



Warszawa, dnia 25 lipca 2025 r.

Znak sprawy: BP.422.9.2025.MKS
Kontakt: Michał K. Skroński, główny specjalista
e-mail: m.skronski@aotm.gov.pl
tel.: 22 101 46 48

Pan

Marek Kos

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

Szanowny Panie Ministrze,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem z dnia 9 marca 2025 r. (znak: PLR2.4504.1442.2024.PT), wydane na podstawie art. 16a ust. 5 ustawy o refundacji i dotyczące wydania opinii odnośnie do ujednolicenia proponowanych zmian w opisie programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)” uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią w przedmiotowej sprawie:

Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 65/2025 z dnia 25 lipca 2025 r. w sprawie ujednolicenia proponowanych zmian w opisie programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”.

Metodyka oceny

Zakres wnioskowanych zmian w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego B.101. głównie dotyczy populacji pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz pacjentów z bardzo dużym/ekstremalnym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. W jednym z wniosków dodatkowo zwrócono się o objęcie w populacji pediatrycznej z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Celem oceny zasadności zmiany zakresu refundowanych wskazań przeprowadzono prace analityczne obejmujące kilka obszarów:

- I. Przegląd systematyczny dowodów naukowych w zakresie ocenianych technologii.
- II. Rozpatrzenie aktualnego oraz proponowanego brzmienia wskazań pod kątem zgodności z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz wytycznymi klinicznymi.
- III. Analiza danych płatnika publicznego w odniesieniu do PL B.101.
- IV. Konsultacje z ekspertami klinicznymi z zakresu leczenia hipercholesterolemii.
- V. Prognoza zmian w zakresie liczebności populacji i wynikający z niej wpływ na wydatki płatnika publicznego.

Podsumowanie wytycznych klinicznych

Zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Myśliwiec 2024¹, leczenie dzieci z hipercholesterolemią rodzinną [FH] 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. Rosuwastatyna, atorwastatyna i pitawastatyna są zarejestrowane do stosowania u dzieci. Ezetymib może stanowić terapię dodaną do terapii statynami, jeśli nie osiągnięto docelowej wartości LDL-C lub może być rozważany w przypadku nietolerancji statyn. Inhibitory PCSK9 (alirokumab [ALI], ewolokumab [EVO]) są stosowane u dzieci z FH, w przypadku braku skuteczności dotychczasowej terapii hipolipemizującej lub w przypadku nietolerancji statyn. Zwrócono uwagę, że monitorowanie skuteczności powinno się odbywać co 3-6 miesięcy w pierwszym roku leczenia a następnie co 6-12 miesięcy, jest to inny interwał niż w przypadku pacjentów dorosłych.

W odniesieniu do populacji pacjentów dorosłych 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 ESC/EAS 2019², u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy dążyć do osiągnięcia stężenia LDL-C poniżej 1,4 mmol/l (55 mg/dl). Wytyczne NICE 2019³ nie wskazują konkretnej wartości docelowej LDL-C, ale zalecają redukcję o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej. W przypadku nietolerancji statyn, wszystkie wytyczne zalecają zastosowanie ezetymibu jako terapii alternatywnej. Można rozważyć zastosowanie inklisiranu [INC], kwasu bempediowego, ewentualnie żywic lub fibratów (ograniczone zastosowanie).

W zakresie leczenia dorosłych pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym zidentyfikowane polskie (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021⁴, stanowisko ekspertów PTK 2023⁵) 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 2025⁶ 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 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 lub niestatynowego leczenia hipolipemizującego (tn. ezetymib / ALI / EVO / INC). 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.

¹ Myśliwiec, M., i in. Polish recommendations for the management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Archives of Medical Science, 20(6), pp.1741-1753. <https://doi.org/10.5114/aoms/196329>

² Mach F., i in., ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), European heart journal, 41 (1): 111-188, 2020.10.1093/eurheartj/ehz455

³ Familial hypercholesterolaemia: identification and management Clinical guideline. Reference number:CG71, Published: 27 August 2008, Last updated: 04 October 2019

⁴ Banach M., i in. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. Lekarz POZ Supplement.

⁵ Mitkowski P. i in., Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące celów terapeutycznych w zakresie stężeń cholesterolu frakcji LDL w prewencji wtórnej zawałów serca, Polish Heart Journal (Kardiologia Polska), 81 (I): 47-52, 2023.10.33963/v.kp.96987

⁶ Curr Top Diabetes, 2025; 5 (1). 7. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2025. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Podsumowanie dowodów naukowych

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej EVO, ALI i INC, wnioskowanie oparto na przeglądach systematycznych z metaanalizą sieciową. Należy jednoznacznie wskazać, że wnioskowanie jest bardzo ograniczone ze względu na fakt, że kryteria wejścia w badaniach klinicznych dla rozpatrywanych technologii nie były spójne względem siebie, ani procedowanych propozycji. Wyniki metaanaliz Zhang 2025⁷ oraz Jiang 2025⁸ wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej w odniesieniu do redukcji stężenia LDL-C pomiędzy ALI a EVO i INC. Wyniki metaanalizy Liu 2024⁹ wskazują natomiast, że EVO wykazał istotnie większą redukcję stężenia LDL-C w porównaniu z ALI. Nie wykazano natomiast znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ALI a INC. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa również nie wykazały znamiennych statystycznie różnic w zakresie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych (Zhang 2025).

Aktualny i proponowany zakres refundacji ewolokumabu, alirokumabu oraz inklisiranu

Aktualny zakres refundacji

Zgodnie z zapisami odnoszącymi się do pediatrycznych pacjentów z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną [HeFH] dostępny jest EVO. Główne kryteria stanowią: wiek 10-18 lat; potwierdzona diagnoza w oparciu o wynik skali Dutch Lipid Clinic Network [DLCN] lub wynik badania genetycznego; utrzymujący się stężenie LDL-C >100 mg/dl pomimo stosowania diety i leczenia hipolipemizującego nie krócej niż 3 miesiące.

W odniesieniu do dorosłych pacjentów z HeFH dostępne jest leczenie ALI lub EVO lub INC. Kryteria kwalifikacji obejmują potwierdzoną diagnozę rozumianą jako >8 pkt w skali DLCN; utrzymujący się poziom LDL-C >100 mg/dl pomimo stosowania diety i leczenia ezetymibem [EZE] przez 1 miesiąc w skojarzeniu ze statynami stosowanymi przez co najmniej 3 miesiące (lub udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn w takim okresie).

W związku z powyższym leczenie w programie B.101 dla pacjentów z HeFH obejmuje pierwotną prewencję zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym leczenie ALI lub EVO lub INC dostępne jest jako część profilaktyki wtórnej. Od 2024 r. funkcjonują nowe kryteria kwalifikacji określone jako: utrzymujący się stężenie LDL-C >70 mg/dl pomimo stosowania diety i leczenia EZE 1 miesiąc oraz statynami przez co najmniej 3 miesiące (udokumentowany również brak tolerancji co najmniej 2 statyn); przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miazdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 2 lat wstecz oraz co najmniej jedno dodatkowe zdarzenie, określone jako przebyty dodatkowy zawał; wiek poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału; 50% zwężenie światła w co najmniej dwóch naczyniach; przebyte zabiegi stentowania lub pomostowania z powodu miazdżycy tętnic wieńcowych; chromanie przestankowe z wynikiem ABI<0,85; rewaskularyzacja tętnic obwodowych; amputacja kończyny z powodu miazdżycy; niedokrwienny udar mózgu lub atak przemijający; rewaskularyzacja tętnic dogłowych.

Proponowane zmiany przez wnioskodawców w procesach refundacyjnych

W odniesieniu do populacji pediatrycznej HeFH proponowane jest dołączenie ALI obok EVO. W oparciu o przeprowadzone badanie kliniczne minimalny wiek pacjenta uprawnionego do leczenia ALI został określony jako 8 lat, w odniesieniu do EVO zapisy bez zmian (10 lat).

⁷ Zhang L, i in.. Effects of Inclisiran, Alirocumab, Evolocumab, and Evinacumab on Lipids: A Network Meta-Analysis. Rev Cardiovasc Med. 2025 Feb 22;26(2):25248. doi: 10.31083/RCM25248.

⁸ Jiang Y, i in. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors, potent statins, and their combinations for reducing low-density lipoprotein cholesterol in hyperlipidemia patients: a systematic network meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2025 Feb 5;11:1415668. doi: 10.3389/fcvm.2024.1415668.

⁹ Liu D, i in. The efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors combined with statins in patients with hypercholesterolemia: a network meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2024 Sep 25;11:1454918. doi: 10.3389/fcvm.2024.1454918.

W zakresie populacji dorosłych pacjentów z HeFH zmiany zostały zgłoszone przed podmioty dla ALI i INC. W obu projektach zaproponowano obniżenie do 6 pkt kryterium diagnostycznego wg DLCN. W projekcie zgłoszonym przez podmiot dla ALI dodatkowo zaproponowano obniżenie kryterium LDL-C do 70 mg/dl. Z kolei we wniosku złożonym przez podmiot dla INC wskazano na skrócenie okresu kontrolnego leczenia hipolipemizującego statynami do 2 miesięcy z pozostawieniem miesięcznego czasu leczenia skojarzonego z EZE; w odniesieniu do dokumentowanej nietolerancji statyn zaproponowano całkowite odejście od wskazywania minimalnego czasu leczenia.

Dla populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym propozycje zostały przedstawione przez wszystkie trzy podmioty. Propozycje nie są spójne w żadnym z głównych kryteriów. W 2 z 3 przedstawiono nowy poziom LDL-C określony jako 55 mg/dl. W zakresie modyfikacji odnośnie do leczenia statynami zaproponowano skrócenie minimalnego okresu do 6 tyg. lub 2 miesięcy bez odniesienia do okresu stosowania leczenia skojarzonego z EZE lub do 2 miesięcy przy zachowaniu jednomiesięcznego okresu stosowania skojarzenia. W odniesieniu do definicji pacjentów z brakiem tolerancji leczenia statynami w jednym wniosku pozostawiono zapisy bez zmian oraz przedstawiono 2 różne propozycje, skrócenie do 2 miesięcy udokumentowanego braku tolerancji leczenia lub całkowita rezygnacja ze wskazywania minimalnego okresu leczenia. Zmiany dotyczące głównego kryterium określającego populację docelową były najbardziej rozbieżne. Wniosek dla EVO zakłada pozostawienie przebytego zawału serca z jednoczesną rezygnacją ze wskazania maksymalnego okresu od wystąpienia oraz innych dodatkowych zdarzeń. Propozycja brzmienia programu lekowego przedłożona we wniosku dla ALI zakłada odejście od wymaganego przebytego zawału na rzecz ostrego zespołu wieńcowego, który wystąpił do 60 miesięcy (5 lat) przed włączeniem oraz dodatkowym innym zdarzeniem m.in. ostrym zespołem wieńcowym; 50% zwężeniem światła w co najmniej dwóch naczyniach; przebytym zabiegiem stentowania lub pomostowania z powodu miażdżycy tętnic wieńcowych. Podmiot odpowiedzialny dla INC również przedłożył propozycję rezygnacji ze wskazywania obligatoryjnego przebycia zawału na rzecz występowania jednego z wymienionych stanów klinicznych takich jak ostry zespół wieńcowy, choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych, cukrzyca typu 2 ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową pochodzenia miażdżycowego lub z poważnym uszkodzeniem narządowym, przewlekła choroba nerek ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową pochodzenia miażdżycowego, choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe.

Charakterystyka Produktów Leczniczych [ChPL] Praluent (ALI), Repatha (EVO), Leqvio (INC)

Alirokumab jest zarejestrowany 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 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. Druga grupa zarejestrowanych wskazań obejmuje leczenie 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 lub w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub dla których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Ewolokumab jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią oraz u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z HeFH, 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. Podobnie jak w przypadku ALI drugi zakres wskazań obejmuje leczenie osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii zmniejszających stężenie lipidów lub samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. Dodatkowo EVO jest zarejestrowany 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.

Zakres wskazań rejestracyjnych dla inkisiranu obejmuje wyłącznie jedną grupę, określoną jako stosowanie u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Dane NFZ – Program B.101

Zgodnie z danymi pozyskanymi z systemu monitorowania programów lekowych [SMPT] od początku funkcjonowania programu lekowego włączono 2 891 pacjentów, większość (59%) alokowała się w grupie chorych z hipercholesterolemią rodzinną. W danych SMPT zaobserwowano 509 przypadków włączenia 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). Należy podkreślić, że obserwowany w programie lekowym odsetek nietolerancji statyn jest istotnie wyższy od wartości raportowanych dla pacjentów z danych rejestrowych oraz badań klinicznych (nadrozpozniawalność). Zgodnie z danymi odnotowano 458 przypadków ukończenia leczenia. Główną przyczyną zakończenia uczestnictwa w programie był brak odpowiedzi na leczenie (51,5%) oraz rezygnacja pacjenta z leczenia (12,5%).

W ostatnim w pełni sprawozdanym 2024 roku 853 pacjentów stosowało ALI; 824 INC; 622 EVO oraz 8 lomitapid. Wśród włączeń do programu najwięcej pacjentów rozpoczęło leczenie z wykorzystaniem INC (44%), następnie ALI (30%) oraz EVO (26%). Łączne wydatki sprawozdane przez świadczeniodawców do rozliczenia przez NFZ z tytułu finansowania leków wyniosły 27,5 mln zł.

Dodatkowe uwagi ekspertów klinicznych

Eksperci zwracają uwagę na następujące kwestie:

- samo rozszerzenie wskazań refundacyjnych nie stanowi gwarancji zapewnienia dostępu do leczenia dla najbardziej potrzebujących pacjentów;
- niski aktualnie odsetek kwalifikowalności do programu lekowego wynika z różnych uwarunkowań, w tym systemowych, rozumianych jako niewystarczająca liczba ośrodków realizujących leczenie w ramach programu;
- wskazuje się również na niechęć pacjentów do stosowania statyn.

Proponowane zapisy ujednoliconego programu lekowego

W odniesieniu do grupy pacjentów pediatrycznych z HeFH Agencja nie zgłasza zmian.

W zakresie kryteriów włączenia dla pacjentów dorosłych z HeFH proponowane jest utrzymanie wyniku powyżej 8 pkt wyniku DLCN z jednoczesnym uzupełnieniem, że rekomendowane jest wykonanie badania genetycznego z diagnostyką kaskadową członków rodziny; zróżnicowanie wartości progowej stężenia LDL-C określonej na poziomie >70 mg/dl lub >55 mg/dl w przypadku współistnienia innego poważnego czynnika ryzyka (m.in. nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym, przewlekła choroba nerek); skrócenie czasu wcześniejszego leczenia hipolipemizującego do co najmniej 6-8 tygodni, z jednoczesnym wskazaniem co najmniej jednomiesięcznego okresu leczenia skojarzonego z EZE; utrzymanie co najmniej 3 miesięcznego udokumentowanego okresu stosowania statyn w celu stwierdzenia nietolerancji statyn z uzupełnieniem zapisów o potwierdzenie tego faktu wynikiem 9–11 pkt. w skali SAMS¹⁰ przy występowaniu objawów mięśniowych.

W odniesieniu do populacji z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym proponowane jest zmniejszenie progu wejścia w odniesieniu do LDL-C do poziomu >55 mg/dl; skrócenie czasu wcześniejszego leczenia hipolipemizującego do co najmniej 6-8 tygodni, z jednoczesnym wskazaniem co najmniej jednomiesięcznego okresu leczenia skojarzonego z EZE; utrzymanie co najmniej 3 miesięcznego udokumentowanego okresu stosowania statyn w przypadku wystąpienia nietolerancji z uzupełnieniem zapisów o potwierdzenie tego faktu wynikiem 9–11 pkt. w skali SAMS przy występowaniu objawów mięśniowych; utrzymanie obligatoryjnego wystąpienia zawału w przeszłości z jednoczesnym uzupełnieniem katalogu dodatkowych zdarzeń m.in. o cukrzycę typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym oraz przewlekłą chorobę nerek.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Obliczenia przeprowadzono dla wzrostu populacji wynikającego z proponowanych zmian w odniesieniu do populacji dorosłych z HeFH [Populacja 1] oraz dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [Populacja 2]. Liczebność prawdopodobnego wariantu w scenariuszu nowym dla Populacji 1 została oszacowana na 979 pacjentów, z kolei w przypadku zmian dla Populacji 2 na 929 pacjentów, czyli łącznie byłby to wzrost populacji programu o 749 pacjentów.

Analiza spodziewanego wpływu wykazała, że szacunkowe roczne koszty związane z dokonaniem przedmiotowych zmian wyniosłyby 5,1 mln zł oraz 4,2 mln zł odpowiednio dla Populacji 1 oraz 2, łącznie **9,3 mln zł**.

Należy więc wskazać, że szacunki w niniejszej opinii różnią się od szacunków przedstawianych w Analizach Weryfikacyjnych oraz Rekomendacjach Prezesa Agencji dla poszczególnych produktów leczniczych. Wynika to z faktu, że wprowadzono alternatywne dane do modeli wnioskodawców, w szczególności uwzględniono całkowicie nowe zapisy programu, które różnią się od przedkładanych propozycji. Niemniej Agencja wskazuje na wysoki poziom niepewności przedstawionych oszacowań i uproszczony charakter analizy. Największy zakres niepewności związany jest z brakiem możliwości precyzyjnego oszacowania liczebności populacji.

Podsumowanie

Prezes Agencji biorąc pod uwagę charakterystykę problemu zdrowotnego, odniesienie w wytycznych klinicznych oraz wnioski ze współpracy z przedstawicielami środowiska eksperckiego **za uzasadnione** ocenia dokonanie zmiany zapisów poprzez nadanie kształtu programu B.101 jak niżej wskazano.

¹⁰ Skala SAMS (statin associated muscle symptoms) – Clinical Index służy do oceny objawów mięśniowych u pacjenta, który przyjmuje leki hipolipemizujące. Dzięki niej możliwa jest wiarygodna ocena, czy występujące bóle mięśniowe są związane z przyjmowaniem statyn.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia:

- Populacja pacjentów pediatrycznych z: homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ewelokumabem lub wyłącznie heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną pacjentów alirokumebem:
 - wiek 10-18 lat dla ewelokumabu **lub 8-18 lat dla alirokumabu**;
 - potwierdzona diagnoza hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali Dutch Lipid Clinic Network, **tj. >8 punktów** w przypadku heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) albo na podstawie badania genetycznego w przypadku homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH);
 - LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:
 - zoptymalizowanego leczenia hipolipemizującego zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące),
lub
 - 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).
- Populacja dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, alirokumabem lub ewelokumabem lub inkilisiranem:
 - potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. >8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network; **(rekomendowane wykonanie badania genetycznego z diagnostyką kaskadową członków rodziny)**;
 - LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) **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 mężczyzn); 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**
 - 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
 - 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.)**;
 - pacjenci, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczeni ewelokumabem **lub alirokumabem** zakwalifikowani do programu lekowego zgodnie z podpunktem (...) po osiągnięciu pełnoletniości, którzy podlegają przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych bez konieczności spełnienia kryteriów ogólnych kwalifikacji.

- Populacja dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, alirokumabem lub ewelokumabem lub inkisiranem:
 - LDL-C **>55 mg/dl (1,4 mmol/l)** pomimo stosowania diety i:
 - intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem (łącznie czas leczenia co najmniej **6-8 tygodni**, w tym leczenia skojarzonego minimum 1 miesiąc) lub
 - 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.)**;
 - przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz **dodatkowym stanem chorobowym**:
 - a) wieńcowym: z dodatkowo przebytym 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 chorobie wieńcowej;
 - b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85 lub przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub choroba tętnic mózgowych, tj.: przebyty udar mózgu niedokrwienny lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych;
 - c) z **innym stanem chorobowym: cukrzyca typu 2 z poważnym uszkodzeniem narządowym [definiowanym 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 białkomocz (UACR >300 mg/g; stadium A3) lub obecność choroby mikronaczyniowej w przynajmniej trzech różnych miejscach, np. albuminuria (stadium A2) plus retinopatia, plus neuropatia lub 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe >20% według kalkulatora SCORE2-Diabetes] lub przewlekła choroba nerek 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.**

Powyższa propozycja stanowi odpowiedź na równolegle procedowane wnioski refundacyjne dotyczące rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla trzech leków dostępnych w programie B.101 (ALI, ECO, INC), wynikające z potrzeby dostosowania zapisów programu do aktualnych standardów opieki medycznej oraz wytycznych klinicznych. Z uwagi na zidentyfikowane rozbieżności w kierunkach proponowanych zmian zapisów dla poszczególnych leków, konieczne było podjęcie prac mających na celu kompleksowe ujednolicenie zapisów dla wszystkich trzech terapii, z jednoczesnym zachowaniem racjonalnego poziomu dodatkowych wydatków płatnika publicznego.

Jednocześnie, poza wyżej nadanym proponowanym kształtem programu Prezes Agencji w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej oraz zakres zmian zgłasza dodatkowe uwagi do rozważenia:

- w zakresie populacji pediatrycznej również sugeruje się uwzględnić potwierdzenie nietolerancji statyn w oparciu o wyniki skali SAMS, która co do zasady parametryzuje związek pomiędzy zgłaszanymi objawami a stosowaniem statyn;
- w związku z brzmieniem minimalnego okresu stosowania statyn do stwierdzenia nieskuteczności u dorosłych określonego jako 6-8 tyg., w populacji pediatrycznej wskazuje się minimalny okres stosowania jako 3-6 miesięcy;
- program B.101 obejmuje również leczenie z wykorzystaniem lomitapidu, do rozważenia pozostaje również kwestia ujednolicenia brzmienia kryteriów w odniesieniu do skrócenia czasu leczenia statynami z 3 miesięcy do 6-8 tyg. oraz modyfikacji w zakresie kryterium pacjenta z całkowitą nietolerancją statyn;
- uwagę zwrócono również na brzmienie kryterium skuteczności terapii, które w aktualnym kształcie zakłada redukcję stężenia LDL-C o co najmniej 30%, proponowane jest wprowadzenie zapisu „brak skuteczności terapii rozumiany jako niespełnienie kryteriów odpowiedzi na leczenie według aktualnych rekomendacji”, w tym miejscu wskazuje się, że w wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT aktualnie rekomendowana jest redukcja o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej [klasa I zaleceń, poziom dowodów A];
- w odniesieniu do zakresu proponowanych zmian oraz przeprowadzonych konsultacji z ekspertami wskazuje się na zasadność dokonania zmian w formularzu SMPT: dodania atrybutu związanego z wynikiem SAMS przy kwalifikacji pacjenta z nietolerancją statyn oraz możliwość wpisania maksymalnej tolerowanej przez pacjenta dawki statyny stosowanej w ramach dotychczasowego leczenia hipolipemizującego jak również dawek statyn w oparciu, o które stwierdzono całkowitą ich nietolerancję ze wskazaniem substancji czynnych.

Z wyrazami szacunku

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Załączniki

- Opinia Rady Przejrzystości nr 127/2025 z dnia 21 lipca 2025 roku w sprawie ujednolicenia zapisów programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”
- Raport nr: OT.422.0.33.2025: Opracowanie dotyczące ujednolicenia zapisów programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”; data ukończenia: 18 lipca 2025 r.

Do wiadomości

Pan Jerzy Szafranowicz, Podsekretarz Stanu, Ministerstwo Zdrowia