinno odbywać się jedynie z wykorzystaniem jednoskładnikowych produktów, a po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest przejście na skojarzenie substancji o ustalonej mocy.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

##### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Mizetam u dzieci i młodzieży nie zostało ustalone. Brak dostępnych danych.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Mizetam u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (>7 punktów wg skali Child-Pugh). Produkt Mizetam jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

##### Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe



Produkt Mizetam należy podawać co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po podaniu produktu leczniczego wiążącego kwasy żółciowe.

#### **Jednoczesne stosowanie z innymi lekami**

U pacjentów przyjmujących leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające elbaswir z grazoprewirem jednocześnie z atorwastatyną, dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

#### **Sposób podawania**

Produkt leczniczy Mizetam jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletkę należy popić wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody). Mizetam może być podawany w pojedynczej dawce o dowolnej porze dnia (najlepiej jednak zawsze o tej samej porze), z jedzeniem lub bez.

### **4.3.6.3 Mechanizm działania**

Wysokie stężenie cholesterolu we krwi wynika z wchłaniania jelitowego i biosyntezy endogenego cholesterolu. Mizetam zawiera ezetymib i atorwastatynę, dwie substancje obniżające stężenie lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania.

#### **Ezetymib**

Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest transporter steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelitach. Ezetymib wiąże się z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej hipercholesterolemią, ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu w jelitach o >50-55%. Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych w celu określenia selektywności hamowania wchłaniania cholesterolu przez ezetymib. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla C14, a nie miał wpływu na wchłanianie trójglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu i rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A oraz D.

#### **Atorwastatyna**

Atorwastatyna, w przeciwieństwie do ezetymibu, jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Atorwastatyna hamuje reduktazę HMG-CoA - enzym ograniczający szybkość syntezy cholesterolu, katalizujący przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie trójglicerydy i cholesterol są wbudowywane do lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL), tak zwane białka transportujące. Te białka transportujące uwalniane są do osocza w celu dostarczenia cholesterolu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL). Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie biosyntezy cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL. Atorwastatyna zmniejsza syntezę LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Działanie atorwastatyny

prowadzi do nasilonego i utrzymującego się zwiększenia aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi. W badaniu oceniającym odpowiedź na dawkę wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (30%-46%), LDL-C (41%-61%), apolipoproteiny B (34%-50%) i trójglicerydów (14%-33%), prowadząc jednocześnie do znamiennego zwiększenia stężenia HDL-C i apolipoproteiny A1. Wyniki te są zbliżone w przypadku pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz mieszaną hiperlipidemią, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną.

Produkt złożony obniża zatem podwyższony poziom cholesterolu całkowitego (total-C), LDL-C, apolipoproteiny B (Apo B), trójglicerydów (TG) i cholesterolu lipoproteinowego o niskiej gęstości (nie-HDL-C) i zwiększa poziom HDL-C poprzez podwójne hamowanie wchłaniania i syntezy cholesterolu.

#### **4.3.6.4 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Leczenie z zastosowaniem produktu Mizetam jest przeciwwskazane podczas ciąży, karmienia piersią i u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących odpowiedniej metody antykoncepcji. Produkt Mizetam jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub utrzymującą się, niewyjaśnioną, zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy (GGN) oraz u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych elbaswirem z grazoprewirem.

#### **4.3.6.5 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność CPK w surowicy.

#### **Ezetymib**

W badaniach klinicznych podawanie ezetymibu w dawce 50 mg na dobę 15 zdrowym ochotnikom przez maksymalnie 14 dni lub w dawce 40 mg na dobę 18 pacjentom z pierwotną hipercholesterolemią przez maksymalnie 56 dni, było zasadniczo dobrze tolerowane. Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania; większość z nich nie była związana z działaniami niepożądanymi. Zgłoszone działania niepożądane nie były ciężkie. W przypadku zwierząt nie obserwowano toksyczności po doustnym podaniu pojedynczej dawki 5000 mg/kg mc. szczurom i myszom oraz 3000 mg/kg mc. psom.

#### **Atorwastatyna**

Ze względu na silne wiązanie atorwastatyny przez białka osocza nie oczekuje się, aby hemodializa powodowała istotne zwiększenie klirensu atorwastatyny.

#### **4.3.6.6 Działania niepożądane**

##### **Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych**

Częstość występowania działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem leczniczym Mizetam pogrupowano następująco, według częstości występowania:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tab. 27. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych ezetymibu + atorwastatyny.**

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Działanie niepożądane                                                                   | Częstość       |                |                    |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|--------------------|
|                                                                |                                                                                         | Atorwastatyna  | Ezetymib       | Ezetymib + Statyna |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             | Zapalenia błony śluzowej nosa i gardła                                                  | Często         |                |                    |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Trombocytopenia                                                                         | Rzadko         | Nieznana*      |                    |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Reakcje alergiczne                                                                      | Często         |                |                    |
|                                                                | Reakcje anafilaktyczne                                                                  | Bardzo rzadko  |                |                    |
|                                                                | Nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy |                | Nieznana*      |                    |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | Hiperglikemia                                                                           | Często         |                |                    |
|                                                                | Hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, anoreksja                                         | Niezbyt często | Niezbyt często |                    |
|                                                                | Zmniejszony apetyt                                                                      |                |                |                    |
| Zaburzenia psychiczne                                          | Koszmary senne, bezsenność                                                              | Niezbyt często |                |                    |
|                                                                | Depresja                                                                                |                | Nieznana*      |                    |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Ból głowy                                                                               | Często         |                | Często             |
|                                                                | Zawroty głowy                                                                           | Niezbyt często | Nieznana*      |                    |
|                                                                | Hipoestezja, zaburzenia smaku, amnezja                                                  | Niezbyt często |                |                    |
|                                                                | Parestezje                                                                              | Niezbyt często | Nieznana*      | Niezbyt często     |
|                                                                | Neuropatie obwodowe                                                                     | Rzadko         |                |                    |
|                                                                | Miastenia                                                                               | Nieznana       |                |                    |
| Zaburzenia oka                                                 | Niewyraźne widzenie                                                                     | Niezbyt często |                |                    |
|                                                                | Zaburzenia widzenia                                                                     | Rzadko         |                |                    |
|                                                                | Miastenia oczna                                                                         | Nieznana       |                |                    |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | Szumy uszne                                                                             | Niezbyt często |                |                    |
|                                                                | Utrata słuchu                                                                           | Bardzo rzadko  |                |                    |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Ból gardła i krtani, krwawienie z nosa                                                  | Często         |                |                    |
|                                                                | Kaszel                                                                                  |                | Niezbyt często |                    |
|                                                                | Duszność                                                                                |                | Nieznana*      |                    |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Wzdęcia, biegunka                                                                       | Często         | Często         |                    |
|                                                                | Zaparcia                                                                                | Często         | Nieznana*      |                    |
|                                                                | Nudności, niestrawność                                                                  | Często         | Niezbyt często |                    |
|                                                                | Wymioty, odbijanie                                                                      | Niezbyt często |                |                    |
|                                                                | Zapalenie trzustki                                                                      | Niezbyt często | Nieznana*      |                    |
|                                                                | Ból brzucha                                                                             | Niezbyt często | Często         |                    |
|                                                                | Refluks żołądkowo-przetykowy                                                            |                | Niezbyt często |                    |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Działanie niepożądane                                                                                                                | Częstość       |                |                    |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|--------------------|
|                                                   |                                                                                                                                      | Atorwastatyna  | Ezetymib       | Ezetymib + Statyna |
|                                                   | Suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka                                                                             |                |                | Niezbyt często     |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              | Zapalenie wątroby                                                                                                                    | Niezbyt często | Nieznana*      |                    |
|                                                   | Cholestaza                                                                                                                           | Rzadko         |                |                    |
|                                                   | Niewydolność wątroby                                                                                                                 | Bardzo rzadko  |                |                    |
|                                                   | Kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego                                                                                     |                | Nieznana*      |                    |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Pokrzywka, wysypka skórna, świąd                                                                                                     | Niezbyt często |                | Niezbyt często     |
|                                                   | Łysienie                                                                                                                             | Niezbyt często |                |                    |
|                                                   | Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzykowe zapalenie skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwiczce oddzielanie się naskórka | Rzadko         |                |                    |
|                                                   | Rumień wielopostaciowy                                                                                                               | Rzadko         | Nieznana*      |                    |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle stawów, kurcze mięśni                                                                                                           | Często         | Niezbyt często |                    |
|                                                   | Obrzęk stawów                                                                                                                        | Często         |                |                    |
|                                                   | Ból kończyn, ból pleców                                                                                                              | Często         |                | Niezbyt często     |
|                                                   | Zmęczenie mięśni                                                                                                                     | Niezbyt często |                |                    |
|                                                   | Oslabienie mięśni                                                                                                                    | Niezbyt często |                | Niezbyt często     |
|                                                   | Ból karku                                                                                                                            | Niezbyt często | Niezbyt często |                    |
|                                                   | Ból mięśni                                                                                                                           | Często         | Nieznana*      | Często             |
|                                                   | Zapalenie mięśni, zaburzenie struktury ścięgien, czasem powikłane zerwaniem                                                          | Rzadko         |                |                    |
|                                                   | Immunozależna miopatia martwicza                                                                                                     | Nieznana       |                |                    |
|                                                   | Miopatia/rabdomioliza/zerwanie mięśnia                                                                                               | Rzadko         | Nieznana*      |                    |
|                                                   | Zespół toczniopodobny                                                                                                                | Bardzo rzadko  |                |                    |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | Ginekomastia                                                                                                                         | Bardzo rzadko  |                |                    |
| Zaburzenia naczyniowe                             | Uderzenia gorąca, nadciśnienie                                                                                                       |                | Niezbyt często |                    |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Obrzęki obwodowe                                                                                                                     | Niezbyt często |                | Niezbyt często     |
|                                                   | Astenia                                                                                                                              | Niezbyt często | Nieznana*      | Niezbyt często     |
|                                                   | Ból w klatce piersiowej                                                                                                              | Niezbyt często | Niezbyt często |                    |
|                                                   | Zmęczenie                                                                                                                            | Niezbyt często | Często         |                    |
|                                                   | Złe samopoczucie, gorączka                                                                                                           | Niezbyt często |                |                    |
|                                                   | Ból                                                                                                                                  |                | Niezbyt często |                    |
| Badania diagnostyczne                             | Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi                      | Często         |                |                    |
|                                                   | Obecność krwinek białych w moczu                                                                                                     | Niezbyt często |                |                    |
|                                                   | Zwiększone stężenia ALAT i (lub) AspAT                                                                                               |                | Niezbyt często | Często             |

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane                                                                                                                   | Częstość      |                |                    |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|--------------------|
|                                 |                                                                                                                                         | Atorwastatyna | Ezetymib       | Ezetymib + Statyna |
|                                 | Zwiększenie stężenia CPK we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby |               | Niezbyt często |                    |

\* Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu (z- lub bez statyny)

Podczas stosowania niektórych statyn zgłaszano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia seksualne;
- depresja;
- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w szczególności podczas leczenia długoterminowego;
- cukrzyca: częstość występowania będzie zależeć od obecności czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

#### 4.3.6.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

### 4.3.7 Ezetymib + Rosuwastatyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ezetymib + rosuwastatyna. Dane dotyczące analizowanej substancji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Coroswera [ChPL Coroswera].

#### 4.3.7.1 Zarejestrowane wskazania

##### Pierwotna hipercholesterolemia/Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

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

##### Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Produkt leczniczy Coroswera jest wskazany w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowonaczyniowych jako leczenie substytucyjne u dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwinną serca (ang. coronary heart disease, CHD) oraz ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas leczenia

skojarzonego rozuwastatyną i ezetymibem, przyjmowanymi jednocześnie jako osobne produkty, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

#### **4.3.7.2 Dawkowanie i sposób podania**

##### **Dawkowanie**

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien stosować standardową dietę niskocholesterolową, którą należy kontynuować podczas leczenia. Zalecana dawka produktu leczniczego Coroswera to jedna tabletka na dobę. Produkt leczniczy Coroswera może być przyjmowany o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Coroswera, pacjenci powinni być skutecznie leczeni za pomocą stałych dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych jednocześnie. Dawkę produktu leczniczego Coroswera należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii. Produkt Coroswera nie jest wskazany w leczeniu początkowym. Włączanie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych leków i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na produkt złożony o właściwej mocy.

##### **Jednoczesne stosowanie z sekwestrantami kwasu żółciowego**

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

##### **Szczególne grupy pacjentów**

###### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

###### *Zaburzenia czynności nerek*

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

###### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

###### *Rasa*

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

### *Polimorfizmy genetyczne*

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

### *Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii*

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

### *Jednocześnie stosowana terapia*

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

### *Dzieci i młodzież*

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

### **Sposób podawania**

Podanie doustne.

## **4.3.7.3 Mechanizm działania**

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

### **Rozuwastatyna**

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu. 18 Rozuwastatyna zwiększa liczbę wątrobowych receptorów LDL na powierzchni komórki, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL oraz hamuje wątrobową syntezę VLDL, zmniejszając tym samym całkowitą ilość VLDL i LDL.

### **Ezetymib**

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

#### 4.3.7.4 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Coroswera jest przeciwwskazany:

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

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

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



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

#### **4.3.7.5 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

##### **Rozuwastatyna**

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

##### **Ezetymib**

W badaniach klinicznych wykazano, że ezetymib podawany w dawce 50 mg/dobę 15 zdrowym osobom przez okres do 14 dni lub w dawce 40 mg/dobę 18 pacjentom z pierwotną hipercholesterolemią przez okres do 56 dni był zasadniczo dobrze tolerowany. U zwierząt nie obserwowano toksyczności po zastosowaniu ezetymibu w pojedynczych dawkach doustnych wynoszących 5 000 mg/kg mc. u szczurów i myszy oraz 3 000 mg/kg mc. u psów. Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania ezetymibu. Większość z nich nie wiązała się z wystąpieniem działań niepożądanych, a działania niepożądane, które zgłoszono, nie były ciężkie.

#### **4.3.7.6 Działania niepożądane**

##### **Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych**

Częstość występowania działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia pogrupowano następująco, według częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania rozuwastatyny są na ogół łagodne i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych mniej niż 4% pacjentów otrzymujących rozuwastatynę przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych. Profil działań niepożądanych rozuwastatyny jest oparty na danych uzyskanych w badaniach klinicznych oraz szerokiego doświadczenia zdobytego po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane ezetymibu obserwowano z większą częstością u pacjentów leczonych ezetymibem w monoterapii (N=2396) niż w grupie placebo (N=1159) lub u pacjentów jednocześnie przyjmujących ezetymib i statynę (N=11308) w porównaniu do pacjentów stosujących statynę w monoterapii (N=9361). Po wprowadzeniu produktu do obrotu działania niepożądane dotyczące ezetymibu zgłaszano u pacjentów stosujących ezetymib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną.

**Tab. 28. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych ezetymibu + rosuwastatyny.**

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Działanie niepożądane                                                     | Częstość          |                   |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                |                                                                           | Rosuwastatyna     | Ezetymib          |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Małopłytkowość                                                            | Rzadko            | Częstość nieznana |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy                      | Rzadko            |                   |
|                                                                | Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka i wstrząs anafilaktyczny | -                 | Częstość nieznana |
| Zaburzenia endokrynologiczne                                   | Cukrzyca <sup>1</sup>                                                     | Często            | -                 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | Zmniejszenie apetytu                                                      | -                 | Niezbyt często    |
| Zaburzenia psychiczne                                          | Depresja                                                                  | Częstość nieznana | Częstość nieznana |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Ból głowy                                                                 | Często            | Często            |
|                                                                | Zawroty głowy                                                             | Często            | Częstość nieznana |
|                                                                | Polineuropatia                                                            | Bardzo rzadko     | -                 |
|                                                                | Utrata pamięci                                                            | Bardzo rzadko     | -                 |
|                                                                | Neuropatia obwodowa                                                       | Częstość nieznana | -                 |
|                                                                | Zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne)                        | Częstość nieznana | -                 |
|                                                                | Parestezje                                                                | -                 | Niezbyt często    |
|                                                                | Miastenia                                                                 | Częstość nieznana | -                 |
| Zaburzenia oka                                                 | Miastenia oczna                                                           | Częstość nieznana | -                 |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze                                   | -                 | Niezbyt często    |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel                                                                    | Częstość nieznana | Niezbyt często    |
|                                                                | Duszność                                                                  | Częstość nieznana | Częstość nieznana |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Zaparcie                                                                  | Często            | Częstość nieznana |
|                                                                | Nudności                                                                  | Często            | Niezbyt często    |
|                                                                | Ból brzucha                                                               | Często            | Często            |
|                                                                | Zapalenie trzustki                                                        | Rzadko            | Niezbyt często    |
|                                                                | Biegunka                                                                  | Częstość nieznana | Często            |
|                                                                | Suchość w jamie ustnej                                                    | -                 | Niezbyt często    |
|                                                                | Zapalenie błony śluzowej żołądka                                          | -                 | Niezbyt często    |
|                                                                | Wzdęcia z oddawaniem wiatrów                                              | -                 | Często            |
|                                                                | Niestrawność, refluks żołądkowo-przetykowy                                | -                 | Niezbyt często    |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | Zwiększenie aktywności aminotransferaz                                    | Rzadko            | -                 |
|                                                                | Żółtaczka                                                                 | Bardzo rzadko     | -                 |
|                                                                | Zapalenie wątroby                                                         | Bardzo rzadko     | Częstość nieznana |
|                                                                | Kamica żółciowa                                                           | -                 | Częstość nieznana |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Działanie niepożądane                                                                                                                                  | Częstość          |                   |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                   |                                                                                                                                                        | Rozuwastatyna     | Ezetymib          |
|                                                   | Zapalenie pęcherzyka żółciowego                                                                                                                        | -                 | Częstość nieznana |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Świąd                                                                                                                                                  | Niezbyt często    | Niezbyt często    |
|                                                   | Wysypka                                                                                                                                                | Niezbyt często    | Niezbyt często    |
|                                                   | Pokrzywka                                                                                                                                              | Niezbyt często    | Niezbyt często    |
|                                                   | Zespół Stevensa-Johnsona                                                                                                                               | Częstość nieznana | -                 |
|                                                   | Rumień wielopostaciowy                                                                                                                                 | -                 | Częstość nieznana |
|                                                   | Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)                                                                                             | Częstość nieznana | -                 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni                                                                                                                                            | Często            | Często            |
|                                                   | Miopatia (w tym zapalenie mięśni)                                                                                                                      | Rzadko            | Częstość nieznana |
|                                                   | Rabdomioliza                                                                                                                                           | Rzadko            | Częstość nieznana |
|                                                   | Bóle stawów                                                                                                                                            | Bardzo rzadko     | Niezbyt często    |
|                                                   | Immuno-zależna miopatia martwicza                                                                                                                      | Częstość nieznana | -                 |
|                                                   | Zaburzenia ścięgien, niekiedy powikłane zerwaniem                                                                                                      | Częstość nieznana | -                 |
|                                                   | Ból pleców                                                                                                                                             | -                 | Niezbyt często    |
|                                                   | Oslabienie mięśni                                                                                                                                      | -                 | Niezbyt często    |
|                                                   | Ból w kończynie                                                                                                                                        | -                 | Niezbyt często    |
|                                                   | Skurcze mięśni, ból szyi                                                                                                                               | -                 | Niezbyt często    |
|                                                   | Zespół toczniopodobny                                                                                                                                  | Rzadko            | -                 |
|                                                   | Zerwanie mięśnia                                                                                                                                       | Rzadko            | -                 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | Krwiomocz                                                                                                                                              | Bardzo rzadko     | -                 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | Ginekomastia                                                                                                                                           | Bardzo rzadko     | -                 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Astenia                                                                                                                                                | Często            | Niezbyt często    |
|                                                   | Obrzęk                                                                                                                                                 | Częstość nieznana | -                 |
|                                                   | Obrzęk obwodowy                                                                                                                                        | -                 | Niezbyt często    |
|                                                   | Zmęczenie                                                                                                                                              | -                 | Niezbyt często    |
|                                                   | Ból w klatce piersiowej, ból                                                                                                                           | -                 | Niezbyt często    |
| Badania diagnostyczne                             | Zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT                                                                                                              | -                 | Często            |
|                                                   | Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej (CK) we krwi, zwiększenie aktywności gamma- glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby | -                 | Niezbyt często    |

1 Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

## Opis wybranych działań niepożądanych

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem rozuwastatyny zwykle zależy od dawki.

## Wpływ na nerki

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

### **Wpływ na mięśnie szkieletowe**

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

### **Wpływ na wątrobę**

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

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

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

### **Wyniki badań laboratoryjnych**

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

otrzymujących ezetymib w porównaniu z odpowiednim kontrolnym ramieniem badania (placebo lub sama statyna).

#### **Dzieci młodzież**

W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży zaobserwowano większą częstość występowania zwiększonej aktywności kinazy kreatynowej ( $>10\times$  GGN) i objawów ze strony mięśni po wysiłku fizycznym lub zwiększonej aktywności fizycznej, w porównaniu do osób dorosłych. W badaniu z udziałem dzieci (w wieku 6 do 10 lat) z heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną hipercholesterolemią ( $n=138$ ), u 1,1% pacjentów (1 pacjent) leczonych ezetymibem obserwowano podwyższenie aktywności ALAT i (lub) AspAT ( $\geq 3\times$  GGN) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie odnotowano zwiększenia aktywności CK ( $\geq 10\times$  GGN). Nie zaobserwowano przypadków miopatii.

#### **4.3.7.7 Kompetencje personelu medycznego**

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

## 5 Efekty zdrowotne

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

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

Najważniejszym celem leczenia hipolipemizującego u chorych na hipercholesterolemię rodzinną jest zmniejszenie śmiertelności ogólnej związanej z chorobą wieńcową i udarem mózgu, a także obniżenie częstości zawałów serca i konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (PTCA, CABG). Głównym celem leczenia jest obniżenie LDL-C [KCHR].

Mając na uwadze powyższe oraz dostępność danych klinicznych, ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- redukcja stężenia LDL-C;
- redukcja innych parametrów lipidowych (nie-HDL-C, ApoB, TG, Lp(a));
- istotne klinicznie punkty końcowe (wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej).

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jakości życia związanej ze zdrowiem, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

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

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania inklisiranu (Leqvio®) w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną,
- bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego,
- ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego,

spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w porównaniu do standardowego postępowania terapeutycznego, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 29.

**Tab. 29. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

| Kryterium                   | Charakterystyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populacja (P)</b>        | Dorośli pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;</li> <li>• bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;</li> <li>• ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego;</li> </ul> spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego                                                                              |
| <b>Interwencja (I)</b>      | Inklisiran w skojarzeniu ze statynami, ezetymibem lub statynami w skojarzeniu w ezetymibem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Komparator (C)</b>       | Populacja tolerująca statyny: <ul style="list-style-type: none"> <li>• statyny w najwyższych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem.</li> </ul> Populacja nietolerująca statyn: <ul style="list-style-type: none"> <li>• standardowe postępowanie obejmujące stosowanie m.in. ezetymibu.</li> </ul>                                                                                                       |
| <b>Efekty zdrowotne (O)</b> | Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja stężenia LDL-C;</li> <li>• redukcja innych parametrów lipidowych (nie-HDL-C, ApoB, TG, Lp(a));</li> <li>• istotne klinicznie punkty końcowe (wystąpienie zgonu z przyczyn sercowonaczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej);</li> </ul> Bezpieczeństwo: |



| Kryterium     | Charakterystyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiekolwiek zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Typ badań (S) | <p>Opracowania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.</li> </ul> <p>Opracowania wtórne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.</li> </ul> <p>Badania efektywności praktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiekolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul> |

nie-HDL-C - Cholesterol nie-HDL (ang. *non-HDL Cholesterol*), ApoB - Apolipoproteina B, TG -Trójglicerydy (ang. *Triglycerides*), Lp(a) - Lipoproteina(a).

# Aneks 1. Program lekowy

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

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ŚWIADCZENIOBIORCY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie modulatorami białka PCSK9: inklisiranem:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Dorosłym pacjentom z pewną lub prawdopodobną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.</li> <li>2) Dorosłym pacjentom z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego</li> <li>3) Dorosłym pacjentom z ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego</li> </ol> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.5.;</li> <li>2) brak hiperlipidemii wtórnej;</li> </ol> | <p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p><b>1.1. Inklisiran</b></p> <p>284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.</p> <p>Dawki pominięte:</p> <p>Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie krótszym niż 3 miesiące, należy podać inklisiran i kontynuować podawanie leku zgodnie z pierwotnym harmonogramem.</p> <p>Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie przekraczającym 3 miesiące, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania – inklisiran należy podać po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.</p> | <p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie lipidogramu;</li> <li>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT);</li> <li>3) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>4) dodatkowo w przypadku terapii inklisiranem: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny oraz badanie eGFR,</li> <li>b) oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej (CK);</li> </ol> </li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) monitorowanie bezpieczeństwa leczenia <ul style="list-style-type: none"> <li>- na każdej wizycie;</li> </ul> </li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie lipidogramu.</li> </ol> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>3) brak homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej;</p> <p>4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią – dotyczy kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia modulatorami białka PCSK9 (inklisiranem) dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:</b></p> <p><b>1.2.1. Pewna lub prawdopodobna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. <math>\geq 6</math> punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network i stężenie cholesterolu LDL <math>&gt; 100</math> mg/dl (2.5 mmol/l) pomimo stosowania diety oraz:</b></p> <p>a) zastosowania intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łączny czas leczenia co najmniej 2 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc)</p> <p>lub</p> <p>b) występowania u pacjentów całkowitej nietolerancji statyn, definiowanej 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</p> | <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>W przypadku leczenia:</p> <p>a) <i>inklisiranem</i> - badanie lipidogramu wykonuje się po 6 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego).</p> <p><b>1.3.</b> Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia inklinisaniem dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (wg definicji PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT):</p> <p><b>1.3.1.</b> Stężenie cholesterolu LDL &gt; 70 mg/dl (1.8 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <p>a) zastosowania intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łącznie czas leczenie co najmniej 2 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc)</p> <p>lub</p> <p>b) występowania u pacjentów całkowitej nietolerancji statyn, definiowanej 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).</p> <p><b>1.3.2.</b> Oraz jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>a) stan po ostrym zespole wieńcowym</p> <p>lub</p> <p>b) choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych rozumiana jako: przebyta angioplastyka wieńcowa, przewlekły zespół wieńcowy z udokumentowaną w badaniach obrazowych obecnością blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych</p> | <p>prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) zmiana stężenia LDL-C;</p> <p>b) zmiana stężenia TC;</p> <p>c) zmiana stężenia HDL;</p> <p>d) zmiana stężenia trójglicerydów;</p> <p>e) procentowy spadek liczby zabiegów LDL aferezy.</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>lub</p> <p>c) cukrzyca typu 2 oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- współistniejąca rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego (przebyty zawał serca, przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udokumentowana w badaniach obrazowych obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, przebyty udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń obwodowych definiowana jako: przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy, lub obecność blaszek miażdżycowych udokumentowana w badaniach obrazowych, lub chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) &lt; 0.85))</li> <li>lub</li> <li>- poważne uszkodzenie narządowe definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. eGFR &lt;45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> niezależnie od albuminurii,</li> <li>lub</li> <li>ii. eGFR 45– 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> oraz albuminuria (UACR 30– 300 mg/g; stadium A2),</li> <li>lub</li> <li>iii. białkomocz (UACR &gt;300 mg/g; stadium A3),</li> <li>lub</li> <li>iv. obecność choroby mikronaczyniowej w przynajmniej trzech różnych miejscach, np. albuminuria (stadium A2) plus retinopatia, plus neuropatia,</li> </ul> </li> </ul> <p>lub</p> |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>d) 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe &gt; 20% według kalkulatora SCORE2-Diabetes</p> <p>lub</p> <p>e) przewlekła choroba nerek definiowana jako:</p> <p>i. eGFR &lt;45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> niezależnie od albuminurii,</p> <p>lub</p> <p>ii. eGFR 45– 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> oraz albuminuria (UACR 30– 300 mg/g; stadium A2),</p> <p>lub</p> <p>iii. albuminuria (UACR &gt;300 mg/g; stadium A3) niezależnie od eGFR</p> <p>oraz współistniejąca rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego (zawał serca, przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń obwodowych definiowana jako przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy, lub obecność blaszek miażdżycowych udokumentowana w badaniach obrazowych, lub chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) &lt; 0.85)).</p> <p>lub</p> <p>f) choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe, rozumiana jako:</p> <p>i. choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) &lt; 0.85 lub przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych, lub amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej</p> |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>lub</p> <p>ii. choroba tętnic mózgowych, tj.: przebyty udar mózgu niedokrwienne oraz stan funkcjonalny pacjenta 0-3 w zmodyfikowanej skali Rankina lub przemijający atak niedokrwienne (TIA) lub przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłównych lub objawowa miażdżyca tętnic śródczaszkowych lub ich &gt; 70% zwężenie</p> |  | <p><b>1.4. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia alirokumabem, ewolokumabem lub inklisiranem dorosłych pacjentów z ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (wg definicji PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT):</b></p> <p><b>1.4.1. Stężenie cholesterolu LDL &gt; 55 mg/dl (1.4 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</b></p> <p>a) zastosowania intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łącznie czas leczenia co najmniej 2 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc)</p> <p>lub</p> <p>b) występowania u pacjentów całkowitej nietolerancji statyn, definiowanej 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)</p> <p>oraz</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>c) jedno z poniższych kryteriów:</p> | <p>i. stan po ostrym zespole wieńcowym i innym incydencie naczyniowym (przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń definiowana jako przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy) w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do programu lekowego</p> <p>lub</p> <p>ii. stan po ostrym zespole wieńcowym i występowanie objawowej choroby naczyń obwodowych lub występowanie choroby wielołożyskowej (miażdżycy wielopoziomowej) rozumiane jako występowanie istotnych zmian miażdżycowych w co najmniej 2 z następujących łożysk naczyniowych – naczynia wieńcowe, tętnice dogłowe, tętnice mózgowe i/lub inne naczynia obwodowe</p> <p>lub</p> <p>iii. stan po ostrym zespole wieńcowym i wielonaczyniowa choroba wieńcowa, zdefiniowana jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach</p> <p>lub</p> <p>iv. stan po ostrym zespole wieńcowym oraz prawdopodobna diagnoza rodzinnej hipercholesterolemii</p> <p>lub</p> <p>v. stan po ostrym zespole wieńcowym ze współistniejącą cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem</p> |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>ryzyka: podwyższone Lp(a) &gt;50 mg/dl (125 nmol/l) lub hsCRP &gt; 3 mg/l lub eGFR &lt; 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 3.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku;</li> <li>2) brak skuteczności terapii: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) w przypadku leczenia inkisiranem: rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o &lt; 30% po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach,</li> <li>potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej:</li> </ol> </li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w momencie włączenia do programu lekowego,</li> <li>– w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w</li> </ul> |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <p>programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>4) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p> |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

# Spis rysunków

|                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rys. 1. Ogólne zasady rozpoznawania ostrych zespołów wieńcowych (na podstawie wytycznych ESC 2020, zmodyfikowane) [Szczeklik 2023]. ..... | 29 |
| Rys. 2. Krzywa Kaplana-Meiera, 5-letnie przeżycie pacjentów po zawale serca [Wojtyniak 2020]. .....                                       | 36 |

# Spis tabel

|                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tab. 1. Zestawienie obecnych i wcześniejszych wytycznych ESC/EAS. ....                                              | 22  |
| Tab. 2. Docelowe poziomy LDL-C zgodnie z wytycznymi ESC/EAS z 2019 r. ....                                          | 23  |
| Tab. 3. Pożądane i alarmowe wartości stężenia LDL-C w osoczu/surowicy wg PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT z 2021 r. .... | 23  |
| Tab. 4. Zestawienie wartości docelowych poziomów LDL-C w wytycznych. ....                                           | 24  |
| Tab. 5. Kryteria diagnostyczne rozpoznania klinicznego HeFH Dutch Lipid Clinic Network. ....                        | 25  |
| Tab. 6. Kryteria diagnostyczne rozpoznania klinicznego HeFH MEDPED-WHO. ....                                        | 26  |
| Tab. 7. Kryteria diagnostyczne hipercholesterolemii rodzinnej Simon Broome register. ....                           | 26  |
| Tab. 8. Interpretacja wskaźnika kostkowo-ramiennego. ....                                                           | 31  |
| Tab. 9. Obraz kliniczny w przypadku OZW [Szczeklik 2023]. ....                                                      | 33  |
| Tab. 10. Szacowanie liczebności populacji z HeFH. ....                                                              | 41  |
| Tab. 11. Liczebność populacji z ACSVD+DM. ....                                                                      | 42  |
| Tab. 12. Liczebność populacji z DM(++). ....                                                                        | 43  |
| Tab. 13. Liczebność populacji z ACSVD+CKD. ....                                                                     | 44  |
| Tab. 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. ....                                               | 51  |
| Tab. 15. Zakres populacji we wnioskowanym oraz obecnie obowiązującym programie lekowym - różnice. ....              | 73  |
| Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....                            | 74  |
| Tab. 17. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....                                              | 75  |
| Tab. 18. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych inkisiranu - ChPL Leqvio®. ....                             | 77  |
| Tab. 19. Ceny Leqvio®. ....                                                                                         | 83  |
| Tab. 20. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania. ....                                                      | 83  |
| Tab. 21. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii HeFH oraz ryzyka ASCVD. .... | 85  |
| Tab. 22. Rekomendacje refundacyjne dla inkisiranu. ....                                                             | 86  |
| Tab. 23. Zestawienie wybranych komparatorów. ....                                                                   | 93  |
| Tab. 24. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych atorwastatyny. ....                                         | 99  |
| Tab. 25. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych rosuwastatyny. ....                                         | 105 |
| Tab. 26. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych ezetymibu. ....                                             | 119 |
| Tab. 27. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych ezetymibu + atorwastatyny. ..                               | 126 |
| Tab. 28. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych ezetymibu + rosuwastatyny. ..                               | 133 |
| Tab. 29. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....                                                                  | 139 |

# Bibliografia

- AACE/AC E 2020** Handelsman Y., Jellinger P., Guerin C., Bloomgarden Z., Brinton E., Budoff M., Davidson M., Einhorn D., Fazio S., Fonseca V., Garber A., Grunberger G., Krauss R., Mechanick J. I., Rosenzweig P., Smith D., Wyne K. AACE/ACE Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm (2020).
- AACE 2025** Patel SB, Wyne KL, Afreen S, Belalcazar LM, Bird MD, Coles S, Marrs JC, Peng CC, Pulipati VP, Sultan S, Zilbermint M. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Management of Adults With Dyslipidemia. *Endocr Pract.* 2025 Feb;31(2):236-262. doi: 10.1016/j.eprac.2024.09.016. PMID: 39919851.
- Abifadel 2003** Abifadel M, Varret M, Rab JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003; 34: 154-156.
- Abifadel 2009** Abifadel M, Rabes JP, Devillers M et al. Mutations and Polymorphisms in the Proprotein Convertase Subtilin Kexin 9 (PCSK9) Gene in Cholesterol Metabolism and Disease. *Hum Mutat.* 2009; 30: 520-529.
- ACC 2022** 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.
- Alves 2017** Alves LF, Abreu TT, Neves NCS, Morais FA, Rosiany IL, Oliveira WV Júnior, Pinto SWL, Otoni A. Prevalence of chronic kidney disease in a city of southeast Brazil. *J Bras Nefrol.* 2017 Apr-Jun;39(2):126-134.
- Anderson 2018** Anderson JL, Knowlton KU, May HT, Bair TL, Armstrong SO, Lappé DL, Muhlestein JB. Temporal changes in statin prescription and intensity at discharge and impact on outcomes in patients with newly diagnosed atherosclerotic cardiovascular disease-Real-world experience within a large integrated health care system: The IMPRES study. *J Clin Lipidol.* 2018 Jul-Aug;12(4):1008-1018.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.084. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29703626.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2024].
- AWA Praluent** [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/148/AWA/148\\_AWA\\_OT.4331.7.2017\\_PRALUENT\\_alirokumab\\_E78.01.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AWA/148_AWA_OT.4331.7.2017_PRALUENT_alirokumab_E78.01.pdf), [dostęp: 2024.09.23].
- Awmsg 2022** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre Dostęp online: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/inclisiran-leqvio/> [dostęp: 2024.09.23].
- Badimon 2012** Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012; 1(1): 60-74, doi: 10.1177/2048872612441582, indexed in Pubmed: 24062891.
- Bansilal 2016** Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, Garcia-Alonso F, Lizano I, Arnold RJ, Rajda J, Steinberg G, Fuster V. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Aug 23;68(8):789-801. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.005. PMID: 27539170.
- Bhatt 2006** Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2006 Jan 11;295(2):180-9.

- Bramlage 2019** Bramlage P, Lanzinger S, van Mark G, Hess E, Fahrner S, Heyer CHJ, Friebe M, Seufert J, Danne T, Holl RW. Patient and disease characteristics of type-2 diabetes patients with or without chronic kidney disease: an analysis of the German DPV and DIVE databases. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Mar 16;18(1):33
- CADTH 2016** Canada's Drug Agency Dostęp online: <https://www.cda-amc.ca/alirocumab> [dostęp: 2024.09.23].
- CADTH 2016b** Canada's Drug Agency Dostęp online: <https://www.cda-amc.ca/evolocumab-0> [dostęp: 2024.09.23].
- CADTH 2024** Canada's Drug Agency Dostęp online: <https://www.cda-amc.ca/inclisiran-0> [dostęp: 2024.09.23].
- CADTH 2024b** Canada's Drug Agency Dostęp online: <https://www.cda-amc.ca/inclisiran-1> [dostęp: 2024.09.23].
- CADTH 2024c** Canada's Drug Agency Dostęp online: <https://www.cda-amc.ca/evolocumab-1> [dostęp: 2024.09.23].
- CDC 2024** Dostęp online: <https://www.cdc.gov/diabetes/data-research/research/treatment-goals.html>, [dostęp: 2024.09.23].
- Chen 2018** Chen CC, Rane PB, Hines DM, Patel J, Harrison DJ, Wade RL. Low-density lipoprotein cholesterol outcomes post-non-PCSK9i lipid-lowering therapies in atherosclerotic cardiovascular disease and probable heterozygous familial hypercholesterolemia patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Dec 13;14:2425-2435. doi: 10.2147/TCRM.S180783. PMID: 30587999; PMCID: PMC6296203.
- Chmara 2010** Chmara M, Wasąg B, Żuk J et al. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent LDLR mutations. *Appl Genet*, 2010; 51: 95-106.
- ChPL Leqvio** CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqvio> [dostęp: 2024.09.23].
- ChPL Liprox** CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO. <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> Dostęp online: [dostęp: 2024.09.23].
- Cosin-Sales 2020** Cosin-Sales J, Freixa R, Bravo M, Ruvira J, Gràcia PB, Calvo Iglesias FE, Escobar C. Impact of different models of improvement of continuity of care on lipid control and the delay of visits to cardiology. *Future Cardiol*. 2020 Jan;16(1):33-41. doi: 10.2217/fca-2018-0083. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31820660.
- Danese 2018** Danese MD, Sidelnikov E, Kutikova L. The prevalence, low-density lipoprotein cholesterol levels, and treatment of patients at very high risk of cardiovascular events in the United Kingdom: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*. 2018 Aug;34(8):1441-1447. doi: 10.1080/03007995.2018.1463211. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29627994.
- De Vera 2014** De Vera MA, Bhole V, Burns LC & Lacaille D 2014. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*, 78, 684-98.
- Defesche 2004** Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, et al. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004;4(1):59-65.
- ESC 2021** Visseren F. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227-3337.

- ESC 2023** Byrne R. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, Volume 44, Issue 38, 7 October 2023, Pages 3720-3826
- ESC 2023b** Marx N. et al., 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 4043-4140.
- ESC 2024** Vrints Ch. et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal, Volume 45, Issue 36, 21 September 2024, Pages 3415-3537.
- ESC 2024b** Mazzolai L. et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases: Developed by the task force on the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases (VASCERN), and the European Society of Vascular Medicine (ESVM), European Heart Journal, Volume 45, Issue 36, 21 September 2024, Pages 3538-3700.
- ESC/EAS 2019** Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2019;00:1-78.
- ezdrowie udar** NFZ o zdrowiu. Udar niedokrwienny mózgu [dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-udar-niedokrwienny-mozgu>]
- ezdrowie MI** Śmiertelność zawału serca i ostrych zespołów wieńcowych. 2024. [dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zawal-smiertelnosc>]
- Filipiak 2019** Filipiak KJ. Nowe europejskie wytyczne dotyczące dyslipidemii 2019 - krytyczne spojrzenie eksperta. Subiektywne wskazanie dziesięciu najważniejszych zmian. Lekarz POZ 5/2019; 357-365.
- Fowkes 2008** Ankle Brachial Index Collaboration; Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA. 2008 Jul 9;300(2):197-208.
- Gant 2018** Gant CM, Binnenmars SH, Harmelink M, Soedamah-Muthu SS, Bakker SJL, Navis G, Laverman GD. Real-life achievement of lipid-lowering treatment targets in the DIAbetes and LiFestyle Cohort Twente: systemic assessment of pharmacological and nutritional factors. Nutr Diabetes. 2018 Apr 25;8(1):24.
- G-BA 2018** Gemeinsamer Bundesausschuss. Dostęp online: <https://www.g-ba.de/beschluesse/3468/>, [dostęp: 2024.09.23].
- G-BA 2019** Gemeinsamer Bundesausschuss. Dostęp online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/407/#beschluesse>, [dostęp: 2024.09.23].

- G-BA 2021** Gemeinsamer Bundesausschuss. Dostęp online: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4922/>, [dostęp: 2024.09.23].
- Gierlotka 2015** Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyniak B, et al. Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009-2012--nationwide AMI-PL database. *Kardiol Pol.* 2015;73(3):142-158.
- Grzeszczak 2010** [https://journals.viamedica.pl/choroby\\_serca\\_i\\_naczyn/article/view/12009/9887](https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/12009/9887)
- Guglielmi 2017** Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, Della-Morte D, Parretti D, Cricelli I, Medea G, Sbraccia P, Lauro D, Cricelli C, Lapi F. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis.* 2017 Aug;263:36-41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.018. Epub 2017 May 20. PMID: 28599257.
- GUS 2023** Ludność w Polsce w 2023 r. [dostęp: <https://stat.gov.pl/>]
- HAS 2019** Haute Autorité de Santé Dostęp online: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3081881/fr/praluent-alirocumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3081881/fr/praluent-alirocumab) [dostęp: 2024.09.23].
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé Dostęp online: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3313574/fr/praluent-alirocumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3313574/fr/praluent-alirocumab) [dostęp: 2024.09.23].
- HAS 2024** Haute Autorité de Santé Dostęp online: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3538269/fr/leqvio-inclisiran-dyslipidemie](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538269/fr/leqvio-inclisiran-dyslipidemie) [dostęp: 2024.09.23].
- HAS 2024b** Haute Autorité de Santé Dostęp online: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3506440/fr/repatha-evolocumab-hypercholesterolemie](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3506440/fr/repatha-evolocumab-hypercholesterolemie) [dostęp: 2024.09.23].
- Hines 2018** Hines DM, Rane P, Patel J, Harrison DJ & Wade RL. 2018. Treatment patterns and patient characteristics among early initiators of PCSK9 inhibitors. *Vasc Health Risk Manag*, 14, 409-418.
- Huang 2009** Huang CC, Fornage M, Lloyd-Jones DM et al. Longitudinal Association of PCSK9 Sequence variations with low-density lipoprotein cholesterol levels the coronary artery risk development in young adults study. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009; 2: 354-361.
- Huang 2016** Huang Q, Grabner M, Sanchez RJ, Willey VJ, Cziraky MJ, Palli SR, Power TP. Clinical Characteristics and Unmet Need Among Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease Stratified by Statin Use. *Am Health Drug Benefits.* 2016 Nov;9(8):434-444. PMID: 28465771; PMCID: PMC5394554.
- Humphries 2006** Humphries SE, Whittall RA, Hubbard CS, et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006;43(12):943-9.
- Hupfeld 2016** Hupfeld CJ, Olefsky JM. Chapter 40 - Type 2 Diabetes Mellitus: Etiology, Pathogenesis, and Natural History. W: Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology: Adult and Pediatric (Seventh Edition)* 2016: 691-714.e6 dostęp online: <https://clinicalgate.com/type-2-diabetes-mellitus-etiology-pathogenesis-and-natural-history/>, [dostęp: 2024.09.23].
- IAS 2023** Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, Sarkies MN, Al-Rasadi K, Blom DJ, Daccord M, de Ferranti SD, Folco E, Libby P, Mata P, Nawawi HM, Ramaswami U, Ray KK, Stefanutti C, Yamashita S, Pang J, Thompson GR, Santos RD. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Dec;20(12):845-869.
- IKARD 2024** Dostęp online: <https://www.ikard.pl/strefa-pacjenta/warto-wiedziec/choroba-wiencowa.html#A4>, [dostęp: 2024.09.23].
- ILEP 2024** Banach M, Reiner Ž, Surma S, Bajraktari G, Bielecka-Dąbrowa A, Bunc M, Bytyçi I, Ceska R, Cicero AFG, Dudek D, Dyrbus K, Fedacko J, Fras Z, Gaita D, Gavish D, Gierlotka M, Gil R, Gouni-Berthold I, Jankowski P, Járαι Z, Jóźwiak J, Katsiki N, Latkovskis G, Magda SL, Margetic E, Margoczy R, Mitchenko O, Durak-Nalbantı A,



- Ostadal P, Paragh G, Petrulioniene Z, Paneni F, Pećin I, Pella D, Postadzhiyan A, Stoian AP, Trbusic M, Udroi CA, Viigimaa M, Vinereanu D, Vlachopoulos C, Vrablik M, Vulic D, Penson PE; International Lipid Expert Panel (ILEP). 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Drugs*. 2024 Dec;84(12):1541-1577.
- Innerarity 1987** Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84: 6919-6923.
- Janokowski 2021** Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021 Mar 16;143(11):1157-1172
- Jones 2023** Jones D, Spirito A, Sartori S, Smith KF, Pivato CA, Chiarito M, Cao D, Nicolas J, Beerkens F, Edens M, Pileggi B, Sen A, Zhang Z, Vogel B, Sweeny J, Baber U, Dangas G, Sharma SK, Kini A, Mehran R. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein among chronic kidney disease patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol*. 2023 Sep;82(3):179-185. doi: 10.1016/j.jcc.2023.05.002. Epub 2023 May 13. PMID: 37187289.
- Kabłak-Ziembicka 2009** Kabłak-Ziembicka A.: Wielopoziomowa miażdżyca tętnic. Czynniki prognostyczne zaawansowania i występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz możliwości terapeutyczne. Rozprawy habilitacyjne Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum, Wydział Lekarski; Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; Wydanie I; Kraków 2009.
- Kaźmierski 2008** Kaźmierski R., Nowiński W. L. Metody neuroobrazowania w diagnostyce udaru niedokrwinnego mózgu. Tom 4, Supl. A (2008) *Polski Przegląd Neurologiczny*.
- KCHR** Krajowe Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej, dostęp online: <http://hipercholesterolemia.com.pl>, [dostęp: 2024.09.23].
- KDIGO 2024** KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease." *Kidney International* (2024) 105 (Suppl 4S), S117-S314 <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf>
- KE 2023** Dostęp online: <https://cordis.europa.eu/article/id/29235-human-and-financial-burden-of-heart-disease-revealed/pl> [dostęp: 2024.09.23].
- Khalaf 2020** Khalaf K, Johnell K, Austin PC, Tyden P, Midlov P, Perez-Vicente R & Merlo J. 2020. Low Adherence to Statin Treatment during the First Year after an Acute Myocardial Infarction is associated with Increased Second Year Mortality Risk- An Inverse Probability of Treatment Weighted Study on 54,872 Patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*.
- Khunti 2018** Khunti K, Danese MD, Kutikova L, Catterick D, Sorio-Vilela F, Gleeson M, Kondapally Seshasai SR, Brownrigg J & Ray, KK. 2018. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe. *JAMA Netw Open*, 1, e185554.
- Koenig 2024** Koenig W, Lorenz ES, Beier L, Gouni-Berthold I. Retrospective real-world analysis of adherence and persistence to lipid-lowering therapy in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2024 Jun;113(6):812-821. doi: 10.1007/s00392-023-02257-6. Epub 2023 Aug 21. PMID: 37603070; PMCID: PMC11108924.
- Komajda 2021** Komajda M, Cosentino F, Ferrari R, Kerneis M, Kosmachova E, Laroche C, Maggioni AP, Rittger H, Steg PG, Szwed H, Tavazzi L, Valgimigli M, Gale CP; CICC investigators group. Profile and treatment of chronic coronary syndromes in European Society of Cardiology member countries: The ESC EORP CICC-LT registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 May 8;28(4):432-445. doi: 10.1177/2047487320912491. Epub 2020 Mar 31. Erratum in: *Eur J Prev Cardiol*. 2020 May;27(8):NP3.

- Lyuba 2024** Lyuba Popadic, Xinshuo Ma, Yousuf Ali, Pam Kumparatana, Yuqin Wei, Sean McElligott, Xiaoli Niu, Treatment Patterns Among Early Inclisiran vs Anti-PCSK9 mAbs Users: A Retrospective Analysis of US Claims Databases, *Journal of Clinical Lipidology*, Volume 18, Issue 4, Supplement, 2024, Pages e515-e516, ISSN 1933-2874, <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.04.045>.
- May 2019** May HT, Knowlton K, Anderson J, Lappe ., Bair T. & Muhlestein J. 2019. In patients with atherosclerotic cardiovascular disease, high statin adherence over 5 years of follow-up is associated with improved cardiovascular outcomes: results from the IMPRES Study. *J Am Coll Cardiol*, 73, (9 Suppl 1):98.
- Mayo Clinic** Dostęp online: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/peripheral-artery-disease/symptoms-causes/syc-20350557>, [dostęp: 2024.09.23].
- Mazur 2005** Mazur R., Świerkocka-Miastkowska M. Udar mózgu – pierwsze objawy. *Choroby Serca i Naczyni* 2005, tom 2, nr 2, 84-87.
- Menzin 2017** Menzin J, Aggarwal J, Boatman B, Yu J, Stern K, Harrison DJ, Patel JG. Ezetimibe Use and LDL-C Goal Achievement: A Retrospective Database Analysis of Patients with Clinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease or Probable Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Dec;23(12):1270-1276. doi: 10.18553/jmcp.2017.16414. Epub 2017 Sep 25. PMID: 29172973.
- Morise 2018** Morise AP, Tennant J, Holmes SD, Tacker DH. The Effect of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors on Nonfasting Remnant Cholesterol in a Real World Population. *J Lipids*. 2018 Jul 19;2018:9194736. doi: 10.1155/2018/9194736. PMID: 30105099; PMCID: PMC6076932.
- Moyer 2013** Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for peripheral artery disease and cardiovascular disease risk assessment with the ankle-brachial index in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013 Sep 3;159(5):342-8.
- MP 2015** Dostęp online: <https://www.mp.pl/pacjent/nefrologia/choroby/chorobyudoroslych/51919,przewlekl-a-niewydolnosc-nerek>, [dostęp: 2024.09.23].
- MP 2017** Dostęp online: <https://www.mp.pl/cukrzyca/cukrzyca/typ2/65891,cukrzyca-typu-2>, [dostęp: 2024.09.23].
- MP 2020** Dostęp online: <https://www.mp.pl/pacjent/chorobawienkowa/informacje/definicje/225649,ostre-zespoly-wienkowe-ozw>, [dostęp: 2024.09.23].
- MP 2022** Dostęp online: <https://www.mp.pl/cukrzyca/cukrzyca/295446,cukrzyca-typy-cukrzycy-badania-i-sposoby-leczenia>, [dostęp: 2024.09.23].
- MPZ** Mapy potrzeb zdrowotnych. Dostęp online: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gus-i-nfz/>, [dostęp: 2024.09.23].
- Mrozowski i 2002** Mrozowski T. Miażdżycy. *Medycyna Rodzinna* 3-4/2002, s. 128-146. Dostęp online: <https://www.czytelniamedyczna.pl/734,miazdzycy.html>, [dostęp: 2024.09.23].
- Myśliwiec 2013** Myśliwiec M, Walczak M, Małecka-Tendera E, Dobrzańska A, Cybulska B, Filipiak KJ, Mazur A et al. Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. *Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. Kardiologia Polska* 2013; 71, 10: 1099-1105.
- NATPOL 2011** Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, Bandosz P, Rutkowski M, Stokwiszewski J, Gaciong Z, Banach M, Wojtyniak B, Pencina M, Wyrzykowski B. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiologia Polska*. 2016;74(3):213-23.
- Navar 2017** Navar AM, Taylor B, Mulder H, Fievit E, Monda KL, Fievit A, Maya JF, Lopez JAG & Peterson ED 2017. Association of Prior Authorization and Out-of-pocket Costs With Patient Access to PCSK9 Inhibitor Therapy. *JAMA Cardiol*, 2, 1217-1225.
- NCPE 2019** National Centre for Pharmacoeconomics , Ireland Dostęp online: <https://www.ncpe.ie/evolocumab-repatha/> [dostęp: 2024.09.23].

- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics , Ireland Dostęp online: <https://www.ncpe.ie/alirocumab-praluent/> [dostęp: 2024.09.23].
- NCPE 2022** National Centre for Pharmacoeconomics , Ireland Dostęp online: <https://www.ncpe.ie/inclisiran-leqvio-hta-id-20051/> [dostęp: 2024.09.23].
- NFZ** NFZ. Statystyki świadczeń. [dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>]
- NFZ cukrzyca** Zdrowe Dane. Zestawienia. Świadczenia związane z cukrzycą. 2024. [dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/porta/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/cukrzyca-2018-2023>]
- NFZ Kraków 2022** Dostęp online: <https://www.nfz.krakow.pl/dla-pacjenta/aktualnosci/sroda-z-profilaktyka-jak-zapobiegac-powiklania-cukrzycy-typu-2,538.html>, [dostęp: 2024.09.23].
- NFZ zawał** Zdrowe Dane. Zestawienia. Śmiertelność zawału serca i ostrych zespołów wieńcowych. 2024. [dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/porta/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zawal-smiertelnosc>], [dostęp: 2024.09.23].
- NHLBI, NIH** Dostęp online: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/atherosclerosis>, [dostęp: 2024.09.23].
- NICE 2016** National Institute for Health and Care Excellence. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393> [dostęp: 2024.09.23].
- NICE 2016b** National Institute for Health and Care Excellence. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394> [dostęp: 2024.09.23].
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence. Inclisiran for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta733/chapter/3-Committee-discussion> [dostęp: 2024.09.23].
- NKF 2023** Dostęp online: <https://www.kidney.org/kidney-topics/chronic-kidney-disease-ckd>, [dostęp: 2024.09.23].
- Nor-COAST** Gynnild MN, Hageman SHJ, Spigset O, Lydersen S, Saltvedt I, Dorresteijn JAN, Visseren FLJ, Ellekjær H. Use of lipid-lowering therapy after ischaemic stroke and expected benefit from intensification of treatment. Open Heart. 2022 Apr;9(1):e001972.
- Norgren 2007** Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA oraz Fowkes FGR w imieniu Grupy Roboczej TASC II. Konsensus dotyczący postępowania w chorobach tętnic obwodowych (TASC II). Acta Angiol. Vol. 13, Supl. D.
- Novartis 2020** Inclisiran. Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), familial hypercholesterolemia, and ASCVD-risk equivalents. GLOBAL VALUE DOSSIER Authors: HE-OR Date: 21 September 2020 - dokument dostarczony przez Zleceniodawcę, niedostępny publicznie.
- Nowowiejska-Wiewióra 2023** Nowowiejska-Wiewióra A, Wita K, Mędrala 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. Kardiologia Pol. 2023;81(4):359-365
- Okerson 2017** Okerson T, Patel J, DiMario S, Burton T, Seare J, Harrison DJ. Effect of 2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guidelines on Statin Treatment Patterns and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Patients. J Am Heart Assoc. 2017 Mar 17;6(3):e004909. doi: 10.1161/JAHA.116.004909. PMID: 28314797; PMCID: PMC5524020.
- Olin 2010** Olin JW, Sealove BA. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. Mayo Clin Proc. 2010 Jul;85(7):678-92.

- OP 146/2020** Opinia Prezesa nr 146/2020 Dostęp online:  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/250/REK/RdtL\\_146\\_2020\\_Repatha.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/250/REK/RdtL_146_2020_Repatha.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- OP 149/2023** Rekomendacja Prezesa nr 149/2023 Dostęp online:  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/114/REK/RP%20nr%20149%20Repatha%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/114/REK/RP%20nr%20149%20Repatha%20BIP_REOPTR.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- OP 28/2020** Opinia Prezesa nr 28/2020 Dostęp online:  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/041/REK/RdtL\\_28\\_2020\\_Praluent\\_KW\\_czarna.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/041/REK/RdtL_28_2020_Praluent_KW_czarna.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- OP 38/2020** Opinia Prezesa nr 38/2020 Dostęp online:  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/063/REK/rdtL\\_38\\_2020\\_repatha\\_e78.01.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/063/REK/rdtL_38_2020_repatha_e78.01.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- OP 42/2020** Opinia Prezesa nr 42/2020 Dostęp online:  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/076/REK/rdtL\\_42\\_2020\\_repatha\\_i25.0.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/076/REK/rdtL_42_2020_repatha_i25.0.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- ORP 293/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 293/2020 Dostęp online:  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/250/ORP/U\\_45\\_376\\_02112020\\_o\\_293\\_Repatha.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/250/ORP/U_45_376_02112020_o_293_Repatha.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- ORP 55/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 55/2020 Dostęp online:  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/041/ORP/u\\_10\\_78\\_200309\\_o\\_55\\_praulent\\_alirokumab\\_rdtL\\_zacz.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/041/ORP/u_10_78_200309_o_55_praulent_alirokumab_rdtL_zacz.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- ORP 86/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 86/2020 Dostęp online:  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/063/ORP/U\\_17\\_117\\_200420\\_o\\_86\\_Repatha\\_ewolokumab\\_RDTL.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/063/ORP/U_17_117_200420_o_86_Repatha_ewolokumab_RDTL.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- ORP 90/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 90/2020 Dostęp online:  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/076/ORP/U\\_17\\_121\\_200427\\_o\\_90\\_Repatha\\_ewolokumab\\_RDTL.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/076/ORP/U_17_121_200427_o_90_Repatha_ewolokumab_RDTL.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- Pajak 2016** Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, Jankowski P. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci.* 2016 Aug 1;12(4):687-96.
- PBS 2024** Pharmaceutical Benefits Scheme Dostęp online:  
<https://www.pbs.gov.au/medicine/item/14087K-14101E-14152W> [dostęp: 2024.09.23].
- PBS 2024b** Pharmaceutical Benefits Scheme Dostęp online:  
<https://www.pbs.gov.au/medicine/item/12604J-12608N> [dostęp: 2024.09.23].
- PBS 2024c** Pharmaceutical Benefits Scheme Dostęp online:  
<https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11193D-11485L-11972D-11986W> [dostęp: 2024.09.23].
- Perak 2016** Perak AM, Ning H, de Ferranti SD, Gooding HC, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM. Long-Term Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in US Adults With the Familial Hypercholesterolemia Phenotype. *Circulation.* 2016 Jul 5;134(1):9-19.
- PLANET** Michal Vrablik, Katarina Raslová, Branislav Vohnout, Vladimir Blaha, Martin Satny, Ondrej Kyselak, Martina Vaclova, Robin Urbanek, Jana Maskova, Vladimir Soska, Tomas Freiburger, Real-life LDL-C treatment goals achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Czech Republic and Slovakia: Results of the PLANET registry, *Atherosclerosis*, Volume 277, 2018, Pages 355-361, ISSN 0021-9150.
- Poluzzi 2011** Poluzzi E, Piccinni C, Carta P, Puccini A, Lanzoni M, Motola D, Vaccheri A, De Ponti F, Montanaro N. Cardiovascular events in statin recipients: impact of adherence to treatment in a 3-year record linkage study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 Apr;67(4):407-414. doi: 10.1007/s00228-010-0958-3. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21152908.

- PTK 2021** Szymański F.M., Mickiewicz A., Dzida G., Gorczyca-Głowacka I., Kozłowski D., Widecka K., Krasiński Z., Kobayashi A., Hering D., Mizia-Stec K., Kasprzak J.D., Zubilewicz T., Narkiewicz K., Koziński M., Płatek A.E., Ryś-Czaporowska A., Chęłstowska B., Grajek S., Wetnicki M., Mamcarz A., Barylski M., Wożakowska-Kapton B., Jaguszewski M.J., Gruchała M., Filipiak K.J. Leczenie dyslipidemii w Polsce – interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. IV Deklaracja Sopotka. Choroby Serca i Naczyń Tom 18, Nr 3 (2021).
- PTK 2023** Mitkowski P, Witkowski A, Stępińska J et al. Position of the Polish Cardiac Society on therapeutic targets for LDL cholesterol concentrations in secondary prevention of myocardial infarctions. *Kardiologia Polska*. 2023; 81(7-8): 818-823, doi: 10.33963/KP.a2023.0162
- PTL 2021** Banach M., Burchardt P., Chlebus K., Dobrowolski P., Dudek D., Dyrbuś K., Gąsior M., Jankowski P., Jóźwiak J., Kłosiewicz-Latoszek L., Kowalska I., Matecki M., Prejbisz A., Rakowski M., Rysz J., Solnica B., Sitkiewicz D., Sygittowicz G., Sypniewska G., Tomasik T., Windak A., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Cybulska B. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* Tom 7, Nr 3 (2021)
- Reiner 2011** Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(12):1168.e1-68.e60
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- RP 105/2015** Rekomendacja Prezesa nr 105/2015 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/136/REK/RP\\_105\\_2015.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/136/REK/RP_105_2015.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- RP 112/2019** Rekomendacja Prezesa nr 112/2019 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/239/REK/RP\\_112\\_2019\\_Repat ha.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/239/REK/RP_112_2019_Repat ha.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- RP 22/2022** Rekomendacja Prezesa nr 22/2022 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/182/REK/2022\\_03\\_16\\_BP\\_RP \\_nr\\_22\\_2022\\_Leqvio\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/182/REK/2022_03_16_BP_RP _nr_22_2022_Leqvio_REOPTR.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- RP 33/2019** Rekomendacja Prezesa nr 33/2019 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/037/REK/RP\\_33\\_2019\\_Repat ha.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/037/REK/RP_33_2019_Repat ha.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- RP 46/2020** Rekomendacja Prezesa nr 46/2020 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/069/REK/RP\\_46\\_2020\\_Pralu ent.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/069/REK/RP_46_2020_Pralu ent.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- RP 9/2018** Rekomendacja Prezesa nr 9/2018 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/148/REK/RP\\_Praluent\\_9\\_201 8.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/REK/RP_Praluent_9_201 8.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- SCORE2-Diabetes** SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023 Jul 21;44(28):2544-2556.
- Shau 2019** Shau WY, Lai CL, Huang ST, Chen ST, Li JZ, Fung S, Tse VC & Lai MS 2019. Statin adherence and persistence on secondary prevention of cardiovascular disease in Taiwan. *Heart Asia*, 11, e011176.

- Sieradzki 2016** Sieradzki J. Cukrzyca. W: Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik Chorób Wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2016; 1426-1472.
- Silverio 2022** Silverio A, Cancro FP, Di Maio M, Bellino M, Esposito L, Centore M, Carrizzo A, Di Pietro P, Borrelli A, De Luca G, Vecchione C, Galasso G. Lipoprotein(a) levels and risk of adverse events after myocardial infarction in patients with and without diabetes. J Thromb Thrombolysis. 2022 Oct;54(3):382-392.
- SMC 2016** Scottish Medicines Consortium Dostęp online: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/alirocumab-praluent-fullsubmission-114716/> [dostęp: 2024.09.23].
- SMC 2017** Scottish Medicines Consortium Dostęp online: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/evolocumab-repatha-resubmission-114816/> [dostęp: 2024.09.23].
- SMC 2021** Scottish Medicines Consortium Dostęp online: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/inclisiran-leqvio-full-smc2358/> [dostęp: 2024.09.23].
- Śpiewak 2011** Śpiewak M, Małek Ł.A, Miśko J. Powikłania zawału serca w badaniu rezonansu magnetycznego serca. Post Kardiol Interw 2011; 7, 1 (23): 72-78.
- SRP 10/2018** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2018 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/148/SRP/U\\_3\\_18\\_180115\\_stanowisko\\_10\\_PRAULENT\\_alirocumab.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/SRP/U_3_18_180115_stanowisko_10_PRAULENT_alirocumab.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- SRP 112/2019** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2019 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/239/SRP/U\\_50\\_520\\_191216\\_s\\_112\\_Repatha\\_evolocumabum\\_w\\_ref.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/239/SRP/U_50_520_191216_s_112_Repatha_evolocumabum_w_ref.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- SRP 122/2024** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2024 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/167/SRP/U\\_303\\_20241118\\_s\\_122\\_hipercholesterolemia\\_kwal%20C5%9Bwiadcz.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/167/SRP/U_303_20241118_s_122_hipercholesterolemia_kwal%20C5%9Bwiadcz.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- SRP 166/2015** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2015 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2015\\_RP/Protokol\\_RP\\_39\\_2015.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2015_RP/Protokol_RP_39_2015.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- SRP 167/2015** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2015 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2015\\_RP/Protokol\\_RP\\_39\\_2015.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2015_RP/Protokol_RP_39_2015.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- SRP 23/2022** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2022 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/182/SRP/U\\_11\\_76\\_14032022\\_s\\_23\\_Leqvio\\_inclisiranum\\_w\\_ref\\_zacz\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/182/SRP/U_11_76_14032022_s_23_Leqvio_inclisiranum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- SRP 35/2019** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2019 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/037/SRP/u\\_17\\_164\\_190506\\_s\\_35\\_repatha\\_evolocumabum\\_w\\_ref\\_zac.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/037/SRP/u_17_164_190506_s_35_repatha_evolocumabum_w_ref_zac.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- SRP 46/2020** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2020 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/069/SRP/u\\_30\\_232\\_27072020\\_s\\_46\\_praluent\\_alirocumabum\\_w\\_ref\\_zacz.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/069/SRP/u_30_232_27072020_s_46_praluent_alirocumabum_w_ref_zacz.pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- SRP148/2023** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 148/2023 Dostęp online: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/114/SRP/U\\_401\\_50\\_348\\_18122023\\_s\\_148\\_Repatha\\_w%20ref\(2\).pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/114/SRP/U_401_50_348_18122023_s_148_Repatha_w%20ref(2).pdf) [dostęp: 2024.09.23].
- Stanowisko eksperto w** Dyrbuś K, Banach M, Gil R, Gąsior M, Broncel M, Gellert R, Stompór T, Jankowski P, Gierlotka M, Gruchała M, Dzida G, Mitkowski P, Kowalska I, Szymański FM, Stowik A, Stawek J, Lasek-Bal A, Kułakowska A, Kobayashi A, Rejda K, Strojek K, Matecki M, Naumnik B, Krajewska M, Kuczmik W, Wiewióra M, Witkowski A. Interdisciplinary expert team statement on the treatment of multi-bed atherosclerotic disease - endorsed by Polish Cardiac Society, Polish Lipid Association, Polish Society of Diabetology, Polish Neurological Society, Polish Society of Nephrology. Kardiol Pol. 2025;83(4):531-539. doi: 10.33963/v.phj.105235. Epub 2025 Mar 11. PMID: 40066957.

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Starostka-Tatar 2018</b>     | Starostka-Tatar A, Łabuz-Roszak B, Skrzypek M, Lasek-Bal A, Gąsior M, Gierlotka M. Characteristics of hospitalizations due to acute stroke in the Silesian Province, Poland, between 2009 and 2015. <i>Neurol Neurochir Pol.</i> 2018 Mar;52(2):252-262.                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Strepikowska 2009</b>        | Strepikowska A, Buciński A. Udar mózgu - czynniki ryzyka i profilaktyka. <i>Post Farmakoter</i> 2009; 65(1): 46-50.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Szczeklik 2023</b>           | Szczeklik 2023. Dostęp online: <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.5.2.">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.5.2.</a> , [dostęp: 2024.09.23].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Szymański i 2014</b>         | Szymański FM. Diagnostyka i farmakoterapia pacjentów z chorobą tętnic obwodowych – o czym powinniśmy pamiętać w codziennej praktyce? <i>Diagnosis and pharmacotherapy of patients with peripheral artery disease: what should we remember in everyday practice? Choroby Serca i Naczyń</i> 2014, tom 11, nr 3, 152-158.                                                                                                                                                                                       |
| <b>Szymański i 2014b</b>        | Szymański FM. Hipercholesterolemia jako najbardziej rozpowszechniony czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. O czym warto pamiętać w codziennej praktyce? <i>Choroby Serca i Naczyń</i> 2014, tom 11, nr 4, 204-2011.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Szymański i 2016</b>         | Szymański F. Orzekanie o powrocie do pracy i aktywności fizycznej po zawale serca. <i>Choroby Serca i Naczyń</i> 2016, tom 13, nr 1, 49-67                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Tang 2022</b>                | Tang M, Cao H, Wei XH, Zhen Q, Liu F, Wang YF, Fan NG, Peng YD. Association Between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Diabetic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2022 Jun 16;13:885516.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>TERCET</b>                   | Dyrbuś K, Gąsior M, Desperak P, Trzeciak P, Nowak J, Penson PE, Osadnik T, Banach M. Risk-factors associated with extremely high cardiovascular risk of mid- and long-term mortality following myocardial infarction: Analysis of the Hyperlipidaemia Therapy in tERtiary Cardiological cEnTer (TERCET) registry. <i>Atherosclerosis</i> . 2021 Sep;333:16-23.                                                                                                                                                |
| <b>Thygesen 2018</b>            | Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD: the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). <i>Circulation</i> . 2018;138:e618-e651. Tłumaczenie na język polski wykonane przez dr n. med. Piotra Jędrusika. |
| <b>TOAST</b>                    | TOAST classification of stroke                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Ustawa refundacyjna 2011</b> | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Varret 2008</b>              | Varret M, Abifadel M, Rabes JP et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. <i>Clin Genet</i> , 2008; 78: 1-13.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Velescu 2016</b>             | Velescu A., Clara A., Peñafiel J., Grau M., Degano I.R., Martí R., Ramos R., Marrugat J., Elosua R.. Peripheral Arterial Disease Incidence and Associated Risk Factors in a Mediterranean Population-based Cohort. The REGICOR Study. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.12.045">http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.12.045</a> . 2016                                                                                                                                                          |
| <b>Wang 2016</b>                | Wang, A, Richhariya A, Gandra SR, Calimlim B, Kim L, Quek RG, Nordyke RJ & Toth PP. 2016. Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. <i>J Am Heart Assoc</i> , 5.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>WHO 1998</b>                 | Familial Hypercholesterolemia. A Report of a WHO consultation. WHO. Geneva, Switzerland, 1998.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>WHO 2024</b>                 | Dostęp online: <a href="https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes">https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes</a> , [dostęp: 2024.09.23].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Wierzbicki 2008</b>          | Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R; on behalf of the Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. <i>BMJ</i> , 2008; 337:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

- a1095. Dostęp online: <https://www-1bmj-1com-100002e1i266e.han3.wum.edu.pl/content/337/bmj.a1095>, [dostęp: 2024.09.23].
- Wojtyniak 2020** Wojtyniak B, Gierlotka M, Opolski G, et al. Observed and relative survival and 5-year outcomes of patients discharged after acute myocardial infarction: the nationwide AMI-PL database. *Kardiologia Polska*. 2020;78(10):990-998.
- Zhao 2020** Zhao B, He X, Wu J, Yan S. Adherence to statins and its impact on clinical outcomes: a retrospective population-based study in China. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020 Jun 10;20(1):282. doi: 10.1186/s12872-020-01566-2. PMID: 32522146; PMCID: PMC7288497.
- ZN 2021** Zorginstituut Nederland Dostęp online: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/04/gvs-advies-inclisiran-leqvio> [dostęp: 2024.09.23].
- ZN 2023** Zorginstituut Nederland Dostęp online: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/04/17/pakketadvies-evolocumab-repatha-en-alirocumab-praluent-bij-hypercholesterolemie> [dostęp: 2024.09.23].
- ZN 2024** Zorginstituut Nederland Dostęp online: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/08/29/gvs-advies-inclisiran-leqvio-en-bempedoinezuur-nilemdo> [dostęp: 2024.09.23].
-