



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Opracowanie nr: OT.422.0.33.2025

Data ukończenia: 21 lipca 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	4
2. Przedmiot i historia zlecenia.....	5
3. Problem zdrowotny.....	6
4. Interwencje oceniane.....	12
5. Rekomendacje kliniczne	15
6. Proponowane przez Wnioskodawców zmiany w ocenianym programie lekowym	18
6.1. Dorośli pacjenci z bardzo wysokim / ekstremalnym ryzykiem	19
6.2. Dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną	24
6.3. Pediatryczni pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną	25
7. Opinie ekspertów klinicznych.....	27
8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	30
8.1. Efektywność kliniczna i praktyczna ocenianych interwencji w porównaniu do placebo / opieki standardowej (SoC)	30
8.2. Efektywność kliniczna ocenianych interwencji względem siebie.....	34
9. Podsumowanie danych o leczeniu w programie lekowym B.101	35
10. Proponowane kierunki zmian w programie lekowym B.101	39
10.1. Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.....	39
10.2. Dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną	42
11. Wpływ na budżet płatnika	43
11.1. Założenia	43
11.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	47
11.3. Ograniczenia analizy	49
12. Podsumowanie.....	51
13. Załączniki	53

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

9.03.2025

PLR2.4504.1442.2024.PT

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Kompleksowe ujednolicenie zapisów programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)” w nawiązaniu do toczących się postępowań w sprawie wniosków o objęcie refundacją dla trzech terapii w ramach ww. programu lekowego tj. Repatha (nr sprawy OT.423.1.19.2025), Praluent (nr sprawy OT.423.1.22.2025), Leqvio (nr sprawy OT.423.1.28.2025).

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna:

- Repatha (ewolokumab)
- Praluent (alirokumab)
- Leqvio (inklisiran)

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.), pismem znak PLR2.4504.1442.2024.PT (data wpływu do AOTMiT 9.03.2025 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych dotyczących kompleksowego ujednolicenia zapisów programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25), stanowiącego załączniki do niniejszego pisma oraz na podstawie art. 16a ust. 5 ustawy o refundacji.

W zleceniu Minister Zdrowia nawiązał do pism o sygn. PLR.4500.3917.2024.9.SGÓ z 23.12.2024 r., PLR.4500.4039.2024.7.SGÓ, PLR.4500.4040.2024.6.SGÓ z 16.01.2025 r., PLR.4500.109.2025.7.SGÓ z 4.03.2025 r. przekazanych do Agencji z prośbą o zaopiniowanie zapisów programu lekowego na podstawie art. 16a ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), wynikających z toczących się postępowań w sprawie wniosków o objęcie refundacją dla trzech terapii w ramach ww. programu lekowego tj. Repatha (nr sprawy OT.423.1.19.2025), Praluent (nr sprawy OT.423.1.22.2025), Leqvio (nr sprawy OT.423.1.28.2025), których propozycje Wnioskodawców co do treści programu znacząco się różnią.

W piśmie zlecającym wskazano, że wolą Ministra Zdrowia jest wypracowanie jednolitych kryteriów kwalifikacji w stosunku do wszystkich trzech terapii, które będą odpowiadały obowiązującym rekomendacjom klinicznym, jednakże z jednoczesnym zachowaniem racjonalnego poziomu dodatkowego wydatkowania płatnika publicznego.

Zakres wnioskowanych zmian w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego B.101. dotyczy populacji pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz pacjentów z bardzo dużym/ekstremalnym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Szczegółowe propozycje zmian przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Na potrzeby realizacji ww. zlecenia, Agencja nawiązała współpracę z Ekspertami klinicznymi tj. [REDACTED]

Dodatkowo w trakcie realizacji przez Agencję zlecenia, opinię w sprawie zmian w programie lekowym B.101 przedłożył [REDACTED].

3. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: E78.0 – Hipercholesterolemia

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

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

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

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

Wyróżniane są dwa typy FH:

- FH heterozygotyczna (HeFH) — bardziej powszechny typ FH; jednogenowa, dziedziczona w sposób dominujący dyslipidemia. Podwyższone poziomy LDL-C obserwuje się od urodzenia. Stopniowo dochodzi do rozwoju zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych i obwodowych. Nieleczona HeFH prowadzi do przedwczesnej śmierci sercowo-naczyniowej. W ciężkich przypadkach heterozygotycznej FH poziom cholesterolu LDL może osiągnąć wartość ponad 190 mg/dl. U osób z HeFH, u których nie wdrożono leczenia, choroba serca może się rozwinąć już w wieku 30 lat. Intensywne obniżenie LDL-C za pomocą farmakoterapii oraz zmiana stylu życia mogą znacząco poprawić rokowanie. Wczesne wykrycie i wdrożenie leczenia już w dzieciństwie może zapobiec progresji miażdżycy. Istotne znaczenie dla poprawy wyników leczenia są rodzinne badania przesiewowe tj. rozpoznanie i leczenie innych członków rodziny pacjentów z HeFH;
- FH homozygotyczna (HoFH) — bardzo rzadka forma FH, w przypadku której choroba jest dziedziczona od obojga rodziców. Poziom cholesterolu LDL u pacjentów z HoFH może osiągnąć nawet wartości powyżej 400 mg/dl krwi. Jeśli choroba nie zostanie wcześnie wykryta i leczona, u osób z HoFH choroba serca może się rozwinąć w ciągu pierwszych 10 lat życia, czasami już w wieku 2 lub 3 lat. [AHA 2024, Wiercińska 2023]

Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

W ramach wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce z 2021 r. przedstawiono rekomendowane kategorie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Tabela 1. Rekomendowane kategorie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Poziom ryzyka określa występowanie przynajmniej jednego z czynników wymienionych w poszczególnych kategoriach

Ekstremalne	Pacjent w prewencji pierwotnej z Pol-SCORE > 20% ¹ ; 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 ² (miażdżycy wielopoziomowej); 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 ²])
Bardzo duże	Udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych CVD; T2DM z uszkodzeniem narządowym ³ lub innymi dużymi czynnikami ryzyka ^{4,5} , T1DM o wczesnym początku trwająca > 20 lat; przewlekła choroba nerek z eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² ; FH z CVD lub innym dużym czynnikiem ryzyka ⁵ ; ryzyko ≥ 10% i ≤ 20% wg skali Pol-SCORE

¹np. kobieta w wieku 65 lat, paląca, z ciśnieniem skurczowym 180 mm Hg i TC 6 mmol/l (230 mg/dl) lub mężczyzna w wieku 60 lat palący, z ciśnieniem skurczowym 160 mm Hg i TC 7 mmol/l (270 mg/dl; szacowane LDL-C > 190 mg/dl);

²choroba wielołożyskowa (= miażdżycy wielopoziomowa) – występowanie istotnych zmian miażdżycowych w co najmniej dwóch z trzech łożysk naczyniowych: naczynia wieńcowa, tętnice dogłowe i/lub naczynia odwodowe;

³uszkodzenie narządowe jest definiowane jako występowanie mikroalbuminurii, retinopatii, neuropatii i/lub uszkodzenie mięśnia lewej komory serca;

⁴innymi oznacza co najmniej 2 lub więcej;

⁵duże czynniki ryzyka to: wiek ≥ 65. r.ż., nadciśnienie, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość;

Choroby układu sercowo naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD)

Miażdżycy jest chorobą zapalną wynikającą z uszkodzenia ściany naczynia krwionośnego przez palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, dysglukemię, dyslipidemię oraz inne czynniki, 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.

Źródło: Badimon 2012

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 miażdżycy tętnic doprowadzających krew do tylnej części mózgu. Ten obszar mózgu kontroluje funkcje organizmu niezbędne do utrzymania przy życiu;
- Niedokrwienie tętnicy krezkowej to odkładanie się blaszki miażdżycowej w tętnicach zaopatrujących jelita w krew.

Źródło: NHLBI, NIH

ICD-10: I20-I25 – Choroba niedokrwienności serca

I21.0-I21.9 – Ostry zawał serca

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

Podział choroby wieńcowej:

- stabilne zespoły wieńcowe (choroba wieńcowa przewlekła):
 - ✓ dławica piersiowa stabilna,
 - ✓ dławica mikronaczyniowa,
 - ✓ dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi,
 - ✓ dławica naczynioskurczowa;
- ostre zespoły wieńcowe:
 - ✓ na podstawie wyjściowego elektrokardiogramu wyróżnia się ostre zespoły wieńcowe:
 - bez uniesienia odcinka ST,
 - z uniesieniem odcinka ST,
 - ✓ na podstawie obrazu klinicznego, wskaźników biochemicznych uszkodzenia mięśnia sercowego i elektrokardiogramu wyróżnia się wśród ostrych zespołów wieńcowych:
 - niestabilną dławicę piersiową,
 - zawał serca bez uniesienia odcinka ST,
 - zawał serca z uniesieniem odcinka ST,
 - zawał serca nieokreślony,
 - nagły zgon sercowy.

Źródło: Analiza Weryfikacyjna nr OT.4331.57.2019

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 miażdżycza tętnic wieńcowych, a dokładniej zmniejszenie drożności tętnicy wieńcowej przez zakrzep, który powstaje na uszkodzonej blaszce miażdżycowej.

Źródło: MP 2020

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

Źródło: Stanowisko ekspertów PTK 2023

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

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

Zawał serca

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

Źródło: Wytyczne ESC 2023

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

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

Źródło: Thygesen 2018

Choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe

ICD-10: I70.2, I70.9, I73.9, I74.3, I74.4 – Choroby tętnic obwodowych (PAD)

I60-I69 – Choroby naczyń mózgowych

I63 – Udar niedokrwienno mózgu

G45. 9 – Przemijający napad niedokrwienno (TIA)

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.

Na podstawie lokalizacji wyróżnia się chorobę:

- tętnic kręgowych,
- tętnic kończyn górnych,
- tętnic szyjnych,
- tętnic nerkowych,
- tętnic kończyn dolnych,
- tętnic kręzkowych.

Wszystkie manifestacje choroby tętnic obwodowych łączą się ze wzrostem całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Główną przyczyną umieralności chorych z PAD nie jest niedokrwienie kończyny, ale zawał serca oraz udar mózgu, których ryzyko jest 2–4-krotnie większe niż wśród chorych bez PAD.

Źródło: Szymański 2014

Choroba tętnic mózgowych (CeVD) 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 niedokrwienno,
- udar dokonany.

Podział udarów mózgu ze względu na patomechanizm:

- udar niedokrwienno (około 80%),
- udar spowodowany krwawieniem wewnątrzczaszkowym (około 20%),
- udar żylny (<1%).

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.

Udar niedokrwienno mózgu (IS, ang. *ischemic 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.

Źródło: Szczekliak 2017

U pacjentów z chorobą tętnic mózgowych 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 chorańiem 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.

Źródło: Analiza Weryfikacyjna nr OT.4331.57.2019

ICD-10: E11 – Cukrzyca insulinozależna (typu 2)

N18 – Przewlekła niewydolność nerek

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. 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.

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu 2 mają powikłania sercowo-naczyniowe. Cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, jednak w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2.

Źródło: Analiza Weryfikacyjna nr OT.4230.13.2022

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

Źródło: CDC 2024

Przewlekła choroba nerek (PChN) 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:
 - albuminurię: wydalanie albuminy z moczem ≥ 30 mg/dobę lub wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 30 mg/g (≥ 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 m²;
- obniżoną wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR): <60 ml/min/1,73 m², nawet przy braku innych wskaźników uszkodzenia nerek.

Źródło: KDIGO 2024

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 nefroprotektoryjne. Spośród metod leczenia nerkozastępczego stan najbliższy wyleczeniu daje udana transplantacja nerki.

Źródło: MP 2015

Rokowanie

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

Źródło: Analiza Weryfikacyjna nr OT.423.1.39.2023

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

Źródło: Stanowisko ekspertów PTK 2023

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

Stężenie LDL-C jest podstawowym lipidowym parametrem określającym ryzyko sercowo-naczyniowe i określa cele leczenia hipolipemizującego. W prewencji wtórnej pacjentów u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości < 55 mg/dl i o ≥ 50% w stosunku do wartości wyjściowej, natomiast u pacjentów z grupy ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego docelowa wartość LDL-C wynosi < 40 mg/dl.

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

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

4. Interwencje oceniane

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych interwencji

Nazwa handlowa (substancja czynna)	Repatha (ewolokumab)	Praluent (alirokumab)	Leqvio (inklisiran)
Postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, GTIN: 05909991224370	Roztwór do wstrzykiwań: – 300 mg, 1 wstrzykiwacz, GTIN: 05909991441166, – 150 mg, 2 wstrzykiwacze 1 ml, GTIN: 05909991236618.	Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce: 284 mg/1,5 ml, 1 amp.-strzyk. 1,5 ml, kod GTIN: 07613421047276.
Kod ATC	C10AX13 grupa farmakoterapeutyczna: środki modyfikujące stężenie lipidów, inne środki modyfikujące stężenie lipidów	C10AX13 grupa farmakoterapeutyczna: środki modyfikujące stężenie lipidów, inne środki modyfikujące stężenie lipidów	C10AX16 grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inne leki modyfikujące stężenie lipidów
Droga podania	podanie podskórne (wstrzyknięcie)		
Wskazanie rejestracyjne	<u>Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana</u> Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią oraz u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, jako uzupełnienie diety: - w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. <u>Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii</u> Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej. <u>Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego</u> Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez	<u>Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana</u> Produkt leczniczy Praluent jest wskazany do stosowania u dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną oraz u dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. heterozygous familial hypercholesterolaemia, HeFH) jako uzupełnienie diety: - w skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi, u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, lub - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. <u>Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego</u> Produkt leczniczy Praluent jest wskazany do stosowania u dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka: - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny, z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów lub bez nich - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub dla których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.	Produkt leczniczy Leqvio jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z <u>pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową)</u> lub <u>dyslipidemią mieszaną</u>, 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.

Nazwa handlowa (substancja czynna)	Repatha (ewolokumab)	Praluent (alirokumab)	Leqvio (inklisiran)
	zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka: - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii zmniejszających stężenie lipidów lub, - samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.		
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9 przez co uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein receptor, LDLR) na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.	Alirokumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z proproteinową konwertazą subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin type 9</i>, PCSK9). PCSK9 wiąże się z receptorami lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów, co stymuluje degradację receptorów LDLR w wątrobie. Receptor LDLR jest podstawowym receptorem usuwającym krążący LDL-C, w związku z czym zmniejszenie liczby receptorów LDLR przez PCSK9 prowadzi do zwiększenia stężenia LDL-C we krwi. Alirokumab poprzez zahamowanie wiązania się PCSK9 z receptorami LDLR, powoduje zwiększenie liczby dostępnych receptorów LDLR usuwających LDL, przez co zmniejsza stężenie LDL-C. Receptory LDLR wiążą również bogate w triglicerydy lipoproteiny resztkowe VLDL i lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL). W konsekwencji leczenie aliokumabem może prowadzić do zmniejszenia stężenia tych resztkowych lipoprotein, co wykazano na podstawie zmniejszania przez aliokumab stężenia apolipoproteiny B (Apo B), cholesterolu frakcji lipoprotein niedużej gęstości (nie-HDL-C) i triglicerydów (TG). Alirokumab prowadzi również do zmniejszenia stężenia lipoproteiny (a) [Lp(a)], która jest formą LDL związaną z apolipoproteiną (a). Wykazano jednak, że receptory LDLR wykazują małe powinowactwo do Lp(a), w związku z czym dokładny mechanizm zmniejszania stężenia Lp(a) przez aliokumab nie został w pełni wyjaśniony.	Inklisiran jest dwuniciowym, małym interferującym kwasem rybonukleinowym (ang. small interfering ribonucleic acid, siRNA) zmniejszającym stężenie cholesterolu, sprzężonym na nici kodującej z trójjantennową 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.
Dawkowanie zgodnie z aktualnym PL	140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie	150 mg aliokumabu podawane co 2 tygodnie lub 300 mg aliokumabu podawane co 4 tygodnie (miesięcznie)	284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy
Czas trwania leczenia	1. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 4.		
Zamiana leków w ramach programu lekowego	2. Zamiana leków		

Nazwa handlowa (substancja czynna)	Repatha (ewolokumab)	Praluent (alirokumab)	Leqvio (inklisiran)
	W przypadku wystąpienia u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, objawów niepożądanych albo okoliczności wskazanych w pkt. 4.2., albo ze względu na bezpieczeństwo pacjenta dopuszcza się możliwość zamiany leków: a) alirokumab lub ewolokumab na inklisiran, - lub b) inklisiran na alirokumab lub ewolokumab. Niedopuszczalna jest zamiana leków w obrębie tej samej grupy farmakoterapeutycznej, rozumiana jako zamiana leczenia alirokumabem na ewolokumab albo ewolokumabem na alirokumab.		

5. Rekomendacje kliniczne

W ramach opracowań analiz weryfikacyjnych dla produktów leczniczych: Repatha (ewolokumab; OT.423.1.19.2025), Praluent (alirokumab; OT.423.1.22.2025) oraz Leqvio (inklisiran; OT.423.1.28.2025) w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących wnioskowanych wskazań przeszukano strony kluczowych towarzystw oraz organizacji tj.:

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

Przeprowadzono również wyszukiwanie wolnotekstowe.

Ostatnie przeszukanie ww. źródeł przeprowadzono w dniu 26.06.2025 r.

Szczegółowy opis zidentyfikowanych zaleceń praktyki klinicznej przedstawiono w analizach weryfikacyjnych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych zaleceń zawartych w ramach zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących wnioskowanych wskazań.

Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną

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

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

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

1. Statyny o wysokiej intensywności (np. atorwastatyna, rosuvastatyna) są lekiem pierwszego wyboru. Należy stosować je w maksymalnie tolerowanej dawce.
2. Jeśli cel terapeutyczny nie zostanie osiągnięty, należy dodać ezetymib, który hamuje wchłanianie cholesterolu w jelitach.
3. W przypadku dalszego braku skuteczności, należy rozważyć zastosowanie inhibitora PCSK9 (np. alirokumabu lub ewolokumabu). Według wytycznych NICE 2019, ich zastosowanie jest uzasadnione,

gdy stężenie LDL-C utrzymuje się powyżej określonych progów pomimo dotychczasowej terapii hipolipemizującej.

4. Inkisiran może być rozważany jako alternatywa lub uzupełnienie terapii, szczególnie u pacjentów z nietolerancją statyn lub w przypadku braku skuteczności leczenia (PTL 2021, IAS 2023).
5. Kwas bempediowy może być stosowany jako kolejna opcja terapeutyczna, zwłaszcza u pacjentów z nietolerancją statyn (PTL 2021, IAS 2023, PTD 2025).
6. W wytycznych NICE 2019 dopuszcza się również stosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe oraz fibratów, jednak ich użycie jest ograniczone ze względu na ryzyko działań niepożądanych (konieczność ścisłego monitorowania pacjenta, zwłaszcza przy łączeniu z innymi lekami).

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

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

Pediatryczni pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną

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

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

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

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

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

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

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

Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych

Zidentyfikowane polskie (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, stanowisko ekspertów PTK 2023) oraz europejskie (ESC 2023) dokumenty wskazują, że celem prewencji wtórnej w grupie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest obniżenie stężenia LDL-C do <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) i osiągnięcie co najmniej 50% redukcji stężenia LDL-C względem wartości wyjściowej. Spójnie z powyższymi zaleceniami wytyczne PTD 2025 zalecają u osób z cukrzycą o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym redukcję LDL-C < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) i o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów oraz jako cel drugorzędowy obniżenie stężenia nie-HDL-C < 85 mg/dl (< 2,2 mmol/l).

Wytyczne NICE 2023 wskazują, że w przypadku wtórnej profilaktyki CVD należy dążyć do osiągnięcia poziomu LDL-C ≤ 2,0 mmol/l lub nie-HDL ≤ 2,6 mmol/l.

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

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

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

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

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

Dorośli pacjenci z ekstremalnym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych

Wytyczne polskie (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021) oraz międzynarodowe (ILEP 2024) jako cel terapeutyczny wskazują redukcję stężenia LDL-C < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) oraz redukcję LDL-C o ≥80–85% względem wartości wyjściowej (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021).

Wytyczne polskie (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021) rekomendują zastosowanie ekstremalnie intensywnej terapii hipolipemizującej w postaci dwulekowej (statyna + inhibitor PCSK9/inkisiran) lub trójkowej (statyna + ezetymib + inhibitor PCSK9). Wytyczne ILEP 2024 w ramach terapii początkowej zalecają terapię trójkową, tj. statyną o wysokiej intensywności w maksymalnej tolerowanej dawce + ezetymib + PCSK9i/inkisiran LUB statyną o wysokiej intensywności w maksymalnej tolerowanej dawce + ezetymib + kwas bempediowy. Monitorowanie skuteczności terapii zaleca się po 4–6 tyg. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia w kolejnym etapie rekomenduje się dalszą intensyfikację leczenia do czterolekowej, tj. statyną o wysokiej intensywności w maksymalnej tolerowanej dawce + ezetymib + kwas bempediowy + PCSK9i/inkisiran.

6. Proponowane przez Wnioskodawców zmiany w ocenianym programie lekowym

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie aktualnych zapisów programu lekowego B.101 odnoszących się do kryteriów kwalifikacji z proponowanymi zmianami kryteriów dla ewolokumabu, alirokumabu oraz inklisiranu, w podziale na populacje:

- dorośli z bardzo wysokim / ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym,
- dorośli z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH),
- populacja pediatryczna z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH).

Należy podkreślić, że zmiany dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu dla alirokumabu w populacji pediatrycznej z HeFH nie były przedmiotem szczegółowej analizy. Eksperti nie zgłosili uwag do proponowanych zapisów dla tej populacji pacjentów, uznając je za godne z aktualnymi zapisami dla ewolokumabu.

6.1. Dorośli pacjenci z bardzo wysokim / ekstremalnym ryzykiem

Tabela 3. Zestawienie obowiązujących i proponowanych zapisów programu lekowego B.101 - dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Aktualne zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Repatha (ewolokumab)	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Proponowane zmiany – Leqvio (inklisiran)	
Szczegółowe kryteria kwalifikacji				
1.2.4. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego alirokumabem lub ewolokumabem lub inkalisiranem	1.2.5. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego ewolokumabem	1.2.4. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego alirokumabem lub ewolokumabem lub inkalisiranem	1.2.5. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego inkalisiranem (wg definicji PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT)	1.2.6. dorosłych pacjentów z <u>ekstremalnym</u> ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego inkalisiranem (wg definicji PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT)
1) LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i:	1) LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i:	1) LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i:	LDL > 70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i:	LDL > 55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i:
a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez co najmniej 3 miesiące , w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem, lub	a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące lub	a) intensywnego leczenia statynami przez co najmniej 6 tygodni (w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem) w maksymalnych tolerowanych dawkach , u pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C <70 mg/dl (1,8 mmol/l), lub	a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (stosowanego łącznie przez co najmniej 2 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) , lub	a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (stosowanego łącznie przez co najmniej 2 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) 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).	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 2 miesiące).	b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).	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).	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).
2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym:	2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych,	2) ostry zespół wieńcowy, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym:	2) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:	2) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

Aktualne zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Repatha (ewelokumab)	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Proponowane zmiany – Leqvio (inklisiran)	
Szczegółowe kryteria kwalifikacji				
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 – wiekem poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału, lub – po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej,		a) wieńcowym: – z dodatkowo przebyłym ostрым zespołem wieńcowym w wywiadzie lub – wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub – wiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego ostrego zespołu wieńcowego, lub – po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej,	a) stan po ostrym zespole wieńcowym lub	a) 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 b) 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 c) stan po ostrym zespole wieńcowym i wielonaczyniowa choroba wieńcowa, zdefiniowana jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub d) stan po ostrym zespole wieńcowym oraz prawdopodobna diagnoza rodzinnej hipercholesterolemii lub e) stan po ostrym zespole wieńcowym ze współistniejącą cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka: podwyższone Lp(a) >50 mg/dl (125

Aktualne zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Repatha (ewolokumab)	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Proponowane zmiany – Leqvio (inklisiran)	
Szczegółowe kryteria kwalifikacji				
				nmol/l) lub hsCRP > 3 mg/l lub eGFR < 60 ml/min/1.73 m2.
b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: – choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: i. chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85 lub ii. przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub iii. amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub – choroba tętnic mózgowych, tj.: i. przebyty udar mózgu niedokrwienny lub ii. przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych.		b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: – choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: i. zdiagnozowana objawowa PAD (chromanie przestankowe) lub ii. wskaźnik kostka-ramię (ABI) <0,85 lub iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub iv. amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub – choroba tętnic mózgowych, tj.: i. przebyty udar mózgu niedokrwienny lub ii. przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych.	b) choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych rozumiana jako: przebyta angioplastyka wieńcowa, przewlekły zespół wieńcowy z udokumentowaną w badaniach obrazowych obecnością blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych lub	
			c) 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))	

Aktualne zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Repatha (ewolokumab)	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Proponowane zmiany – Leqvio (inklisiran)
Szczegółowe kryteria kwalifikacji			
			lub - poważne uszkodzenie narządowe definiowane jako: i. eGFR <45 ml/min/1.73 m2 niezależnie od albuminurii, lub ii. eGFR 45– 59 ml/min/1.73 m2 oraz albuminuria (UACR 30–300 mg/g; stadium A2), lub iii. białkomocz (UACR >300 mg/g; stadium A3), lub iv. obecność choroby mikronaczyniowej w przynajmniej trzech różnych miejscach, np. albuminuria (stadium A2) plus retinopatia, plus neuropatia, lub v. 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe > 20% według kalkulatora SCORE2-Diabetes lub
			d) przewlekła choroba nerek definiowana jako: - eGFR <45 ml/min/1.73 m2 niezależnie od albuminurii, lub - eGFR 45– 59 ml/min/1.73 m2 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

Aktualne zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Repatha (ewolokumab)	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Proponowane zmiany – Leqvio (inklisiran)
Szczegółowe kryteria kwalifikacji			
			miażdżycowych udokumentowana w badaniach obrazowych, lub chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0.85)). lub
			e) 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 miażdżycy tętnic śródczaszkowych lub ich > 70% zwężenie.

6.2. Dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Tabela 4. Zestawienie obowiązujących i proponowanych zapisów programu lekowego B.101 - dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Repatha (ewolokumab)	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Proponowane zmiany – Leqvio (inklisiran)
Szczegółowe kryteria kwalifikacji			
1.2.1. dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem		1.2.1. dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem	1.2.1. dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem
1) potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;		1) prawdopodobna lub pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > = 6 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;	1) potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network dla alirokumabu lub ewolokumabu oraz pewna lub prawdopodobna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. ≥ 6 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network dla inklisiranu;
2) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:		2) LDL-C > 70 mg/dl (1,8 mmol/l) w przypadku terapii alirokumabem albo LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) w przypadku terapii ewolokumabem lub inklisiranem, pomimo stosowania diety i:	2) 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		a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg lub	a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg dla alirokumabu lub ewolokumabu oraz intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (stosowanego łącznie przez co najmniej 2 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) dla inklisiranu lub
b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące); albo		b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące); albo	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 dla alirokumabu lub ewolokumabu oraz okres

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Repatha (ewolokumab)	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Proponowane zmiany – Leqvio (inklisiran)
Szczegółowe kryteria kwalifikacji			
			leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego dla inkalisiranu); albo
3) pacjenci, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni ewolokumabem zakwalifikowani do programu lekowego zgodnie z podpunktem 1.2.5. po osiągnięciu pełnoletniości, którzy podlegają przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych bez konieczności spełnienia kryteriów ogólnych kwalifikacji (1.1.).		3) pacjenci, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni ewolokumabem zakwalifikowani do programu lekowego zgodnie z podpunktem 1.2.5. albo pacjenci, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni alirokumabem zgodnie z podpunktem 1.2.6. po osiągnięciu pełnoletniości, którzy podlegają przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych bez konieczności spełnienia kryteriów ogólnych kwalifikacji (1.1.).	3) pacjenci, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni ewolokumabem zakwalifikowani do programu lekowego zgodnie z podpunktem 1.2.7. po osiągnięciu pełnoletniości, którzy podlegają przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych bez konieczności spełnienia kryteriów ogólnych kwalifikacji (1.1.).

6.3. Pediatryczni pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Tabela 5. Zestawienie obowiązujących i proponowanych zapisów programu lekowego B.101 - pediatryczni pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Repatha (ewolokumab)	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Proponowane zmiany – Leqvio (inklisiran)
Szczegółowe kryteria kwalifikacji			
1.2.5. pediatrycznych pacjentów z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ewolokumabem	–	1.2.6. pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem	–
1) wiek 10 – 18 lat;		1) wiek 8 – 18 lat;	
2) potwierdzona diagnoza hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali Dutch Lipid Clinic Network w przypadku heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) albo na podstawie badania genetycznego w przypadku homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH);		2) potwierdzona diagnoza hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali Dutch Lipid Clinic Network w przypadku heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH);	
3) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:		3) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:	
a) zoptymalizowanego leczenia hipolipemizującego zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzyszącymi w zakresie		a) zoptymalizowanego leczenia statynami zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzyszącymi w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń	

Dotychczasowe (aktualne) zapisy PL B.101	Proponowane zmiany – Repatha (ewolokumab)	Proponowane zmiany – Praluent (alirokumab)	Proponowane zmiany – Leqvio (inklisiran)
Szczegółowe kryteria kwalifikacji			
diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące), lub		lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące), lub	
b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).		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).	

7. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinie Ekspertów klinicznych (uwzględnionych na rzecz analiz weryfikacyjnych AOTMiT dla rozpatrywanych interwencji) odnoszące się do proponowanych przez Wnioskodawców zmian w kryteriach kwalifikacji do PL B.101.

Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- **Stężenie LDL-C**

- **Ewolokumab**: obniżenie wartości progowej do >55 mg/dl
- **Alirokumab**: bez zmian (tj. >70 mg/dl)
- **Inklisiran**: bez zmian (tj. >70 mg/dl)

Eksperci wskazują, że proponowana zmiana (dla EWO) jest zgodna z zaleceniami towarzystw naukowych oraz aktualną wiedzą medyczną, zabezpieczając tym samym potrzeby pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po nieskuteczności dotychczasowej terapii hipolipemizującej.

- **Dotychczasowa terapia hipolipemizująca**

Dla wszystkich leków zmiana schematu leczenia z MTD przez 3 mies. (w tym min. 1 m-c w skojarzenie z EZE) na:

- **Ewolokumab**: MTD + EZE przez min. 2 mies.
- **Alirokumab**: MTD przez min. 6 tyg. (w tym leczenie skojarzone z EZE)
- **Inklisiran**: MTD przez min. 2 mies., w tym MTD + EZE przez min. 1 m-c

W opinii Ekspertów proponowane skrócenie czasu jest właściwe i zgodne zaleceniami, które wskazują na zasadność oceny skuteczności terapii hipolipemizującej po okresie 6-8 tyg., natomiast podkreślają iż zmiana powinna być jednolita dla wszystkich leków dostępnych w tej grupie pacjentów w ramach programu lekowego (ewolokumab, alirokumab, inklisiran).

- **Stwierdzenie nietolerancji statyn**

- **Ewolokumab**: min. 2 mies.
- **Alirokumab**: bez zmian, tj. min. 3 mies.
- **Inklisiran**: okres leczenia ustalony przez lekarza prowadzącego

Eksperci kliniczni potwierdzają zasadność zmian analogicznie jak powyżej, wskazując na spójność z rekomendacjami klinicznymi, jednak podkreślają konieczność uspołnżenia zapisów dla wszystkich leków dostępnych w ramach programu lekowego (ewolokumab, alirokumab, inklisiran) dla rozpatrywanej grupy pacjentów.

- **Zdarzenie sercowe**

- **Ewolokumab**: odstąpienie od kryterium czasowego dla przebytego zawału serca oraz konieczności występowania dodatkowego zdarzenia sercowo-naczyniowego
- **Alirokumab**: zmiana dot. rodzaju zdarzenia oraz czasu od jego wystąpienia – na: ostry zespół wieńcowy, który wystąpił do 60 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowo jedno zdarzenie sercowo-naczyniowe w postaci m.in. ostrego zespołu wieńcowego
- **Inklisiran**: odstąpienie od kryterium czasowego oraz konieczności występowania dodatkowego zdarzenia sercowo-naczyniowego, zmiana z zawału serca na ostry zespół wieńcowy

Ad. ewolokumab: W swojej opinii Konsultant Wojewódzki wskazał, iż odstęp czasowy od przebycia incydentu wieńcowego stanowczo nie zmniejsza ryzyka, stąd przebycie zawału jest wystarczającym czynnikiem dla kwalifikacji. Drugi z Ekspertów podkreślił, że dotychczasowe zapisy dotyczące poprzednich zawałów w okresie 12- i 24-miesięcy były krzywdzące dla wielu pacjentów, a przynajmniej nie rozwiązywały problemu pacjentom

wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy często byli po zawale serca, ale nie w tak krótkim okresie przed zawałem indeksowym. Trzeci z Ekspertów również wskazał za zasadność zmiany, argumentując że należy dążyć do upraszczania kryteriów kwalifikacji.

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

Ad. inkisiran: W swojej opinii Konsultant Krajowy wskazuje, że wnioskowana zmiana wpłynie na znaczące zwiększenie populacji docelowej do leczenia inkisiranem. Zwraca uwagę, że zbyt mało precyzyjnie określone kryteria umożliwiają włączenie osób, które niekoniecznie skorzystałyby z leczenia oraz stwarzają pole do nadużyć, szczególnie w zakresie nadrozpoznawalności nietolerancji statyn. Ekspert podkreśla, że brak jest jednoznacznych danych z badań klinicznych w wymienionych grupy pacjentów potwierdzających że inkisiran korzystnie wpłynie na rokowanie. Inny Ekspert proponowane zmiany uznał za zasadne.

- **Kryteria określającego chorobę tętnic obwodowych**
 - **Alirokumab:** podział na 2 odrębne kryteria – z „chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostkami (ABI) <0,85” na „zdiagnozowana objawowa PAD (chromanie przestankowe)” lub „wskaźnik ABI <0,85”

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

Propozycja wyodrębnienia kryteriów dla grupy pacjentów z ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym

Inklisiran:

- **Stężenie LDL-C >55 mg/dl**

W ramach polskich wytycznych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021) jako cel terapeutyczny dla grupy bardzo wysokiego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wskazuje się redukcję stężenia LDL-C < 55 mg/dl, natomiast dla grupy ekstremalnego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego < 40 mg/dl.

- **Kryteria odnoszące się do dotychczasowej terapii hipolipemizującej oraz skrócenie czasu jej stosowania oraz do warunków rozpoznania nietolerancji statyn**

Analogiczne jak dla grupy bardzo wysokiego ryzyka.

- **Kryteria odnoszące się do przebytego zdarzenia (OZW + 1 z 5 dodatkowych warunków)**

Konsultant Krajowy podkreśla, że brak jest jednoznacznych danych z badań klinicznych w wymienionych grupy pacjentów potwierdzających że inkisiran korzystnie wpłynie na rokowanie. Inny Ekspert proponowane zmiany uznał za zasadne.

Dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

- **Diagnoza HeFH**

- **Alirokumab**: zmiana kryterium kwalifikacji z „potwierdzonej” diagnozy HeFH tj. > 8 punktów w skali DLCN (ang. Dutch Lipid Clinic Network)) na prawdopodobną lub pewną diagnozę (tj. ≥ 6 punktów w DLCN)
- **Inklisiran**: zmiana kryterium kwalifikacji z potwierdzonej diagnozy na prawdopodobną lub pewną diagnozę (tj. ≥ 6 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network, DLCN)

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

Ad. Inklisiran: W opinii Konsultanta Krajowego nieuzasadnione jest zróżnicowanie kryterium włączenia pacjentów tj. pozostawienie wymogu potwierdzonej HeFH dla ewelokumabu i alirokumabu przy jednoczesnym wprowadzeniu proponowanej zmiany dla inklisiranu. W opinii Eksperta wszystkie leki powinny być stosowane u pacjentów z potwierdzoną HeFH. Ekspert opowiada się za wprowadzeniem badania genetycznego przy kwalifikacji pacjentów do programu dla osób z wynikiem 6-8 wg DLCN; jako uzasadnienie wskazuje, że korzyści z jednoznacznej diagnozy genetycznej, a także potencjalnie wcześniejszego wykrycia FH wśród najbliższych członków rodziny zdecydowanie przewyższą nakłady finansowe. Zdaniem Eksperta takie podejście będzie bardziej rozsądne i tańsze niż leczenie wszystkich pacjentów z ≥6 pkt wg DLCN. Inny Ekspert proponowaną zmianą uznał za zasadną.

- **Stężenie LDL-C**

- **Alirokumab**: obniżenie progowego stężenia LDL-C z >100 mg/dl do >70 mg/dl
- **Inklisiran**: bez zmian

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

- **Dotychczasowa terapia hipolipemizująca**

- **Alirokumab**: bez zmian
- **Inklisiran**: MTD przez min. 2 mies., w tym MTD + EZE przez min. 1 m-c

Zdaniem Ekspertów zmiana dotycząca skrócenia czasu jest zasadna. Konsultant Krajowy wskazuje, że skrócenie wymaganego czasu leczenia ma uzasadnienie, jako element ujednoliciający program, a nie odróżniający inklisiran od innych leków stosowanych w programie. U pacjentów stabilnych – kwalifikowanych z tego wskazania skrócenie czasu nie poprawi w sposób istotny rokowania, a zróżnicowanie kryteriów utrudni postępowanie.

- **Stwierdzenie nietolerancji statyn**

- **Alirokumab**: bez zmian
- **Inklisiran**: okres leczenia ustalony przez lekarza prowadzącego

Opinie Ekspertów są rozbieżne – jeden z Ekspertów wskazuje na zasadność zmiany, z kolei Konsultant Krajowy wskazuje, że należy ustalić minimalny czas podejmowanych prób włączenia statyny, co ma na celu uniknięcie sytuacji w których może dochodzić do nadużyć i nadrozpoznawalności nietolerancji statyn.

Pacjenci pediatryczni z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

- **Alirokumab**: wnioskowane rozszerzenie populacji docelowej do leczenia alirokumabem w ramach PL B.101 o pediatrycznych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią w wieku 8-18 lat, z potwierdzoną diagnozą HeFH wg DLCN oraz z LDL-C > 100 mg/dl pomimo zoptymalizowanego

leczenia statynami (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące) lub pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn.

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

8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące oceny efektywności klinicznej i praktycznej ewolokumabu, alirokumabu i inkisiranu w rozpatrywanych wskazaniach.

Szczegółowe dane dostępne są w załączonych analizach weryfikacyjnych dla poszczególnych leków (Repatha – OT.423.1.19.2025, Praluent – OT.423.1.22.2025, Leqvio – OT.423.1.28.2025).

8.1. Efektywność kliniczna i praktyczna ocenianych interwencji w porównaniu do placebo / opieki standardowej (SoC)

REPATHA (ewolokumab)

Ocena efektywności klinicznej ewolokumabu została przeprowadzona w oparciu o wyniki RCT FOURIER (badanie rejestracyjne), które dostarcza dowodów w zakresie efektywności klinicznej ewolokumabu względem placebo (stosowanych z SoC) wraz z otwartą fazą przedłużoną FOURIER-OLE, gdzie wszyscy pacjenci otrzymywali EWO+SoC.

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono 2 retrospektywne badania obserwacyjne – Lou 2022 oraz Desai 2021.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej wskazują na **istotne statystycznie różnice na korzyść EWO+SoC względem PLB+SoC w zakresie: I-rzędowego złożonego p.k. (zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej), kluczowego II-rzędowego (zgon z przyczyn CV, wystąpienie MI lub udaru), wystąpienia zawału serca oraz wystąpienia udaru w populacji ogólnej badania (analiza ITT). Wykazano również istotną statystycznie redukcję stężenia LDL-C w grupie leczonej ewolokumabem w porównaniu do placebo w całym okresie obserwacji fazy głównej badania FOURIER, jak również w fazie przedłużonej badania FOURIER-OLE, co może wskazywać efektu, który utrzymuje się w dłuższym czasie (mediana okresu obserwacji: 2,2 roku w FOURIER; 5 lat w FOURIER-OLE). Analiza nie wykazała istotnych różnic w zakresie występowania zgonów.**

Wyniki dla podgrup po przebyłym zawale serca wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść EWO+SoC vs PLB+SoC dla I-rzędowego p.k. w podgrupach pacjentów: po zawale serca ogółem, po zawale serca ≤ 1 roku, po zawale serca < 2 lat, z ≥ 2 wcześniejszymi zawałami serca. Powyższe wyniki należy jednak interpretować z dużą ostrożnością, gdyż analiza statystyczna nie została zaprojektowana pod kątem analizy wyników w przedstawionych podgrupach; ponadto pacjenci nie byli stratyfikowani pod względem czasu od wystąpienia zawału czy liczby zawałów, w związku z czym nieznany jest rozkład czynników zakłócających lub różni się on istotnie pomiędzy podgrupami, co może istotnie wpływać na wyniki. Natomiast **test interakcji wykazał istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pacjentów z czasem < 2 oraz ≥ 2 lat od wystąpienia zawału ($p_{int}=0,04$), co może wskazywać na wpływ tej zmiennej na skuteczność leczenia ewolokumabem w porównaniu do placebo.**

Wyniki analizy bezpieczeństwa z głównej fazy badania FOURIER wskazują na zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) pomiędzy grupą leczoną EWO+SoC względem PLB+SoC. Wśród pacjentów leczonych EWO+SoC odnotowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji względem grupy PLB+SoC, niemniej liczbowo częstość występowania tych zdarzeń była niska. Długoterminowe wyniki nie wskazują na tendencję do wzrostu częstości występowania któregośkolwiek z badanych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych ewolokumabem w 8-letnim okresie obserwacji.

Badania dla skuteczności praktycznej potwierdzają wyniki RCT, wskazując na korzyści z terapii ewolokumabem w zakresie redukcji stężenia LDL-C.

Należy podkreślić, że żadne z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej jak i praktycznej nie obejmowało populacji pacjentów w pełni zgodnej z wnioskowaną. Do RCT stanowiącego podstawę wnioskowania włączano pacjentów z LDL-C ≥ 70 mg/dl lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl (mediana LDL-C: 92 mg/dl), przy czym w czasie projektowania badania przyjęty próg stężenia LDL-C był zgodny z celem terapeutycznym określonym z obowiązującymi w tym czasie wytycznymi praktyki klinicznej. Do kluczowych ograniczeń spójności populacji z badania FOURIER z kryteriami włączenia do programu lekowego należy: włączanie pacjentów leczonych terapią standardową w postaci statyn $\pm$ ezetymibu, przy czym tylko nieco 5% pacjentów z badania było leczonych ezetymibem. Dodatkowo, nie określono jaką część populacji stanowiły osoby z nietolerancją statyn, z związku z czym brak jest danych umożliwiających wnioskowanie w tym zakresie. Badania uwzględnione w ramach oceny skuteczności praktycznej obejmowały pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału mięśnia sercowego (Lou 2022) oraz z LDL-C ≥ 70 mg/dl, w tym w subpopulacji z zawałem serca (Desai 2021).

Wyniki badań uwzględnionych w ramach oceny skuteczności praktycznej (Lou 2022 oraz Desai 2021) należy interpretować przy uwzględnieniu zidentyfikowanych ograniczeń – retrospektywny charakter obu badań, zróżnicowana liczebność porównywanych grup (Lou 2022), różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy grupami (Lou 2022), brak grupy kontrolnej (Desai 2021), niską liczebność próby (Desai 2021).

Podsumowując, wyniki analizy efektywności klinicznej oraz praktycznej dostarczają dowodów na przewagę EWO+SoC względem PLB+SoC.

PRALUENT (alirokumab)

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

- populacja dorosłych pacjentów z HeFH:
 - 3 RCTs: ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II, ODYSSEY Long-Term (wyniki dla podgrupy z HeFH), obejmujących populację najbliższą wnioskowanej tj. z LDL-C >70 mg/dl;
- populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym:
 - 1 RCT: ODYSSEY OUTCOMES;
 - 1 RWE: Elis 2023;
- populacja pediatryczna z HeFH:
 - 1 RCT: NCT03510884;
 - 1 badanie jednoramienne w ramach analizy bezpieczeństwa: ODYSSEY KIDS.

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

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

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

Wyniki badania ODYSSEY OUTCOMES włączonego na rzecz oceny skuteczności alirokumabu w populacji bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wykazały **statystycznie istotną przewagę alirokumabu względem placebo w zakresie złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego** (zdefiniowanego jako zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca niezakończony zgonem, niedokrwiennoudar mózgu zakończony lub niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji), jak również **drugorzędowych punktów końcowych**, tj.: jakiegokolwiek zdarzenie związane z chorobą niedokrwinną serca;

poważne zdarzenie niedokrwienne serca, jakiegokolwiek zdarzenie sercowo-naczyniowe; zgon z dowolnej przyczyny; zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem; udar niedokrwienno niezakończony zgonem; zgon z jakiegokolwiek przyczyny; zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem; udar niedokrwienno zakończony lub niezakończony zgonem; niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji oraz niedokrwienie wieńcowe prowadzącego do rewaskularyzacji. Analiza wyników w podgrupach w zależności od wyjściowego stężenia LDL-C wykazała znamienne statystycznie przewagę ocenianej interwencji względem placebo dla większości ocenianych punktów końcowych wyłącznie w podgrupie chorych z LDL-C ≥ 100 mg/dl.

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

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

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

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

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

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

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

Podsumowując, wyniki analizy efektywności klinicznej oraz praktycznej dostarczają dowodów na przewagę alirokumabu względem placebo.

LEQVIO (inklisiran)

Ocena efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji została przeprowadzona w oparciu o wyniki:

Dla populacji pacjentów z HeFH:

- 1 RCT: ORION-9;

Dla populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym:

- analiz *post hoc* badań:
 - ORION-10/11 (subpopulacja ACS),
 - ORION-9/10/11 (subpopulacja CeVD),
 - ORION-10/11 DM (subpopulacja ASCVD+DM),

- ORION-9/10/11 CKD (subpopulacja ASCVD+CKD).

Należy jednak wskazać, że populacja uwzględniona w powyższych badaniach nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej, zarówno pod kątem charakterystyki klinicznej pacjentów jak również dotychczasowego stosowania terapii skojarzonej w postaci MTD statyn z ezetymibem – ezetymib przyjmowało około 53% pacjentów z badania ORION-9 oraz <10% z badań ORION-10/11.

Dla pozostałych subpopulacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem (CAD, PAD oraz DM(++)), jak również dla populacji z ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym nie były dostępne dane w zakresie efektywności klinicznej inkisiranu. Wnioskodawca przedstawił dla tych grup pacjentów wyniki dla ewolokumabu / alirokumabu powołując się na istnienie tzw. efektu klasy pomiędzy ww. lekami i inkisiranem. W opinii analityków przyjęte podejście jest nieuprawnione – biorąc pod uwagę odmienny mechanizm działania leków – wyniki obciążone są zbyt dużą niepewnością, w związku z czym odstąpiono od ich analizy.

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono wyniki 2 retrospektywnych badań obserwacyjnych – Niu 2024 i Rosenson 2021 oraz wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Alaíz 2025.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej wskazują **na istotną statystycznie przewagę inkisiranu względem placebo w zakresie redukcji stężenia LDL-C w populacji pacjentów z HeFH**, jak również w zakresie **odsetka pacjentów uzyskujących redukcję LDL $\geq 50\%$, uzyskujących stężenie LDL <70 mg/dl oraz LDL <50 mg/dl (ORION-9)**.

Należy podkreślić, że wyniki dla skuteczności klinicznej inkisiranu w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym odnosiły się wyłącznie do surogatowych punktów końcowych (**brak dostępnych danych dla klinicznie istotnych punktów końcowych**).

Wyniki analiz *post hoc* wskazują **na istotną statystycznie korzyść w zakresie redukcji stężenia LDL-C w grupie inkisiranu względem postępowania standardowego** dla następujących subpopulacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym:

- ACS: zarówno u pacjentów po niedawnym zawale serca (>3 miesiące do <1 rok), jak i dawnym zawale serca (≥ 1 rok),
- CeVD,
- ASCVD+DM,
- ASCVD+CKD.

Wyniki analizowanych badań wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów (w grupie inkisiranu względem standardowego postępowania) osiągających określone cele terapeutyczne w postaci:

- LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) w populacjach: ACS (z niedawnym MI – definiowany jako zawał, który wystąpił w okresie >3 miesiące do <1 roku przed włączeniem do badania, z dawnym MI – zawał, który wystąpił w okresie ≥ 1 roku przed włączeniem do badania;) oraz ASCVD/HeFH+DM;
- $\geq 50\%$ redukcji stężenia LDL-C od wartości wyjściowej w populacjach: ACS (niedawny MI, dawny MI); CeVD oraz ASCVD/HeFH+DM,
- LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) i $\geq 50\%$ redukcja od wartości wyjściowej w populacji ACS (niedawny MI, dawny MI).

Wyniki w zakresie skuteczności inkisiranu u pacjentów z nietolerancją statyn pochodzą wyłącznie z abstraktu ORION 10/11 INTOLERANCE, w którym przedstawiono wyniki subpopulacji z badań ORION-10 i ORION-11. Zarówno **w zakresie procentowej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej jak i w zakresie bezwzględnej zmiany wartości LDL-C odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść inkisiranu**.

W ramach zidentyfikowanych badań pierwotnych dla skuteczności praktycznej inkisiranu wykazano, że u pacjentów, u których rozpoczęto leczenie inkisiranem poziom przestrzegania zaleceń był wyższy niż u pacjentów przyjmujących inhibitory PCSK9 (Rosenson 2025, Niu 2024). W badaniu Rosenson 2025 wskazano na wyższą redukcję stężenia LDL-C skorygowaną o adherencję w ciągu 12 mies. oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych dla inkisiranu względem inhibitorów PCSK9. Wyniki PS z metaanalizą Alaíz 2025 wskazują, że w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z ASCVD leczenie inkisiranem jest związane z redukcją stężenia

LDL-C na poziomie 42,8%. Leczenie w połączeniu ze statynami powoduje obniżenie stężenia LDL-C o 45,7%, natomiast bez stosowania statyn – o 37,5%.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników w zakresie bezpieczeństwa inkisiranu:

- w populacji pacjentów z HeFH – dla przeważającej większości zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, co może wskazywać na porównywalny profil bezpieczeństwa inkisiranu do standardowego postępowania. Jedyne zdarzenia niepożądane, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie inkisiranu to reakcje w miejscu iniekcji. Autorzy badania wskazują jednak, że zdarzenia te miały charakter przemijający i nie powtórzyły się przy podaniu kolejnej dawki leku. Istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano natomiast dla ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym:
 - w grupie ASC – zbliżoną częstość występowania (brak istotnych statystycznie różnic) dla większości parametrów bezpieczeństwa pomiędzy inkisiraniem i postępowaniem standardowym w tym min.: TEAE oraz TESAE Wykazano istotną statystycznie wyższą częstość występowania istotnego klinicznie TEAE w miejscu iniekcji w grupie inkisiranu względem placebo w grupie pacjentów, u których zawał serca wystąpił co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania. Zdarzenia te miały nasilenie o stopniu łagodnym do umiarkowanego;
 - w grupie CeVD – znamienne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienie jakiegokolwiek TEAE w grupie inkisiranu względem postępowania standardowego. Dla pozostałych parametrów oceny bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (m.in. TESAE, AE w postaci podwyższonych parametrów laboratoryjnych);
 - w grupie ASCVD + DM – istotnie statystycznie niższa częstość występowania ciężkich TESAE w grupie inkisiranu względem placebo. Natomiast odnotowano znamienne statystycznie wyższą szansę na wystąpienie istotnego klinicznie TEAE w miejscu iniekcji w grupie inkisiranu względem placebo. W ramach pozostałych parametrów oceny bezpieczeństwa (m. in. jakiegokolwiek TEAE, AE w postaci podwyższonych parametrów laboratoryjnych) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.
 - Wyniki analizy w grupie ASCVD + CKD wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa inkisiranu oraz postępowania standardowego – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w żadnych z ocenianych parametrów oceny.

Należy podkreślić, że dostępne dane dla bezpieczeństwa inkisiranu w grupie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem pochodzą wyłącznie z analiz *post-hoc* RCT, w związku z czym wnioskowanie jest obarczone niepewnością.

Nie zidentyfikowano badań oceniających bezpieczeństwo inkisiranu w następujących grupach pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym: CAD, PAD oraz DM(++) oraz w populacji pacjentów z ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Dane w zakresie bezpieczeństwa stosowania inkisiranu w populacji pacjentów z nietolerancją statyn wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami dla wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując, wyniki analizy efektywności klinicznej oraz praktycznej dostarczają dowodów na przewagę INC+SoC względem PLB+SoC.

8.2. Efektywność kliniczna ocenianych interwencji względem siebie

W związku z tym, że nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej ewolokumabu z alirokumabem oraz inkisiraniem wnioskowanie oparto na przeglądach systematycznych z metaanalizą sieciową (Jiang 2025, Zhang 2025, Liu 2024 oraz Burnett 2022). Pomimo iż badania te obejmują szerokie populacje pacjentów z dyslipidemią, umożliwiają porównanie efektywności klinicznej ww. leków względem siebie, przy czym uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Wyniki metaanaliz Zhang 2025 oraz Jiang 2025 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej w odniesieniu do redukcji stężenia LDL-C pomiędzy alirokumabem a ewolokumabem i inklisiranem. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa również nie wykazały znamiennych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami leczonymi alirokumabem, ewolokumabem oraz inklisiranem (Zhang 2025). Wyniki metaanalizy Liu 2024 wskazują natomiast, że ewolokumab wykazał istotnie większą redukcję stężenia LDL-C w porównaniu z alirokumabem. Nie wykazano natomiast znamiennych statystycznie różnic pomiędzy alirokumabem a inklisiranem.

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

9. Podsumowanie danych o leczeniu w programie lekowym B.101

Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.5.0/RStudio).

Zakres danych do przeprowadzenia analizy obejmował dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT).

Czas do zakończenia leczenia w programie lekowym zdefiniowano jako czas od daty rozpoczęcia leczenia w programie lekowym do daty zakończenia programu lekowego z jakiegokolwiek przyczyny. Wszyscy pacjenci bez zdarzenia (zgodnie z przedstawioną definicją) zostali ocenzeni w dniu odcięcia danych tj. 10.06.2025 r.

W ramach analizy opisowej obliczono podstawowe miary tendencji centralnej i zmienności, obejmujące: średnią arytmetyczną, medianę, rozstęp międzykwartyłowy (IQR), odchylenie standardowe, a także wartości minimalne i maksymalne. Analiza została przeprowadzona dla wybranych zmiennych: wieku w momencie kwalifikacji do programu lekowego, stężenia LDL w momencie kwalifikacji (punkt kontrolny 0) oraz zmiany stężenia LDL u pacjentów pomiędzy kolejnymi punktami kontrolnymi.

Ograniczenia analizy danych z SMPT:

- Włączanie pacjentów do programu lekowego w sposób ciągły wiąże się z dużą rozpiętością czasów obserwacji pacjentów, co stanowi niepewność dotyczącą analizy i interpretacji wyników.
- Ze względu na rozbieżności w kryteriach włączenia pacjentów do poszczególnych interwencji, zmiany LDL w czasie nie są bezpośrednio porównywalne.
- Interwały czasowe między kolejnymi punktami kontrolnymi różnią się pomiędzy pacjentami. Taka zmienność może ograniczać porównywalność wyników oraz wpływać na precyzję oceny dynamiki zmian w czasie.
- Pacjenci mogą być włączani do programu lekowego więcej niż jeden raz – zarówno w ramach tej samej terapii, jak i przy zmianie leczenia. W związku z tym każdorazowe rozpoczęcie przez pacjenta programu lekowego traktowane jest w analizie jako oddzielny przypadek.
- U dziewięciu pacjentów odnotowano zmienność cech klinicznych lub genotypowych podczas kolejnych wejść do programu lekowego. Przykładowo, kilku pacjentów zostało początkowo sklasyfikowanych jako HeFH, a przy kolejnych kwalifikacjach do programu lekowego jako HoFH. Zmiany uwzględniały także pierwotną klasyfikację pacjenta jako pacjenta z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego a następnie jako HeFH (i odwrotnie). Przypisanie pacjentów do poszczególnych subpopulacji opierało się na danych wprowadzonych przez lekarzy do systemu.

Liczba leczonych pacjentów

Zgodni z danymi z SMPT od początku funkcjonowania programu lekowego włączono 2891 pacjentów, większość alokowała się w grupie chorych z hipercholesterolemią rodzinną.

Spośród zakwalifikowanych pacjentów niemal w równych proporcjach było leczonych ewolokumabem oraz inklisiranem. Dla uproszczenia w poniższej tabeli zamieszczono dane z 3 ostatnich lat. W przypadku danych zbiorczych

Tabela 6. Statystyki włączeń do programu lekowego B.101

Wszyscy pacjenci kiedykolwiek (wszystkie lata)				
	Razem	ewolokumab	alirokumab	inklisiran
Wszyscy włączeni chorzy	3103	1163	824	1116
Chorzy sklasyfikowani jako grupa bardzo wysokiego ryzyka	1275	320	418	537
Chorzy z HeFH	1817	497	742	578
2024				
	Razem	ewolokumab	alirokumab	inklisiran
Wszyscy włączeni chorzy	1173	310	348	515
Chorzy sklasyfikowani jako grupy bardzo wysokiego ryzyka	593	151	164	278
Chorzy z HeFH	566	149	181	236
2023				
	Razem	ewolokumab	alirokumab	inklisiran
Wszyscy włączeni chorzy	784	157	269	358
Chorzy sklasyfikowani jako grupy bardzo wysokiego ryzyka	264	59	86	119
Chorzy z HeFH	520	98	183	239
2022				
	Razem	ewolokumab	alirokumab	inklisiran
Wszyscy włączeni chorzy	296	111	162	23
Chorzy sklasyfikowani jako grupy bardzo wysokiego ryzyka	55	19	28	8
Chorzy z HeFH	241	92	134	15

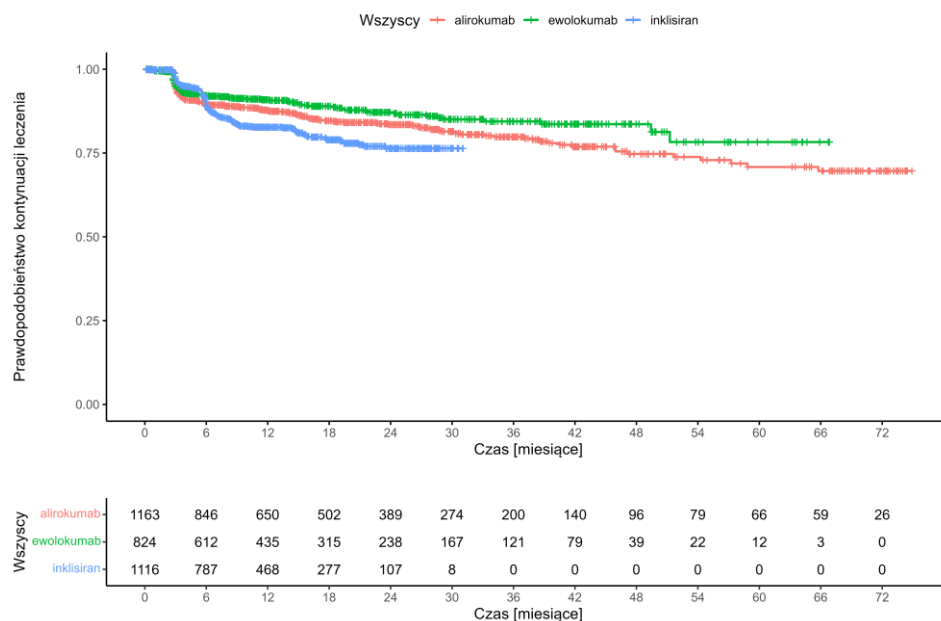
HeFH – hipercholesterolemia rodzinna, wiek > 18. r.ż

W danych SMPT zaobserwowano 509 przypadków wyłączenia z powodu nietolerancji statyn (16,4% wszystkich przypadków). W grupie pacjentów bardzo wysokiego ryzyka odsetek wyniósł 21,4% (274 zdarzeń), natomiast w grupie HeFH 12,8% (234 zdarzeń). Nakazy podkreślić, że obserwowany w programie lekowym odsetek nietolerancji statyn jest istotnie wyższy od wartości raportowanych dla pacjentów z danych rejestrowych oraz badań klinicznych (nadrozpoznavalność). Powyższe może świadczyć o niedokolna właściwej kontroli nad tym kryterium kwalifikacji, na co wskazują także eksperci kliniczni.

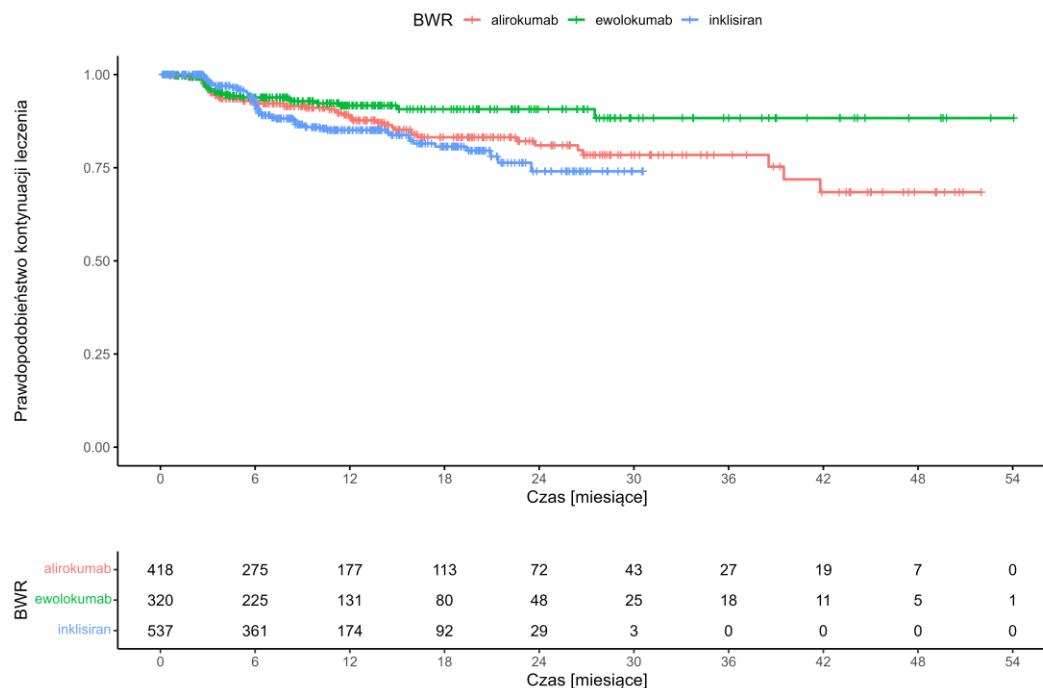
Czas leczenia w programie oraz nowe włączenia

Na wykresach Kaplana-Meiera przedstawiono czas leczenia poszczególnymi lekami w programie lekowym B.101. Najkrócej pacjenci leczeni są inkisiranem, prawdopodobnie dlatego, iż ww. lek wszedł do programu lekowego jak ostatnia opcja terapeutyczna. Najdłużej w obserwacji obecni są pacjenci przyjmujący ewolokumab.

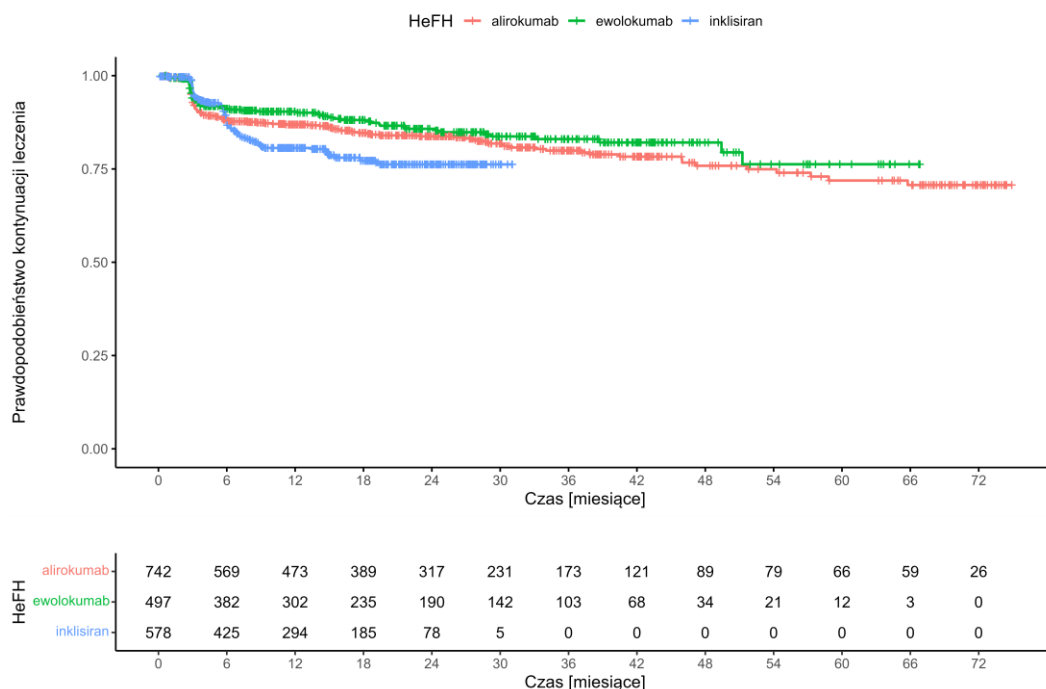
Rysunek 1. Czas do zakończenia terapii hipolipemizującej z podziałem na leki w programie lekowym B.101.



Zarówno w grupie pacjentów zakwalifikowanych jako pacjenci bardzo wysokiego ryzyka jak i w przypadku HeFH najdłuższe obserwacje odnotowano w przypadku ewolokumabu, najkrótsze dla inkisiranu.



Rysunek 2. Czas do zakończenia hipolipemizującej w grupie pacjentów bardzo wysokiego ryzyka (BWR) z podziałem na leki w programie lekowym B.101.



Rysunek 3. Czas do zakończenia hipolipemizującej w grupie pacjentów z HeFH z podziałem na leki w programie lekowym B.101.

Tabela 7. Nowe kwalifikacje do programu lekowego w poszczególnych latach

	2025*	2024	2023	2022	2021	2020	2019
Wszyscy pacjenci	565	1173	784	296	154	46	85
ewolokumab	144	310	157	111	73	24	5
alirokumab	201	348	269	162	81	22	80
inkisiran	220	515	358	23	x	x	x

* dane do 10.06.2025r.

Przyczyny rezygnacji pacjentów z leczenie w programie

Zgodnie z danymi sprawozdawczymi z systemu SMPT 458 pacjentów ukończyło już leczenie.

Główna przyczyna zakończenia uczestnictwa w programie był brak odpowiedzi na leczenie (51,5%) oraz rezygnacja pacjenta z leczenia (12,5%). Podsumowanie głównych powodów wyłączenia pacjentów z programu lekowego znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 8. Podsumowanie przyczyn wyłączenia pacjentów z programu lekowego B.101

Przyczyna zakończenia	Liczba pacjentów
Brak odpowiedzi na leczenie	236
Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich	30
Ciąża lub karmienie piersią	1
Ciężka niewydolność nerek	1
Inna przyczyna	17
Nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku	28
Nieakceptowalna toksyczność	1
Rezygnacja pacjenta	58
Wystąpienie chorób lub stanów, które uniemożliwiają prowadzenie leczenia	10
Wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku	4
Zgon pacjenta	29
bezpieczeństwo	3
brak odpowiedzi na leczenie	23
Pozostałe	17
Łącznie	458

10. Proponowane kierunki zmian w programie lekowym B.101

W ramach realizacji przez AOTMiT zleceń dotyczących trwających procesów refundacyjnych dla trzech produktów leczniczych tj. Repatha (ewolokumab), Praluent (alirokumab) i Leqvio (inklisiran), w których rozpatrywane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych poprzez zmianę w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu lekowego B.1.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”, zwrócono się do Ekspertów z prośbą o zaopiniowanie wnioskowanych zmian. Opinie pozyskano dwutorowo: od Ekspertów (w tym m.in. od Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie farmakologii klinicznej) w ramach opinii eksperckich do wniosków dla poszczególnych leków na etapie przygotowywania analiz weryfikacyjnych oraz od dodatkowych dwóch Ekspertów praktykujących w wiodących ośrodkach realizujących niniejszy program lekowy () w toku prac nad niniejszym zleceniem MZ dotyczącym ujednolicenia zapisów PL B.101. Dodatkowo w trakcie realizacji przez Agencję zlecenia opinię w sprawie zmian w programie lekowym B.101 przedłożył ().

Ponieważ proponowane przez Wnioskodawców kierunki zmian w tych samych wskazaniach (leczenie pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) były rozbieżne dla poszczególnych leków, Eksperci byli zgodni odnośnie konieczności ujednolicenia zapisów w PL dla ww. populacji chorych. Celem prowadzonych konsultacji było wypracowanie ujednoliconych kryteriów kwalifikacji w stosunku do wszystkich trzech terapii, które będą zabezpieczały populacje pacjentów najbardziej potrzebujących (o największych niezaspokojonych potrzebach), mających potwierdzenie w rekomendacjach klinicznych, jednakże z jednoczesnym zachowaniem racjonalnego poziomu dodatkowego obciążenia budżetu płatnika publicznego. Efektem prac było opracowanie propozycji zmian zapisów PL B.101, które przedstawiono poniżej. Uzgodnione zmiany zapisów PL częściowo pokrywają się ze zmiany proponowanymi przez Wnioskodawców (przedstawione w rozdziale 6).

Należy podkreślić, że zmiany dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu dla alirokumabu w populacji pediatrycznej z HeFH nie były przedmiotem szczegółowej analizy. Eksperci nie zgłosili uwag do proponowanych zapisów dla tej populacji pacjentów, uznając je za godne z aktualnymi zapisami dla ewolokumabu.

10.1. Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Wśród proponowanych przez Agencję zmian w kryteriach kwalifikacji do leczenia ewolokumabem, alirokumabem i inkalisiranem dla pacjentów **z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym** wskazuje się:

- zmianę wartości progowej stężenia LDL-C na **>55 mg/dl (1,4 mmol/l)**,
- skrócenie czasu wcześniejszego leczenia hipolipemizującego na: **co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem przez minimum 1 miesiąc**,
- uzupełnienie zapisów odnoszących się do nietolerancji statyn: „**w przypadku objawów mięśniowych potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11 pkt.)**”,
- **dodanie innych stanów chorobowych / czynników ryzyka, tj.**
 - **cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym**
lub
 - **przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m²**
lub
 - **lipoproteina (a) >50 mg/dL**
lub
 - **potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. >8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network.**

Zmiana wartości stężenia LDL-C była podyktowana celem terapeutycznym określonym w wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021.

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

Eksperti zwrócili również uwagę na dotychczasowe zapisy programu lekowego dotyczące nietolerancji statyn stanowiące potencjalne pole do nadużyć w zakresie nadrozpoznawalności nietolerancji statyn. Dane sprawozdawcze z SMPT potwierdzają, iż rzeczywiście występuje problem nadrozpoznawalności całkowitej nietolerancji statyn – wśród pacjentów włączonych do programu aż 16,4% miało rozpoznaną całkowitą nietolerancję statyn, co stanowi znacznie wyższą wartość niż wskazują dane literaturowe. Eksperti wskazują, iż powyższe może wiązać się z włączaniem do programu pacjentów z nieadekwatną, niewystarczającą intensyfikacją terapii hipolipemizującej, która w wielu przypadkach mogłaby być wystarczającą do uzyskania celu terapeutycznego. Biorąc pod uwagę wysokie koszty leków dostępnych w programie lekowym, należy zadbać o uszczelnienie kryteriów włączenia do programu, zabezpieczając tym samym odpowiednie wydatkowanie środków publicznych. W związku z powyższym Eksperti zaproponowali dodanie oceny nietolerancji statyn według skali SAMS (ang. *Statin Associated Muscle Symptoms*) w przypadku występowania objawów mięśniowych, które są najczęściej występującymi objawami nietolerancji statyn.

Ponadto, Eksperti zwrócili uwagę, iż o ile grupa pacjentów po przebytym zawale serca z dodatkowymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (wieńcowymi oraz poza wieńcowymi) jest reprezentowana poprzez wyodrębnione grupy pacjentów w ramach programu lekowego, to środowisko praktyków klinicznych zwraca szczególną uwagę na konieczność uwzględnienia grup pacjentów po zawale serca z innymi stanami chorobowymi, którzy również mają bardzo wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych a obecnie nie mają szansy na dalszą intensyfikację terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem leków ukierunkowanych na PCSK9 w ramach programu lekowego. Odnosząc się do proponowanych przez Wnioskodawców zmian w zakresie rozszerzenia grupy pacjentów po przebytym zawale serca na grupę pacjentów po ostrym zespole wieńcowym, Eksperti podkreślili, że choć zmiany te pod pewnymi warunkami mogłyby być uzasadnione, to istnieją obawy co do nadrozpoznawalności OZW (zwłaszcza niestabilnej dławicy piersiowej). W związku z powyższym ostatecznie zdecydowano się na pozostawienie kryterium odnoszącego się do przebitego zawału serca.

Eksperti, w drodze konsensusu, wypracowali propozycję dodania zapisów odnoszących się do innych stanów chorobowych / czynników ryzyka generujących wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (czynniki wymienione w wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 jako czynniki bardzo dużego ryzyka).

W kontekście proponowanej przez jednego z Wnioskodawców zmiany dotyczącej wyodrębnienia kryteriów kwalifikacji dla pacjentów z ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, Eksperti uznali zmianę za niezasadną. Należy podkreślić, iż w ww. grupie proponowano graniczną wartość stężenia LDL-C >55 mg/dl, co zostało uwzględnione w ramach grupy bardzo wysokiego ryzyka i jest zgodne z celem terapeutycznym dedykowanym tej grupie pacjentów według wytycznych praktyki klinicznej.

Szczegółowe informacje przedstawiono w Tabeli 9.

Większość proponowanych zmian jest zgodnych co do kierunku rekomendacji w zakresie kryteriów kwalifikacji złożoną przez [REDACTED] W przypadku rekomendowanych zmian populacji pacjentów bardzo wysokiego ryzyka jest zgodność między powołanymi przez AOTMiT Ekspertami co do:

- skrócenia czasu leczenia statynami oraz leczenia skojarzonego statyny z ezetymibem,
- konieczności uwzględniania przebytych zabiegów rewaskularyzacji (PCI lub CABG) niezależnie od występowania choroby wielonaczyniowej (tutaj rozbieżność),
- rozpatrywanie występowania współchorobowości z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego takimi jak przewlekła choroba nerek, cukrzyca typu 2.

Tabela 9. Zestawienie obowiązujących i proponowanych ujednoliconych zapisów programu lekowego B.101 odnoszących się do kryteriów kwalifikacji – dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

DOROŚLI PACJENCI Z BARDZO WYSOKIM RYZYKIEM CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO	
Aktualne zapisy PL B.101	Proponowane, ujednolicone kryteria dla: ewolokumabu, alirokumabu i inkisiranu
1) LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i:	1) LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i:
a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez co najmniej 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem, lub	a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łącznie czas leczenia co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego minimum 1 miesiąc), 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).	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), w przypadku objawów mięśniowych¹ potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11 pkt.)
2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym lub stanem chorobowym / czynnikiem ryzyka:	2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym lub stanem chorobowym / czynnikiem ryzyka:
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,	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 w wielonaczyniowej choroby wieńcowej,
b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe , rozumianą jako: - choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: i. chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85 lub ii. przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub iii. amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub - choroba tętnic mózgowych, tj.: i. przebyty udar mózgu niedokrwienny lub ii. przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych.	b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe , rozumianą jako: - choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: i. chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85 lub ii. przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub iii. amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub - choroba tętnic mózgowych, tj.: i. przebyty udar mózgu niedokrwienny lub ii. przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub iii. przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych.
-	c) Inne stany chorobowe: - cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym definiowanym jako: • eGFR <45 ml/min/1.73 m ² niezależnie od albuminurii, lub • eGFR 45– 59 ml/min/1.73 m ² oraz albuminuria (UACR 30–300 mg/g; stadium A2), lub • białkomocz (UACR >300 mg/g; stadium A3), lub

¹ W opinii Ekspertów u 95-98% pacjentów z objawami nietolerancji statyn występują bóle mięśniowe

DOROŚLI PACJENCI Z BARDZO WYSOKIM RYZYKIEM CHOROÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO	
Aktualne zapisy PL B.101	Proponowane, ujednolicone kryteria dla: ewolokumabu, alirokumabu i inkisiranu
	- 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 z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² - lub - lipoproteina (a) > 50 mg/dL (75 nmol/l). - lub - potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network

SAMS (ang. Statin Associated Muscle Symptoms) – skala służąca do oceny objawów mięśniowych, które mogą wystąpić u pacjentów przyjmujących statyny

10.2. Dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Wśród proponowanych przez Agencję zmian w kryteriach kwalifikacji do leczenia alirokumabem i inkisiranem dla pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) wskazuje się:

- uzupełnienie kryterium odnoszącego się do diagnozy HeFH o zapis: „**rekomendowane wykonanie badania genetycznego z diagnostyką kaskadową członków rodziny**”,
- zróżnicowanie wartości progowej stężenia LDL-C na: **LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) lub LDL-C >55 mg/dl (1,8 mmol/l) w przypadku współistnienia innego poważnego czynnika ryzyka (nadciśnienie tętnicze, otyłość, lipoproteina (a) >50 mg/dL, cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym, przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m²,**
- skrócenie czasu wcześniejszego leczenia hipolipemizującego na: **co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem przez minimum 1 miesiąc,**
- uzupełnienie zapisów odnoszących się do nietolerancji statyn: „**w przypadku objawów mięśniowych potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11 pkt.)**”.

Eksperci kliniczni wyrazili obawy związane z proponowaną zmianą kryterium kwalifikacji z potwierdzonej diagnozy HeFH tj. > 8 punktów w skali DLCN na prawdopodobną lub pewną diagnozę (tj. ≥ 6 punktów w DLCN). Obecne zapisy programu lekowego oraz prowadzona diagnostyka genetyczna pacjentów umożliwiają postawienie pewnej diagnozy choroby. Jest ona szczególnie istotna w kontekście diagnostyki kaskadowej, która umożliwia wykonanie celowanej diagnostyki genetycznej FH u najbliższych członków rodziny pacjenta pierwotnie zdiagnozowanego (*index case*), a tym samym zwiększenie rozpoznawalności choroby. Zdaniem Ekspertów odpowiednie prowadzenie diagnostyki kaskadowej zapewniłoby możliwie najlepsze wydatkowanie środków publicznych, gdyż celowane badania genetyczne byłyby wykonywane u pacjentów, u których wykrycie choroby jest najbardziej prawdopodobne.

Zmiana wartości stężenia LDL-C była podyktowana celem terapeutycznym określonym w wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021. Zgodnie z wytycznymi, pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną (FH) bez innych poważnych czynników ryzyka są uznawani za pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego (cel terapeutyczny: LDL-C <70 mg/dl), natomiast pacjenci z FH oraz z ASCVD lub z innym poważnym czynnikiem ryzyka – za pacjentów z bardzo dużym ryzykiem, co implikuje zalecenie dążenia do uzyskania określonych celów terapeutycznych (<55 mg/dl). Eksperci, w drodze konsensusu, określili poważne czynniki ryzyka, które w większości są zgodne z czynnikami bardzo dużego ryzyka zdefiniowanymi w wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021. Wśród czynników ryzyka uwzględnionych w ww. wytycznych nie wymienia się wprost stężenia lipoproteiny (a), jednak wskazuje się że lipoproteina (a) jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, głównie CAD/zawału serca oraz zwężenia zastawki aortalnej.

Zmiany dotyczące skrócenia czasu wcześniejszego leczenia hipolipemizującego oraz uzupełnienia zapisów kryterium odnoszącego się do nietolerancji statyn zaproponowano analogicznie jak dla grupy pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Szczegółowe informacje przedstawiono w Tabeli 10.

██████████ wskazał, iż kwalifikacja pacjentów z podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej (FH) powinna obejmować wykonanie badania genetycznego w kierunku FH. Ekspert proponuje, aby osoby z prawdopodobnym rozpoznaniem FH (od 6 do 8 pkt DLCN) miały wykonywane badanie genetyczne w kierunku FH w ramach kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego B.101. Znaczny odsetek pacjentów z potwierdzoną genetycznie FH ma poniżej 8 pkt DLCN, jednakże stanowią oni zdecydowaną mniejszość pacjentów z DLCN 6-8 pkt.

Tabela 10. Zestawienie obowiązujących i proponowanych ujednoliconych zapisów programu lekowego B.101 odnoszących się do kryteriów kwalifikacji – dorośli pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)

DOROŚLI PACJENCI Z HETEROZYGOTYCZNĄ HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ	
Aktualne zapisy PL B.101	Proponowane, ujednolicone kryteria dla: alirokumabu i inkisiranu
1) potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;	1) potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network; (rekomentowane wykonanie badania genetycznego z diagnostyką kaskadową członków rodziny)
2) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:	2) LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i: lub LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) w przypadku współistnienia innego poważnego czynnika ryzyka tj.: nadciśnienie tętnicze, otyłość (BMI ≥30 kg/m² lub obwód talii ≥ 80 cm u kobiet i ≥94 cm u mężczyzn²); lipoproteina (a) > 50 mg/dL (75 nmol/l), cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym, przewlekła choroba nerek z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² 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	a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem (łącznie czas leczenia co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego minimum 1 miesiąc) lub
b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące); albo	b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące), w przypadku objawów mięśniowych potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11 pkt.)
3) pacjenci, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni ewolokumabem zakwalifikowani do programu lekowego zgodnie z podpunktem 1.2.5. po osiągnięciu pełnoletności, którzy podlegają przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych bez konieczności spełnienia kryteriów ogólnych kwalifikacji (1.1.).	-

SAMS (ang. Statin Associated Muscle Symptoms) – skala służąca do oceny objawów mięśniowych, które mogą wystąpić u pacjentów przyjmujących statyny

11. Wpływ na budżet płatnika

11.1. Założenia

Celem uproszczonej analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ), w przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej wprowadzenia zmian zapisów dotyczących kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101 dla pacjentów z:

² https://ptlo.org.pl/dla_pacjenta/24-co_to_jest_otylosc (data dostępu: 17.07.2025 r.)

- bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Perspektywa: W analizie podstawowej przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ). W związku z brakiem istotnego współpłacenia (leczenie realizowane w ramach programu lekowego) nie przeprowadzono dodatkowej analizy kosztów ponoszonych przez pacjenta.

Scenariusze:

W ramach scenariuszy przyjęto założenia o jednolitym dla trzech leków (ewolokumab, alirokumab, inkisiran) rozszerzeniu zapisów programu lekowego, zgodnie z propozycją uzgodnioną na drodze konsultacji z Ekspertami klinicznym (patrz Rozdział 10).

Rozpatrywano następujące scenariusze:

- dla populacji z bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowym:
 - SCENARIUSZ 1 – zakładający wyłącznie obniżenie kryterium LDL-C do >55 mg/dl, przy uwzględnieniu przy uwzględnieniu aktualnej kwalifikowalności do PL B.101;
 - SCENARIUSZ 1a – zakładający wyłącznie obniżenie kryterium LDL-C do >55 mg/dl, przy uwzględnieniu zwiększenia kwalifikowalności do PL B.101 do 1,5-krotności;
 - SCENARIUSZ 1b – zakładający wyłącznie obniżenie kryterium LDL-C do >55 mg/dl, przy uwzględnieniu zwiększenia kwalifikowalności do PL B.101 do 2-krotności;
 - SCENARIUSZ 2 – zakładający pozostawienie obecnego kryterium LDL-C na poziomie >70 mg/dl, ale dołączenie dodatkowych stanów chorobowych jakie muszą wystąpić przy MI (propozycja Ekspertów), przy uwzględnieniu aktualnej kwalifikowalności do PL B.101;
 - SCENARIUSZ 2a – zakładający pozostawienie obecnego kryterium LDL-C na poziomie >70 mg/dl, ale dołączenie dodatkowych stanów chorobowych jakie muszą wystąpić przy MI (propozycja Ekspertów), przy uwzględnieniu zwiększenia kwalifikowalności do PL B.101 do 1,5-krotności;
 - SCENARIUSZ 2b – zakładający pozostawienie obecnego kryterium LDL-C na poziomie >70 mg/dl, ale dołączenie dodatkowych stanów chorobowych jakie muszą wystąpić przy MI (propozycja Ekspertów), przy uwzględnieniu zwiększenia kwalifikowalności do PL B.101 do 2-krotności;
 - SCENARIUSZ 3 – zakładający obniżenie kryterium LDL-C do >55 mg/dl ORAZ dołączenie dodatkowych stanów chorobowych jakie muszą wystąpić przy MI (propozycja Ekspertów), przy uwzględnieniu aktualnej kwalifikowalności do PL B.101;
 - SCENARIUSZ 3a – zakładający obniżenie kryterium LDL-C do >55 mg/dl ORAZ dołączenie dodatkowych stanów chorobowych jakie muszą wystąpić przy MI (propozycja Ekspertów), przy uwzględnieniu zwiększenia kwalifikowalności do PL B.101 do 1,5-krotności;
 - SCENARIUSZ 3b – zakładający obniżenie kryterium LDL-C do >55 mg/dl ORAZ dołączenie dodatkowych stanów chorobowych jakie muszą wystąpić przy MI (propozycja Ekspertów), przy uwzględnieniu zwiększenia kwalifikowalności do PL B.101 do 2-krotności.;
- dla populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:
 - SCENARIUSZ 1 – zakłada wyłącznie obniżenie kryterium LDL-C do >70 mg/dl, przy uwzględnieniu aktualnej kwalifikowalności do PL B.101;
 - SCENARIUSZ 1a – zakłada wyłącznie obniżenie kryterium LDL-C do >70 mg/dl, przy uwzględnieniu zwiększenia kwalifikowalności do PL B.101 do 1,5-krotności;
 - SCENARIUSZ 1b – zakłada wyłącznie obniżenie kryterium LDL-C do >70 mg/dl, przy uwzględnieniu zwiększenia kwalifikowalności do PL B.101 do 2-krotności;
 - SCENARIUSZ 2 – zakłada pozostawienie obecnego kryterium LDL-C na poziomie >100 mg/dl, ale dodanie prawdopodobnej diagnozy HeFH, przy uwzględnieniu aktualnej kwalifikowalności do PL B.101;

- SCENARIUSZ 2a – zakłada pozostawienie obecnego kryterium LDL-C na poziomie >100 mg/dl, ale dodanie prawdopodobnej diagnozy HeFH, przy uwzględnieniu zwiększenia kwalifikowalności do PL B.101 do 1,5-krotności;
- SCENARIUSZ 2b – zakłada pozostawienie obecnego kryterium LDL-C na poziomie >100 mg/dl, ale dodanie prawdopodobnej diagnozy HeFH, przy uwzględnieniu zwiększenia kwalifikowalności do PL B.101 do 2-krotności;
- SCENARIUSZ 3 – zakłada obniżenie kryterium LDL-C do >70 mg/dl ORAZ dodanie prawdopodobnej diagnozy HeFH, przy uwzględnieniu aktualnej kwalifikowalności do PL B.101;
- SCENARIUSZ 3a – zakłada obniżenie kryterium LDL-C do >70 mg/dl ORAZ dodanie prawdopodobnej diagnozy HeFH, przy uwzględnieniu zwiększenia kwalifikowalności do PL B.101 do 1,5-krotności;
- SCENARIUSZ 3b – zakłada obniżenie kryterium LDL-C do >70 mg/dl ORAZ dodanie prawdopodobnej diagnozy HeFH, przy uwzględnieniu zwiększenia kwalifikowalności do PL B.101 do 2-krotności;
- SCENARIUSZ 4 – zakłada obniżenie kryterium LDL-C do >70 mg/dl i dodanie proponowanych kryteriów dodatkowych, przy uwzględnieniu aktualnej kwalifikowalności do PL B.101;
- SCENARIUSZ 4a – zakłada obniżenie kryterium LDL-C do >70 mg/dl i dodanie proponowanych kryteriów dodatkowych, przy uwzględnieniu zwiększenia kwalifikowalności do PL B.101 do 1,5-krotności;
- SCENARIUSZ 4b – zakłada obniżenie kryterium LDL-C do >70 mg/dl i dodanie proponowanych kryteriów dodatkowych, przy uwzględnieniu zwiększenia kwalifikowalności do PL B.101 do 2-krotności.

Warianty analizy:

Przedstawiono oszacowania z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS):

- Wariant 1 – nie uwzględniający RSS;
- Wariant 2 – uwzględniający RSS (aktualny na dzień złożenia wniosku);
- Wariant 3 – uwzględniający RSS (aktualny na dzień 1.07.2025 r.).

Dane wejściowe:

Populacja z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

W ramach oszacowań populacji docelowej punkt wyjścia stanowiły dane NFZ dotyczące zawału serca i ostrych zespołów wieńcowych z 2024 r. Następnie w ramach oszacowań w oparciu o publicznie dostępne dane literaturowe zawężano populację wyjściową (z zawałem serca ≤24 mies.) do subpopulacji pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego (wieńcowe: dodatkowo przebyty zawał serca (MI), wielonaczyniowa choroba wieńcowa (PVD), wiek < 50 r.ż. w chwili pierwszego zawału; inne niż wieńcowe: choroba tętnic obwodowych (PAD), choroba tętnic mózgowych (CeVD). Należy podkreślić, iż dane dotyczące współwystępowania zdarzeń sercowo-naczyniowym są bardzo ograniczone, w związku z czym oszacowania populacji w tym zakresie należy uznać za maksymalne i niepewne (współwystępowanie zdarzeń CV uwzględniono wyłącznie dla dodatkowego przebytego zawału serca oraz wielonaczyniowej choroby wieńcowej). Ze względu na zbyt duże ryzyko podwójnego uwzględnienia dużej grupy pacjentów, pominięto pacjentów z wykonanym zabiegiem PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej.

W ramach scenariuszy nowych (Scenariusze 2 oraz 3) przyjęto dodatkowo inne stany chorobowe / czynniki wysokiego ryzyka zgodnie ze wskazaniem Ekspertów (tj. cukrzyca typu 2 + poważne uszkodzenie narządowe, przewlekła choroba nerek (CKD), hipercholesterolemia rodzinna (FH), Lp(a)>50 mg/dl).

Odsetki pacjentów po zawale serca stosujących dotychczas określone terapie hipolipemizujące oraz osiągający określone cele terapeutyczne przyjęto na podstawie publikacji Nowowiejska-Wiewióra 2023.

Oszacowane w ramach scenariuszy populacje spełniające kryteria włączenia do PL B.101 odnoszono do populacji spełniającej kryteria wg aktualnych zapisów PL B.101, szacując w ten sposób procentowy wzrost liczebności populacji.

Uzyskany procentowy wzrost przykładano do danych rzeczywistych z SMTP dotyczących włączeń pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, którzy zostali włączeni do programu lekowego w 2024 r. (większość pacjentów kwalifikowanych wg aktualnych kryteriów włączenia).

Kwalifikowalność do programu lekowego (tj. rzeczywisty odsetek pacjentów włączonych do programu lekowego spośród pacjentów spełniających kryteria włączenia) oszacowano na podstawie ilorazu rzeczywistej liczby pacjentów włączonych do programu lekowego B.101 do oszacowanej populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu w scenariuszu aktualnym.

Populacja dorosłych pacjentów z HeFH

Ze względu na ograniczoną dostępność danych dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH), jako punkt wyjścia do oszacowania liczby pacjentów z pewną lub prawdopodobną HeFH przyjęto dane z publikacji Chlebus 2018. Zgodnie z tym źródłem, liczbę pacjentów z pewną FH (ocena >8 pkt w skali DLCN) oszacowano na 80 800, natomiast liczbę pacjentów z prawdopodobną FH (ocena ≥6 pkt w skali DLCN) na 136 300. Z uwagi na marginalny odsetek przypadków homozygotycznej postaci FH, populacja ta nie została pomniejszona o pacjentów z tym rozpoznaniem.

W celu oszacowania liczby pacjentów stosujących terapię skojarzoną statyny + ezetymib, do wyjściowej liczby pacjentów z rozpoznaną FH zastosowano odsetek zgodnie z danymi z publikacji Lewek 2021. W kolejnym kroku, wykorzystując odsetki podane w publikacji Climent 2021, oszacowano liczbę pacjentów, u których pomimo stosowania terapii skojarzonej statyny + ezetymib nie doszło do obniżenia poziomu LDL-C poniżej 100 mg/dl lub 70 mg/dl (w zależności od analizowanego scenariusza). W celu oszacowania liczby pacjentów z nietolerancją statyn, do liczby pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem FH zastosowano odsetek z publikacji Bytici 2022. Populację spełniającą kryteria w analizie obliczono jako sumę populacji z nietolerancją statyn oraz pacjentów, którzy pomimo stosowania terapii skojarzonej nie osiągnęli docelowego poziomu LDL-C.

Dodatkowo, w scenariuszu 4 uwzględniono populację spełniającą rozszerzone kryteria kwalifikacji, zaproponowane przez AOTMiT we współpracy z Ekspertami klinicznymi (tj. LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) w przypadku współistnienia innego poważnego czynnika ryzyka tj.: nadciśnienie tętnicze, otyłość (BMI ≥30 kg/m² lub obwód talii ≥ 80 cm u kobiet i ≥94 cm u mężczyzn); lipoproteina (a) > 50 mg/dL, cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym, przewlekła choroba nerek z eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). W porozumieniu z Ekspertami, przyjęto założenie, że populacja spełniająca te kryteria stanowi 15% populacji z wyjściowym rozpoznaniem FH³.

Oszacowane w ramach scenariuszy populacje spełniające kryteria włączenia do PL B.101 odnoszono do populacji spełniającej kryteria wg aktualnych zapisów PL B.101, szacując w ten sposób procentowy wzrost liczebności populacji. Uzyskany procentowy wzrost liczebności populacji odniesiono do danych rzeczywistych z SMTP dotyczących dorosłych pacjentów z HeFH, którzy zostali włączeni do programu lekowego B.101 w 2024 r.

Kwalifikowalność do programu lekowego (tj. rzeczywisty odsetek pacjentów włączonych do programu lekowego spośród pacjentów spełniających kryteria włączenia) oszacowano na podstawie ilorazu rzeczywistej liczby pacjentów włączonych do programu lekowego B.101 do oszacowanej populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu w scenariuszu aktualnym.

Udziały rynkowe

Na podstawie rzeczywistych danych z programu lekowego B.101 (dane z SMPT) przyjęto udział rynkowy z 2024r., który wynosił odpowiednio dla ewelokumabu, alirokumabu oraz inkisiranu:

- dla populacji z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym: 25,5%, 27,7% oraz 46,9%;
- dla populacji z HeFH: 26,3%, 32% oraz 41,7%.

Koszty:

³ Biorąc pod uwagę bardzo wysoki (ponad 90%) odsetek pacjentów nieosiągających poziom LDL-C <70mg/dl, uznano, że w tej populacji odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C<55mg/dl jest znikomy, stąd nie korygowano otrzymanej wartości o udział pacjentów niespełniających tego kryterium.

W ramach uproszczonej analizy przyjęto założenie o uwzględnieniu wyłącznie kosztów leków (Repatha, Praluent, Leqvio). Ze względu fakt, iż koszty leków były kosztami dominującymi, za pomijalne uznano koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów w ramach programu lekowego.

11.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

Roczny koszt terapii jednego pacjenta

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w odniesieniu do rocznych kosztów terapii ewelokumabem, alirokumabem i inklisiranem.

Tabela 11. Roczny koszt terapii w rozpatrywanych w wariacie bez RSS (WARIANT 1) oraz w wariantach z RSS (WARIANT 2, WARIANT 3)

Substancja	Produkt	Cena hurtowa brutto [zł]	N dawek / opakowanie	N dawek / rok	N opakowań / rok	Koszt dawki [zł]	Roczny koszt terapii na 1 pacjenta [zł]
		[1]	[2]	[3]	[4=3/2]	[5=1/2]	[6=5*3]
WARIANT 1 (bez RSS)							
Ewolokumab	Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg	1 531,82	2	26	13	765,91	19 913,7
Alirokumab	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 884,79	2	26	13	942,395	24 502,3
Alirokumab	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	1 884,79	1	13	13	1884,79	24 502,3
Inklisiran	Leqvio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 284 mg	11 446,86	1	2,05*	2,05	11446,86	23 466,1
WARIANT 2 z RSS (aktualny na dzień złożenia wniosku)							
Ewolokumab	Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg		2	26	13		
Alirokumab	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg		2	26	13		
Alirokumab	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg		1	13	13		
Inklisiran	Leqvio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 284 mg		1	2,05*	2		
WARIANT 3 z RSS (aktualny na dzień 1.07.2025 r.)							
Ewolokumab	Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg		2	26	13		
Alirokumab	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg		2	26	13		
Alirokumab	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg		1	13	13		
Inklisiran	Leqvio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 284 mg		1	2,05*	2		

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

Tabela 12. Szacowana populacja docelowa, kwalifikująca się do programu lekowego

Scenariusza		Szacowana populacja	Procentowy wzrost względem scenariusza aktualnego
Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym			
Scenariusz aktualny		593	-
Scenariusz nowy	SCENARIUSZ 1	836	+40,9%
	SCENARIUSZ 1a	1253	-
	SCENARIUSZ 1b	1671	-
	SCENARIUSZ 2	659	+11,2%
	SCENARIUSZ 2a	989	-
	SCENARIUSZ 2b	1318	-
	SCENARIUSZ 3	929	+56,6%
	SCENARIUSZ 3a	1393	-

Scenariusza		Szacowana populacja	Procentowy wzrost względem scenariusza aktualnego
	SCENARIUSZ 3b	1857	-
Dorośli pacjenci z HeFH			
Scenariusz aktualny		566	-
Scenariusz nowy	SCENARIUSZ 1	694	+22,6%
	SCENARIUSZ 1a	1041	-
	SCENARIUSZ 1b	1388	-
	SCENARIUSZ 2	955	+68,7%
	SCENARIUSZ 2a	1432	-
	SCENARIUSZ 2b	1910	-
	SCENARIUSZ 3	1171	+106,9%
	SCENARIUSZ 3a	1756	-
	SCENARIUSZ 3b	2342	-
	SCENARIUSZ 4	979	+72,9%
	SCENARIUSZ 4a	1468	-
	SCENARIUSZ 4b	1957	-

Roczne koszty płatnika

W poniższej tabeli (Tabela 13) przedstawiono roczne koszty płatnika publicznego oraz inkrementalne roczne koszty płatnika publicznego w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Tabela 13. Roczne koszty płatnika publicznego – populacja z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Scenariusz	Roczne koszty płatnika publicznego [zł]			Inkrementalne roczne koszty płatnika publicznego [zł]		
	WARIANT 1 (bez RSS)	WARIANT 2 z RSS	WARIANT 3 z RSS	WARIANT 1 (bez RSS)	WARIANT 2 z RSS	WARIANT 3 z RSS
Scenariusz aktualny	13 562 323			-		
SCENARIUSZ 1	19 109 372			5 547 050		
SCENARIUSZ 1a	28 664 058			15 101 736		
SCENARIUSZ 1b	38 218 745			24 656 422		
SCENARIUSZ 2	15 074 911			1 512 589		
SCENARIUSZ 2a	22 612 367			9 050 045		
SCENARIUSZ 2b	30 149 823			16 587 500		
SCENARIUSZ 3	21 240 617			7 678 294		
SCENARIUSZ 3a	31 860 925			18 298 603		
SCENARIUSZ 3b	42 481 233			28 918 911		

Według oszacowań wydanie pozytywnej decyzji dotyczącej wprowadzenia zmian zapisów dotyczących kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101 dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w przypadku Scenariusza 3 (rekomendowany przez AOTMiT) w wariancie z RSS aktualnie obowiązującym będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości []. W wariancie bez RSS koszty inkrementalne wyniosą ok. **7,7 mln zł**. W związku z niepewnością dotyczącą rzeczywistej kwalifikowalności do programu lekowego, która charakteryzuje się wysokim stopniem nieprzewidywalności i zmiennością w czasie, w ramach Scenariusza 3b, założono dwukrotny wzrost aktualnej kwalifikowalności do programu lekowego – maksymalne inkrementalne roczne koszty płatnika wyniosłyby [] oraz **28,9 mln zł** odpowiednio w wariancie z RSS oraz bez RSS.

W poniższej tabeli (Tabela 14) przedstawiono roczne koszty płatnika publicznego oraz inkrementalne roczne koszty płatnika publicznego w populacji dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Tabela 14. Roczne koszty płatnika publicznego – populacja dorosłych pacjentów z HeFH

Scenariusz	Roczne koszty płatnika [zł]			Inkrementalne roczne koszty płatnika [zł]		
	WARIANT 1 (bez RSS)	WARIANT 2 z RSS	WARIANT 3 z RSS	WARIANT 1 (bez RSS)	WARIANT 2 z RSS	WARIANT 3 z RSS
Scenariusz aktualny	12 940 666			-		
SCENARIUSZ 1	15 869 884			2 929 218		
SCENARIUSZ 1a	23 804 825			10 864 160		
SCENARIUSZ 1b	31 739 767			18 799 101		
SCENARIUSZ 2	21 829 366			8 888 700		
SCENARIUSZ 2a	32 744 049			19 803 383		
SCENARIUSZ 2b	43 658 732			30 718 066		
SCENARIUSZ 3	26 770 608			13 829 942		
SCENARIUSZ 3a	40 155 912			27 215 246		
SCENARIUSZ 3b	53 541 216			40 600 550		
SCENARIUSZ 4	22 372 513			9 431 847		
SCENARIUSZ 4a	33 558 769			20 618 104		
SCENARIUSZ 4b	44 745 026			31 804 360		

Według oszacowań wydanie pozytywnej decyzji dotyczącej wprowadzenia zmian zapisów dotyczących kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101 dla dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w przypadku Scenariusza 4 (rekomendowany przez AOTMiT) w wariantcie z RSS aktualnie obowiązującym będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości []. W wariantcie bez RSS koszty inkrementalne wyniosą **9,4 mln zł**. W związku z niepewnością dotyczącą rzeczywistej kwalifikowalności do programu lekowego, która charakteryzuje się wysokim stopniem nieprzewidywalności i zmiennością w czasie, w ramach Scenariusza 4b, zakładającego dwukrotny wzrost aktualnej kwalifikowalności do programu lekowego – maksymalne inkrementalne roczne koszty płatnika wyniosłyby [] oraz **31,8 mln zł** odpowiednio w wariantcie z RSS oraz bez RSS.

11.3. Ograniczenia analizy

Interpretując wyniki przedstawionej w niniejszym rozdziale analizy wpływu na budżet płatnika publicznego należy mieć na uwadze jej uproszczoną formułę oraz ograniczenia metodyczne, w szczególności związane z szacowaniem liczebności populacji docelowej.

Populacja z bardzo wysokim ryzykiem:

- Z uwagi na ograniczoną dostępność danych o współwystępowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. jednocześnie występowanie zawału serca i choroby tętnic obwodowych) w analizie uwzględniono jedynie wybrane przypadki współwystępowania (dodatkowy zawał serca, wielonaczyniowa choroba wieńcowa), co może prowadzić do przeszacowania rzeczywistej liczby pacjentów spełniających kryteria programu.
- W celu uniknięcia podwójnego uwzględnienia pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową po zabiegach PCI/CABG, grupa ta została pominięta. Może to jednak prowadzić do niedoszacowania populacji docelowej, jeśli część tych pacjentów spełniałaby inne kryteria włączenia.
- W scenariuszach rozszerzonych (Scenariusze 2 i 3) uwzględniono dodatkowe stany chorobowe i czynniki ryzyka na podstawie opinii Ekspertów oraz danych literaturowych. Ograniczona dostępność danych epidemiologicznych dla tych grup może wpływać na niepewność oszacowań.
- Odsetki pacjentów osiągających cele terapeutyczne przyjęto na podstawie jednej publikacji (Nowowiejska-Wiewióra 2023), co może nie odzwierciedlać rzeczywistej heterogeniczności populacji i praktyki klinicznej w całym kraju.

Populacja z HeFH:

- Brak aktualnych danych epidemiologicznych dla Polski. Do oszacowania liczby pacjentów z HeFH wykorzystano dane ekstrapolacyjne z publikacji Chlebus 2018, które mogą nie odzwierciedlać obecnej sytuacji epidemiologicznej, zmian w diagnostyce oraz świadomości choroby wśród lekarzy i pacjentów.
- Ze względu na marginalny udział przypadków homozygotycznych, populacja ta nie została pominięta w analizie. Może to prowadzić do niewielkiego przeszacowania całkowitej liczby pacjentów kwalifikujących się do programu.
- Odsetki pacjentów niespełniających celów terapeutycznych pomimo stosowania terapii skojarzonej (statyna + ezetymib) oparto na danych z publikacji Climent 2021, które mogą nie być w pełni reprezentatywne dla populacji polskiej.
- Odsetek pacjentów z nietolerancją statyn przyjęto na podstawie danych z publikacji Bytysi 2022. Wartość ta może różnić się w zależności od definicji nietolerancji oraz praktyki klinicznej w Polsce. Dodatkowo, w analizie nie uwzględniono korekty oszacowań ze względu na odsetek pacjentów, u których poziom LDL-C nie osiąga progu kwalifikującego do programu lekowego, co może prowadzić do przeszacowania liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia.
- W scenariuszu 4 przyjęto na podstawie wskazań Ekspertów, że 15% populacji z HeFH spełnia rozszerzone kryteria kwalifikacji zaproponowane przez AOTMiT. Brak danych empirycznych potwierdzających to założenie wpływa na niepewność oszacowań.

Dodatkowe ograniczenia:

- Procentowy wzrost populacji oszacowany na podstawie danych z 2024 r. został przyłożony do danych rzeczywistych z SMTP. Taka ekstrapolacja zakłada stabilność trendów epidemiologicznych i organizacyjnych, co może nie być zgodne z rzeczywistością (np. zmiany w kwalifikacji, dostępności terapii, świadomości pacjentów).
- Wskaźnik kwalifikowalności oszacowano na podstawie stosunku liczby pacjentów włączonych do programu do oszacowanej populacji spełniającej kryteria. Wartość ta może być obciążona błędem wynikającym z niepełnych danych lub zmiennych praktyk kwalifikacyjnych w różnych ośrodkach.
- W analizie nie uwzględniono wpływu proponowanego skrócenia czasu stosowania terapii hipolipemizującej przed kwalifikacją do programu ponieważ uznano, że zmiana ta wpłynie jedynie na moment włączania pacjenta do programu, a nie na ogólną liczebność populacji.
- Uwzględniono wyłącznie koszty mające największy wpływ na obciążenie budżetu płatnika tj. koszty leków – ewelokumabu, alirokumabu i inklisiranu (brak uwzględnienia kosztów związanych m.in. z diagnostyką / monitorowaniem leczenia, kosztów podania leków).

12. Podsumowanie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.), pismem znak PLR2.4504.1442.2024.PT (data wpłynięcia do AOTMiT 9.03.2025 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych dotyczących kompleksowego ujednolicenia zapisów programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25), stanowiącego załączniki do niniejszego pisma oraz na podstawie art. 16a ust. 5 ustawy o refundacji.

Zlecenie Ministra Zdrowia wynika z rozbieżności w proponowanych przez Wnioskodawców zmianach zapisów programu lekowego na rzecz procesów refundacyjnych dotyczących trzech produktów leczniczych tj. Repatha (ewolokumab), Praluent (alirokumab) i Leqvio (inklisiran). Proponowane zmiany dotyczą rozszerzenia wskazań refundacyjnych poprzez zmianę w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu lekowego B.1.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”. W piśmie zlecającym wskazano, że wolą Ministra Zdrowia jest wypracowanie jednolitych kryteriów kwalifikacji w stosunku do wszystkich trzech terapii, które będą odpowiadały obowiązującym rekomendacjom klinicznym, jednakże z jednoczesnym zachowaniem racjonalnego poziomu dodatkowego wydatkowania płatnika publicznego.

W ramach prac nad zleceniem dotyczącym ujednolicenia zapisów PL B.101 Agencja uwzględniła opinie eksperckie pozyskane na etapie przygotowywania analiz weryfikacyjnych dla wnioskowanych leków oraz od dodatkowych dwóch Ekspertów, z którymi nawiązano współpracę w trakcie prac nad niniejszym zleceniem.

Ponieważ proponowane przez Wnioskodawców kierunki zmian w tych samych wskazaniach (leczenie pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) były rozbieżne dla poszczególnych leków, Eksperci byli zgodni odnośnie konieczności ujednolicenia zapisów w PL dla ww. populacji chorych. Celem prowadzonych konsultacji było wypracowanie ujednoliconych kryteriów kwalifikacji w stosunku do wszystkich trzech terapii, które będą zabezpieczały populacje pacjentów najbardziej potrzebujących (o największych niezaspokojonych potrzebach), mających potwierdzenie w rekomendacjach klinicznych, jednakże z jednoczesnym zachowaniem racjonalnego poziomu dodatkowego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

Wśród proponowanych przez Agencję zmian w kryteriach kwalifikacji do leczenia ewolokumabem, alirokumabem i inkalisiranem wskazuje się:

- dla pacjentów **z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym**:
 - zmianę wartości progowej stężenia LDL-C na **>55 mg/dl (1,4 mmol/l)**,
 - skrócenie czasu wcześniejszego leczenia hipolipemizującego na: **co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem przez minimum 1 miesiąc**,
 - uzupełnienie zapisów odnoszących się do nietolerancji statyn: **„w przypadku objawów mięśniowych potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11 pkt.)”**
 - **dodanie innych stanów chorobowych / czynników ryzyka, tj.**
 - **cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym**
lub
 - **przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m²**
lub
 - **lipoproteina (a) >50 mg/dL**
lub
 - **potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. >8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;**
- dorosłych pacjentów **z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH)**:
 - uzupełnienie kryterium odnoszącego się do diagnozy HeFH o zapis: **„rekomendowane wykonanie badania genetycznego z diagnostyką kaskadową członków rodziny”**,

- zróżnicowanie wartości progowej stężenia LDL-C na: **LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) lub LDL-C >55 mg/dl (1,8 mmol/l) w przypadku współistnienia innego poważnego czynnika ryzyka (nadciśnienie tętnicze, otyłość, lipoproteina (a) >50 mg/dL, cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym, przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m²,**
- skrócenie czasu wcześniejszego leczenia hipolipemizującego na: **co najmniej 6-8 tygodni, w tym leczenia skojarzonego z ezetymibem przez minimum 1 miesiąc,**
- uzupełnienie zapisów odnoszących się do nietolerancji statyn: „**w przypadku objawów mięśniowych potwierdzony wynikiem w skali SAMS (9–11 pkt.)**”.

Według oszacowań wydanie pozytywnej decyzji dotyczącej wprowadzenia zmian zapisów dotyczących kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101 zgodnie z rekomendowanymi Scenariuszami będzie związane ze wzrostem nakładów płatnika publicznego w wysokości:

- [] w wariantcie z RSS oraz **7,7 – 28,9 mln zł** w wariantcie bez RSS, dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (Scenariusz 3, 3a, 3b);
- [] w wariantcie z RSS oraz **9,4 – 31,8 mln zł** w wariantcie bez RSS, dla dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią (Scenariusz 4, 4a, 4b);

w zależności od przyjętego poziomu kwalifikowalności do programu lekowego.

Zaproponowane, ujednolicone zmiany w zapisach programu lekowego B.101, opracowane przez Agencję we współpracy z przedstawicielami środowiska eksperckiego, stanowią odpowiedź na zidentyfikowaną potrzebę dostosowania oraz ujednolicenia kryteriów kwalifikacji do programu do aktualnych standardów opieki medycznej. Celem tych modyfikacji była optymalizacja dostępu pacjentów do terapii, umożliwiająca realizację celów terapeutycznych zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej oraz obowiązującymi wytycznymi klinicznymi.

Należy podkreślić, że inhibitory PCSK9 oraz inkisiran, są lekami o ugruntowanej pozycji w leczeniu zaburzeń lipidowych, zwłaszcza hipercholesterolemii. Są one skuteczne w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL i zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie hipolipemizujące okazało się niewystarczające.

Odnosząc się do skuteczności klinicznej rozpatrywanych leków dostępne są dane potwierdzające ich przewagę nad placebo/terapią standardową w zakresie poprawy parametrów lipidowych, m.in. obniżenia stężenia LDL-C. Dla ewelokumabu oraz alirokumabu wyniki badań potwierdzają również korzyści również w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych – redukcja ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nie ma natomiast dostępnych danych dla klinicznie istotnych punktów końcowych dla inkisiranu.

Należy zwrócić uwagę na ograniczoną dostępność danych klinicznych umożliwiających porównanie efektywności klinicznej ewelokumabu, alirokumabu oraz inkisiranu (brak badań *head-to-head*), co generuje niepewność wiarygodnego wnioskowania w tym zakresie. Dostępne wyniki opracowań wtórnych (metaanalizy sieciowe) obejmujących szerokie populacje pacjentów z dyslipidemią w większości wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej w odniesieniu do redukcji stężenia LDL-C pomiędzy alirokumabem a ewelokumabem i inkisiranem, co może sugerować zbliżoną skuteczność ww. leków.

13. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego, ujednolicenie zapisów programu lekowego B.101 – arkusz kalkulacyjny Excel
- Załącznik 2. AOTMiT, Analiza weryfikacyjna nr: OT.423.1.28.2025, lipiec 2025. Wniosek o objęcie refundacją leku Leqvio (inklisiran) w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”
- Załącznik 3. AOTMiT, Analiza weryfikacyjna nr: OT.423.1.22.2025, lipiec 2025. Wniosek o objęcie refundacją leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”
- Załącznik 4. AOTMiT, Analiza weryfikacyjna nr: OT.423.1.19.2025, czerwiec 2025. Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”