



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Redemplo (plozasiran)

we wskazaniu:

zespół rodzinnej chylomikronemii

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania
zgody na refundację

OTOW.414.1.2026

Data ukończenia: 17 kwietnia 2026 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 nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 202 r., poz. 85), 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. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy)

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: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy 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 2026 r., poz. 85), 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. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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 tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2026 r., poz. 85), 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. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Wytyczne kliniczne	6
3. Opinie ekspertów klinicznych	11
4. Alternatywne technologie medyczne	13
5. Wskazanie dowodów naukowych	14
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
5.2. Opis badań włączonych do analizy	14
5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	16
5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	23
5.5. Podsumowanie	24
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	26
7. Rekomendacje dotyczące finansowania w innych krajach	28
8. Kluczowe informacje	29
9. Źródła	34
10. Załączniki	35
10.1. Strategia wyszukiwania publikacji	35

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 06.02.2026 r., znak PLD.45340.164.2026.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 06.02.2026 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r., poz. 253) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Redemplo (plozasiran), iniekcje 25 mg/0,5ml

we wskazaniu: zespół rodzinnej chylomikronemii.

Produkt leczniczy Redemplo nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Redemplo nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Niemniej w 2026 roku Agencja oceniała lek olezarsen (Tryngolza) będący podobnie jak plozasiran inhibitorem APOC-III, we wskazaniu: do stosowania jako uzupełnienie diety u pacjentów dorosłych w leczeniu genetycznie potwierdzonego zespołu rodzinnej chylomikronemii (ang. familial chylomicronemia syndrome, FCS)³. Lek ten został uznany za technologię lekową o wysokim poziomie innowacyjności⁴.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące produktu leczniczego Redemplo.

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Redemplo

Nazwa produktu	Redemplo (plozasiran)
Zawartość opakowania	1 ampułkostrzykawka, 25 mg/0,5ml
Mechanizm działania	Plozasiran jest małym interferującym RNA (siRNA) sprzężonym z ligandem zawierającym 3 N-acetylogalaktozaminy (GalNAc), który degraduje mRNA apoC-III poprzez mechanizm interferencji RNA, co skutkuje zmniejszeniem poziomu białka apoC-III w wątrobie i surowicy. Redukcja białka apoC-III prowadzi do zwiększonego usuwania trójglicerydów z surowicy.
Postać farmaceutyczna	iniekcje
Wskazania	Jako uzupełnienie diety w celu zmniejszenia poziomu trójglicerydów u dorosłych pacjentów z zespołem rodzinnej chylomikronemii (FCS).
Dawkowanie	25 mg, podskórnie, raz na 3 miesiące
Podmiot odpowiedzialny	Arrowhead Pharmaceuticals, Inc. Pasadena, CA 91105
Data rejestracji	18.11.2025 r. (FDA)
Status leku sierocego	TAK (FDA, 18.11.2025 r.)
Inne informacje	-

Źródło: <https://www.drugs.com/pro/redemplo.html>.

<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-reduce-triglycerides-adults-familial-chylomicronemia-syndrome>,
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=219947> (data dostępu: 30.03.2026 r.)

Problem zdrowotny

ICD-10: E78.3 Hiperchylomikronemia

ICD-11: 5C80.1 Hipertriglicerydemia

ORPHA: 444490

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2026/OTLI.425.1.2025.13%20TLI%20Tryngolza%20BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 13.04.2026 r.)

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2026/2026%2003%2010%20Wykaz%20TLI%20VI.pdf (data dostępu: 15.04.2026 r.)

Zespół rodzinnej chylomikronemii (ang. familial chylomicronemia syndrome, FCS) to rzadka choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie, ujawniająca się już w dzieciństwie i charakteryzująca się ciężką hipertriglicydemią – stężenie triglicerydów (TG) przekracza 10 mmol/l (>885 mg/dl). Szacuje się, że na świecie FCS występuje z częstością od 1 do 13 przypadków na milion osób. Częstość występowania różni się w zależności od regionu geograficznego oraz od tego, czy rozpoznanie opiera się na badaniach genetycznych, czy tylko na kryteriach klinicznych.

Proces diagnostyczny rozpoczyna się od oceny klinicznej, w której zwraca się uwagę na charakterystyczne objawy, takie jak nawracające ostre zapalenia trzustki, napadowe bóle brzucha, żółtaki guzkowe lub grudkowe na powierzchni skóry oraz lipemia siatkówki.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się bardzo wysokie stężenie triglicerydów (TG) oraz cholesterolu całkowitego (ang. total cholesterol, TC), przy czym jest to cholesterol zawarty głównie w chylomikronach. Charakterystyczne jest to, że stężenie LDL-C (ang. low-density lipoprotein cholesterol) oraz apolipoproteiny B nie jest zwiększone. Surowica pobrana na czczo ma mleczny wygląd, co jest typowe dla obecności chylomikronów. Dodatni wynik testu zimnej flotacji, polegający na pojawieniu się warstwy chylomikronów na powierzchni surowicy po schłodzeniu, dodatkowo potwierdza podejrzenie FCS.

Kluczowym elementem diagnostyki jest potwierdzenie genetyczne, czyli wykazanie obecności mutacji w jednym z pięciu genów odpowiedzialnych za metabolizm chylomikronów. Najczęściej są to mutacje w genie lipazy lipoproteinowej (ang. lipoprotein lipase, LPL), ale mogą również dotyczyć genów apolipoproteiny CII (ang. apolipoprotein C2, APOC2), apolipoproteiny CV (ang. apolipoprotein A-V, APOA5), LIMF1 (ang. lipase maturation factor 1) lub GPIHBP1 (ang. glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1).

Wykrycie mutacji w jednym z tych genów pozwala na ostateczne potwierdzenie rozpoznania FCS.

Możliwości skutecznego leczenia FCS są ograniczone. Podstawę postępowania stanowi stosowanie skrajnie restrykcyjnej diety niskotłuszczowej oraz całkowita abstynencja od alkoholu. Pacjenci często przyjmują różne leki łagodzące ból i inne objawy choroby. Osoby stosujące dietę niskotłuszczową wymagają suplementacji niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (linolowego i alfa-linolenowego) oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K). Dodatkowo, w leczeniu mogą być stosowane preparaty obniżające cholesterol, takie jak fibraty, kwas nikotynowy czy statyny, jednak ich skuteczność w FCS jest ograniczona.

W Europie dostępny jest również lek Waylivra (wolanosorsen), zatwierdzony w dniu 03.05.2019 r. przez EMA jako terapia wspomagająca dietę u dorosłych pacjentów z genetycznie potwierdzonym FCS i wysokim ryzykiem ostrego zapalenia trzustki.

Źródło: Raport AOTMiT nr: OTLI.425.1.2025.13

Oprócz Waylivra, EMA w dniu 17.09.2025 r. zarejestrowała także produkt Tryngolza (olezarsen) jako uzupełnienie diety u pacjentów dorosłych w leczeniu genetycznie potwierdzonego zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS).

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tryngolza/product-details> (data dostępu: 16.04.2026 r.)

Niektórzy pacjenci, żyją sześć dekad po początkowej diagnozie zespołu rodzinnej chylomikronemii z minimalnymi konsekwencjami, dzięki przestrzeganiu restrykcyjnej diety. Chylomikrony nie są atherogenne, więc miażdżycy jest rzadka u pacjentów z FCS, w przeciwieństwie do innych pacjentów z ciężką hipertriglicydemią.

Źródło: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/444490> (data dostępu: 15.04.2026 r.)

2. Wytyczne kliniczne

W dniu 30.03.2026 r. przeprowadzono wyszukiwanie, w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, PTL (<https://ptlipid.pl/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
- Orphanet (<https://www.orpha.net/>);
- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>);
- National Organization for Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org/>);
- European Atherosclerosis Society, EAS (<https://eas-society.org/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: „familial chylomicronemia syndrome”, „familial chylomicronemia syndrome guidelines”, „FCS guidelines”, „dyslipidemia guidelines”.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty wytycznych:

- *Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego* (PTL) z 2021 r.;
- *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) z 2025 r.;
- *National Lipid Association* (NLA) z 2025 r. oraz wspólny konsensus ekspertów *National Lipid Association* (NLA) i *the American Society for Preventive Cardiology* (ASPC) z 2025 r. (NLA/ASPC 2025).

Odnalezione wytyczne polskie i zagraniczne (PTL 2021, ESC/EAS 2025, NLA 2025 i NLA/ASPC 2025) zgodnie zalecają, aby leczenie zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS) opierało się przede wszystkim na bardzo restrykcyjnej diecie ubogotłuszczowej (tłuszcze <10-15%), całkowitej abstynencji od alkoholu oraz ograniczeniu spożycia cukrów prostych i redukcji masy ciała w przypadku nadwagi. Kluczowe znaczenie ma edukacja pacjenta i wsparcie dietetyczne, a także regularna aktywność fizyczna. Klasyczne leki hipolipemizujące, takie jak statyny, fibryny, niacyna, lomitapid, ewinakumab, orlistat czy kwasy omega-3, mają ograniczoną skuteczność bądź jej brak w leczeniu FCS (ESC/EAS 2025 i NLA 2025). W ostatnich latach pojawiły się też nowe możliwości terapeutyczne (NLA 2025):

- wolanersoren (Waylivra), będący antysensownym oligonukleotydem hamującym syntezę apolipoproteiny C-III, został dopuszczony przez EMA do leczenia FCS u dorosłych. Lek ten istotnie obniża stężenie triglicerydów, jednak wymaga ścisłego monitorowania liczby płytek krwi ze względu na ryzyko trombocytopenii;
- olezarsen (Tryngolza), będący oligonukleotydem antysensownym hamującym APOC3, został zatwierdzony przez FDA do leczenia FCS u dorosłych. Lek ten obniża poziom triglicerydów i częstość zapalenia trzustki. Zgłaszane działania niepożądane obejmują reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie liczby płytek krwi, bóle stawów, zwiększenie poziomu glukozy na czczo, podwyższenie enzymów wątrobowych względem wartości wyjściowych, nieznaczny wzrost LDL-C i całkowitej apo B;
- plozasiran, będący terapią interferencji RNA (RNAi) skierowaną przeciwko APOC3 (został zatwierdzony przez FDA po opublikowaniu wytycznych). Lek ten obniża stężenie triglicerydów u pacjentów z genetycznie potwierdzoną FCS oraz u osób bez potwierdzenia genetycznego, ale z utrzymującą się chylomikronemią. Nie zgłoszono problemów z obniżeniem liczby płytek krwi. Zauważalne działania niepożądane to przejściowe wzrosty enzymów wątrobowych i hemoglobiny glikowanej oraz infekcje COVID-19.

Wytyczne NLA 2025 dotyczą postępowania w zespole rodzinnej chylomikronemii (FCS) i wymieniają plozasiran jako jedną z możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu FCS.

Wspólne wytyczne NLA i ASPC 2025 dotyczące leczenia przewlekłej chylomikronemii również wskazują plozasiran obok olezarsenu jako jedną z możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych zwłaszcza u pacjentów z FCS lub przewlekłą chylomikronemią z cechami „alarmowymi”.

Natomiast wytyczne PTL 2021 r. dotyczą diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce, a wytyczne ESC/EAS 2025 r. postępowania w dyslipidemiach. Oba dokumenty zostały opublikowane przed datą rejestracji ocenianej technologii i nie wymieniają plozasiranu jako jednej z możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																		
PTL 2021 (Polska)	Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce w 2021 roku Wytyczne nie wymieniają płożasiranu ani inhibitorów APOC3, do których należy oceniana technologia. Zgodnie z wytycznymi: - Leczenie nefarmakologiczne ciężkiej hipotriglicerydemii z obecnymi chylomikronami obejmuje: abstynencję alkoholową, restrykcyjną dietę ubogotłuszczową (10-15% ogółu energii), redukcję masy ciała, jeśli występuje otyłość oraz redukcję spożycia węglowodanów, w szczególności fruktozy i sacharozy, a także zwiększenie aktywności fizycznej. - Leczenie farmakologiczne ciężkiej hipertriglicerydemii z obecnymi chylomikronami obejmuje: fibrat (fenofibrat) + PUFA n-3 oraz wolanesorsen w monogenowej chylomikronemii (FCS) – lek w Polsce wciąż niedostępny. - Jeśli stężenie TG jest $\geq 5,6$ mmol/l (500 mg/dl) leczenie rozpoczyna się od fibratu, aby szybko obniżyć stężenie tego lipidu i zmniejszyć ryzyko ostrego zapalenia trzustki (OZT) (klasa IIB, poziom C). W monogenowej chylomikronemii skuteczność leczenia fibratem z PUFA omega-3 jest słaba (...) i dopiero obecnie zaistniała możliwość skutecznej farmakoterapii. Warto także zwrócić uwagę, że niedawno (maj 2019) EMA wydała warunkowo zgodę na stosowanie w monogenowej chylomikronemii nowego leku (wolanesorsen) silnie zmniejszającego stężenie TG (brak siły rekomendacji). W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie modyfikacji nefarmakologicznej na poszczególne parametry profilu lipidowego:																		
	<table><tr><th>Wpływ modyfikacji nefarmakologicznych</th><th colspan="2">TG</th></tr><tr><td>Zmniejszenie spożycia alkoholu</td><td>+++</td><td>A</td></tr><tr><td>Regularna aktywność fizyczna</td><td>++</td><td>A</td></tr><tr><td>Zmniejszenie spożycia jedno- i dwucukrów</td><td>++</td><td>B</td></tr><tr><td>Redukcja nadmiernej masy ciała</td><td>+++</td><td>A</td></tr><tr><td>Zastosowanie suplementów zawierających kwasy omega-3</td><td>+++</td><td>A</td></tr></table>	Wpływ modyfikacji nefarmakologicznych	TG		Zmniejszenie spożycia alkoholu	+++	A	Regularna aktywność fizyczna	++	A	Zmniejszenie spożycia jedno- i dwucukrów	++	B	Redukcja nadmiernej masy ciała	+++	A	Zastosowanie suplementów zawierających kwasy omega-3	+++	A
	Wpływ modyfikacji nefarmakologicznych	TG																	
	Zmniejszenie spożycia alkoholu	+++	A																
	Regularna aktywność fizyczna	++	A																
	Zmniejszenie spożycia jedno- i dwucukrów	++	B																
	Redukcja nadmiernej masy ciała	+++	A																
	Zastosowanie suplementów zawierających kwasy omega-3	+++	A																
	Klasy zaleceń:																		
	<table><tr><th>Klasa zaleceń</th><th>Definicja</th><th>Sugestia dotycząca zastosowania</th></tr><tr><td>Klasa I</td><td>Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna.</td><td>Jest zalecane/jest wskazane</td></tr><tr><td>Klasa II</td><td>Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury.</td><td></td></tr><tr><td>-Klasa IIa</td><td>Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/ procedury.</td><td>Należy rozważyć</td></tr><tr><td>-Klasa IIb</td><td>Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/ procedury.</td><td>Można rozważyć</td></tr><tr><td>Klasa III</td><td>Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa.</td><td>Nie zaleca się</td></tr></table>	Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania	Klasa I	Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna.	Jest zalecane/jest wskazane	Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury.		-Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/ procedury.	Należy rozważyć	-Klasa IIb	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/ procedury.	Można rozważyć	Klasa III	Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa.	Nie zaleca się
Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania																	
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna.	Jest zalecane/jest wskazane																	
Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury.																		
-Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/ procedury.	Należy rozważyć																	
-Klasa IIb	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/ procedury.	Można rozważyć																	
Klasa III	Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa.	Nie zaleca się																	
Poziom wiarygodności danych:																			
<table><tr><td>Poziom A</td><td>Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</td></tr><tr><td>Poziom B</td><td>Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji.</td></tr><tr><td>Poziom C</td><td>Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań; badań retrospektywnych i rejestrów.</td></tr></table>	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.	Poziom B	Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji.	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań; badań retrospektywnych i rejestrów.													
Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.																		
Poziom B	Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji.																		
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań; badań retrospektywnych i rejestrów.																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																								
ESC/EAS 2025 (Europa)	Wytyczne dotyczą postępowania w dyslipidemiach (aktualizacja wytycznych z 2019 r.) Wytyczne nie wymieniają płożasiranu ani inhibitorów APOC3, do której należy oceniana technologia. W leczeniu FCS zaleca się rozważenie stosowania wolanesorsenu w dawce 300 mg/tydz. u pacjentów z ciężką hipertriglicydemią (>750mg/dL lub >8,5 mmol/L) spowodowaną rodzinnym zespołem chylomikronemii, w celu obniżenia poziomu triglicerydów i zmniejszenia ryzyka zapalenia trzustki (Klasa IIa, poziom B). Lek ten wymaga częstego monitorowania poziomu trombocytów z uwagi na częste występowanie trombocytopenii oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia. <u>Klasy zaleceń:</u> <table><tr><th>Klasa zaleceń</th><th>Definicja</th><th>Sugestia dotycząca zastosowania</th></tr><tr><td>Klasa I</td><td>Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna.</td><td>Jest zalecane/jest wskazane</td></tr><tr><td>Klasa II</td><td>Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury.</td><td></td></tr><tr><td>-Klasa IIa</td><td>Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/ procedury.</td><td>Należy rozważyć</td></tr><tr><td>-Klasa IIb</td><td>Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/ procedury.</td><td>Można rozważyć</td></tr><tr><td>Klasa III</td><td>Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa.</td><td>Nie zaleca się</td></tr></table> <u>Poziom wiarygodności danych:</u> <table><tr><th>Poziom A</th><td>Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</td></tr><tr><th>Poziom B</th><td>Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji.</td></tr><tr><th>Poziom C</th><td>Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań; badań retrospektywnych i rejestrów.</td></tr></table>	Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania	Klasa I	Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna.	Jest zalecane/jest wskazane	Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury.		-Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/ procedury.	Należy rozważyć	-Klasa IIb	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/ procedury.	Można rozważyć	Klasa III	Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa.	Nie zaleca się	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.	Poziom B	Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji.	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań; badań retrospektywnych i rejestrów.
	Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania																						
	Klasa I	Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/ procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna.	Jest zalecane/jest wskazane																						
	Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury.																							
	-Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/ procedury.	Należy rozważyć																						
	-Klasa IIb	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/ procedury.	Można rozważyć																						
	Klasa III	Istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa.	Nie zaleca się																						
	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.																							
	Poziom B	Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji.																							
	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań; badań retrospektywnych i rejestrów.																							
NLA 2025 (USA/Kanada)	Wytyczne dotyczą postępowania w zespole rodzinnej chylomikronemii (FCS) Wytyczne wymieniają płożasiran jako jedną z opcji leczenia farmakologicznego w leczeniu FCS (w momencie wydawania wytycznych płożasiran nie był zatwierdzony przez FDA). Leczenie farmakologiczne w FCS: • Olezarsen (inhibitor APOC3); • Płożasiran (inhibitor APOC3); • Wolanesorsen (oligonukleotyd antysensowy drugiej generacji). W tabeli poniżej przedstawiono przegląd farmakologicznego leczenia hiperlipidemii triglicerydowej u osób z rodzinnym zespołem chylomikronemii (FCS). <table><tr><th>Lek</th><th>Komentarz</th></tr><tr><td>Fibraty</td><td>Empiryczna próba może być informatywna; nieskuteczne w FCS, ale mogą wykazywać pewne korzyści u niektórych pacjentów. Obawy obejmują rabdomiolizę.</td></tr><tr><td>Kwasy omega-3</td><td>Empiryczna próba jest uzasadniona; ograniczona skuteczność z powodu braku aktywności lipazy lipoproteinowej u pacjentów z FCS. Jeśli stosować należy rozważyć tylko leki na receptę (Lovaza lub Vascepa), a niedostępne bez recepty oleje rybne.</td></tr><tr><td>Niacyna</td><td>Nieskuteczna i może negatywnie wpłynąć na poziom triglicerydów.</td></tr><tr><td>Statyny</td><td>Nieskuteczne i zwykle niezalecane, ponieważ podstawowy poziom LDL-C jest niski u pacjentów z FCS. Można rozważyć zastosowanie, jeśli występują dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Statyny nie powinny być łączone z gemfibrozylem (Lopid).</td></tr><tr><td>Środki wiążące kwasy żółciowe</td><td>Nieskuteczna i może negatywnie wpłynąć na poziom triglicerydów.</td></tr><tr><td>Orlistat</td><td>Empiryczne próby mogą być informatywne u dzieci i dorosłych z FCS; mogą pomóc zmniejszyć wchłanianie tłuszczu, choć dowody na skuteczność są ograniczone u dorosłych z FCS. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego są powszechne.</td></tr></table>	Lek	Komentarz	Fibraty	Empiryczna próba może być informatywna; nieskuteczne w FCS, ale mogą wykazywać pewne korzyści u niektórych pacjentów. Obawy obejmują rabdomiolizę.	Kwasy omega-3	Empiryczna próba jest uzasadniona; ograniczona skuteczność z powodu braku aktywności lipazy lipoproteinowej u pacjentów z FCS. Jeśli stosować należy rozważyć tylko leki na receptę (Lovaza lub Vascepa), a niedostępne bez recepty oleje rybne.	Niacyna	Nieskuteczna i może negatywnie wpłynąć na poziom triglicerydów.	Statyny	Nieskuteczne i zwykle niezalecane, ponieważ podstawowy poziom LDL-C jest niski u pacjentów z FCS. Można rozważyć zastosowanie, jeśli występują dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Statyny nie powinny być łączone z gemfibrozylem (Lopid).	Środki wiążące kwasy żółciowe	Nieskuteczna i może negatywnie wpłynąć na poziom triglicerydów.	Orlistat	Empiryczne próby mogą być informatywne u dzieci i dorosłych z FCS; mogą pomóc zmniejszyć wchłanianie tłuszczu, choć dowody na skuteczność są ograniczone u dorosłych z FCS. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego są powszechne.										
	Lek	Komentarz																							
	Fibraty	Empiryczna próba może być informatywna; nieskuteczne w FCS, ale mogą wykazywać pewne korzyści u niektórych pacjentów. Obawy obejmują rabdomiolizę.																							
	Kwasy omega-3	Empiryczna próba jest uzasadniona; ograniczona skuteczność z powodu braku aktywności lipazy lipoproteinowej u pacjentów z FCS. Jeśli stosować należy rozważyć tylko leki na receptę (Lovaza lub Vascepa), a niedostępne bez recepty oleje rybne.																							
	Niacyna	Nieskuteczna i może negatywnie wpłynąć na poziom triglicerydów.																							
	Statyny	Nieskuteczne i zwykle niezalecane, ponieważ podstawowy poziom LDL-C jest niski u pacjentów z FCS. Można rozważyć zastosowanie, jeśli występują dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Statyny nie powinny być łączone z gemfibrozylem (Lopid).																							
	Środki wiążące kwasy żółciowe	Nieskuteczna i może negatywnie wpłynąć na poziom triglicerydów.																							
	Orlistat	Empiryczne próby mogą być informatywne u dzieci i dorosłych z FCS; mogą pomóc zmniejszyć wchłanianie tłuszczu, choć dowody na skuteczność są ograniczone u dorosłych z FCS. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego są powszechne.																							

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych	
	Lomitapid (Juxtapid)	Nie zatwierdzono do leczenia FCS; zatwierdzono do HoFH, ale stosowano również poza wskazaniami w przypadkach opornych. Obawy obejmują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego i stłuszczenia wątroby. Nie zaleca się.
	Ewinakumab (Evkeeza)	Lek działa na ANGPTL3 i jest głównie wskazany w HoFH. Wykazano, że jest nieskuteczny w genetycznie potwierdzonej FCS.
	Wolanesorsen (Waylivra)	Zatwierdzony do leczenia FCS w Europie u dorosłych; zmniejsza poziom trójglicerydów poprzez hamowanie APOC3 i częstość występowania zapalenia trzustki. Skuteczny u pacjentów z FCS. Małopłytkowość była poważnym zdarzeniem niepożądanym. Prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez olezarsan.
	Olezarsen (Tryngolza)	Zatwierdzony przez FDA do leczenia FCS u dorosłych, oligonukleotydy antysensowny hamujący APOC3. Badania kliniczne w FCS wykazały skuteczność w obniżaniu poziomu trójglicerydów i częstości zapalenia trzustki. Zgłaszane działania niepożądane obejmują reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie liczby płytek krwi, bóle stawów, zwiększenie poziomu glukozy na czczo, podwyższenie enzymów wątrobowych względem wartości wyjściowych, nieznaczny wzrost LDL-C i całkowitej apo B.
	Plozasiran	Eksperymentalna; terapia interferencji RNA (RNAi) skierowana przeciwko APOC3. Badanie fazy 3 wykazało 53-59% redukcję poziomu TG po 10 miesiącach u pacjentów z genetycznie potwierdzoną FCS oraz u osób bez potwierdzenia genetycznego, ale z utrzymującą się chylomikronemią. Nie zgłoszono problemów z obniżeniem liczby płytek krwi. Zauważalne działania niepożądane to przejściowe wzrosty enzymów wątrobowych i hemoglobiny glikowanej oraz infekcje COVID-19.
Leczenie niefarmakologiczne: - Leczenie polega głównie na terapii żywieniowej w medycynie z zastosowaniem diety ekstremalnie niskotłuszczowej, zazwyczaj ograniczając spożycie tłuszczu do < 10% do 15% dziennej kaloryczności lub < 20 g, przy jednoczesnym zapewnieniu potrzeb w zakresie niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, aby zapobiec niedoborom. Należy unikać alkoholu. - Regularne monitorowanie poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) jest uzasadnione, a w razie potrzeby należy stosować suplementację, aby zapobiec potencjalnym niedoborom. Olej MCT (zawierający kwas oktanowy i dekanowy) może być stosowany w celu dodatkowego dostarczenia kalorii i tłuszczu. <i>Brak informacji o poziomie dowodów.</i>		
NLA/ASPC 2025 (USA/Kanada)	Wytyczne dotyczą rozpoznawania i leczenia przewlekłej chylomikronemii Wytyczne wskazują plozasiran obok olezarsenu jako jedną z opcji terapeutycznych zwłaszcza u pacjentów z FCS lub przewlekłą chylomikronemią z cechami „alarmowymi”. Leczenie farmakologiczne: - Lekami pierwszego wyboru obniżającymi trójglicerydy są fibraty i kwasy tłuszczowe omega-3 (morskie, ang. marine). - Wytyczne zalecają również stosowanie statyn w celu zmniejszenia nadmiernego ryzyka sercowo-naczyniowego (mogą również nieznacznie obniżyć poziom TG u pacjentów bez FCS). - Można również rozważyć: - orlistat (inhibitor lipazy jelitowej), który zmniejsza wchłanianie tłuszczu jelitowego, a tym samym zawartość TG chylomikronu o około jedną trzecią; - niacynę, która zmniejsza wydzielanie TG w wątrobie. - Wytyczne wskazują również na antagonistów receptora GLP1, które są coraz częściej stosowane w praktyce klinicznej u pacjentów z cukrzycą i/lub otyłością, ze względu na ich korzystny wpływ na redukcję trójglicerydów. Ponadto, nowsze dane z dużych, randomizowanych badań kontrolowanych placebo z użyciem antagonistów receptora GLP1 nie wykazały zwiększonego ryzyka zapalenia trzustki względem placebo. - Poza konwencjonalnym leczeniem wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów apolipoproteiny C-III (olezarsenu i plozasiranu) zwłaszcza u pacjentów z FCS lub z PC (przewlekłą chylomikronemią) z cechami „alarmowymi”* (ang. "alarm"). Ponadto, oba leki są obecnie badane w szerszej grupie pacjentów z podwyższonymi TG, w tym z sHTG, okresową chylomikronemią i łagodniejszymi postaciami PC. Brakuje danych dotyczących stosowania tych leków u pacjentów niepełnoletnich z tymi schorzeniami. Leczenie niefarmakologiczne: Jako podstawę w leczeniu niefarmakologicznym wytyczne zalecają przede wszystkim modyfikację stylu życia, obejmującą dietę o bardzo niskiej zawartości tłuszczu (<10-15% dziennego spożycia kalorii), redukcję węglowodanów prostych/przetworzonych, unikanie wysokiego spożycia fruktozy, unikanie spożycia alkoholu oraz regularne ćwiczenia fizyczne (choć nie są specyficzne dla tych pacjentów, zaleca się ≥ 150 minut umiarkowanej aktywności fizycznej lub ≥75 minut intensywnej aktywności fizycznej tygodniowo dla ogólnego zdrowia sercowo-naczyniowego).	

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<i>Brak informacji o poziomie dowodów.</i>

Skróty: **ANGPTL3** - angiopoietin-like 3, **FCS** - zespół rodzinnej chylomikronemii (Familial Chylomicronemia Syndrome); **HoFH** – jednoogenna rodzinna hipercholesterolemia (homozygous familial hypercholesterolemia); **TG** – triglicerydy; **PC** – przewlekła chylomikronemia, zdefiniowana jako TG powyżej 1000 mg/dL w ponad połowie pomiarów, który identyfikuje dorosłych pacjentów z chylomikronemią o wysokim obciążeniu chorobowym i z wysokim ryzykiem zapalenia trzustki (ang persistent chylomicronemia); **PUFA** - wielonienasycone kwasy tłuszczowe (polyunsaturated fatty acids); **sHTG** – ciężka hipertriglicydemia.

*cechy alarmowe obejmują: (a) historię nawracającego ostrego zapalenia trzustki wywołanego TG, (b) nawracające hospitalizacje z powodu silnego bólu brzucha bez zidentyfikowanej przyczyny, (c) zapalenie trzustki w dzieciństwie, (d) rodzinną historię zapalenia trzustki wywołanego TG oraz/lub (e) aktywność LPL po heparynie <20% wartości normalnej, co pozwala wykryć przypadki PC o bardzo wysokim ryzyku zapalenia trzustki porównywalnym z ryzykiem u pacjentów z FCS

3. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 1 opinię, od prof. dr hab. Pawła Burchardta, Kierownika Pracowni Kardiometabolicznych w Wielospecjalistycznym Szpitalu Miejskim im. Józefa Strusia w Poznaniu.

Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Prof. Paweł Burchardt jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniu zespół rodzinnej chylomikronemii (FCS) wskazał aferezę TG, która jest stosowana obecnie u ok 50% pacjentów w ocenianym wskazaniu. Ponadto, prof. Burchardt wskazał, że „dostępność tej procedury jest tak niewielka, że w praktyce się tego nie wykonuje (są tylko 2 ośrodki w Polsce)” oraz „że próg TG 400 mg/dL, to uznany próg wskazań do afazy”. Ponadto wskazał, że Redemplo może zastąpić aferezę.

Dodatkowo, prof. Burchardt zaznaczył, że „Redemplo powinno być stosowane u wszystkich osób, u których wykluczono wtórną hipertrójglicydemię, następnie potwierdzono genetycznie FCS, zastosowano statyny i fibraty w max dawce, a pacjent nie osiąga stężeń TG <400-500 mg/dL.”

Szczegółową treść przekazanej opinii zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 3. Opinia eksperta klinicznego dotycząca produktu leczniczego Redemplo i jego finansowania

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Paweł Burchardt Kierownik Pracowni Kardiometabolicznych (Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu)
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	-Brak dostępności afazy lipoprotein w wielu rejonach Polski. Brak JGP dla powyższej procedury. -Procedura afazy wymaga dużego zaangażowania i dyscypliny ze strony pacjentów. -Brak dostępności diagnostyki genetycznej opartej o technikę NGS (nieadekwatne finansowanie przez NFZ do kosztów metodyki) jako elementu niezbędnego do postawienia ostatecznej diagnozy zespołu rodzinnej chylomikronemii
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	A. Diagnostyka genetyczna zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS) w oparciu o technikę NGS B. Dostępność nowoczesnego leczenia w oparciu o plozasiran, lek o najwyższym profilu bezpieczeństwa w powyższym wskazaniu, zaaprobowany przez FDA w USA C. Zwiększenie dostępności afazy lipoprotein ze stworzeniem odpowiedniej procedury finansowanej w ramach NFZ (wytworzenie przetoki niskogradentowej jako przygotowania do zabiegu + wycena afazy - analogicznie jak program dializ)
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Warunkiem zastosowania leku u pacjentów powinno być spełnienie wszystkich poniższych warunków: A. potwierdzenie zespołu FCS (mutacja w genie apoCIII) na podstawie badania genetycznego B. Wykluczenie wtórnej hipertrójglicydemii (zespół metaboliczny, zaburzenia gospodarki węglowodanowej) C. Stężenie TG > 400mg/dl pomimo zastosowania statyn i fibratów w maksymalnych tolerowanych dawkach e Niespełnienie któregoś z nich może fałszować obraz kliniczny i ergo być przyczyną nieodpowiedniego zastosowania plozasiranu
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami hematologicznymi np. małopłytkowością, która jest względnym p/wskazaniem do zastosowania leku alternatywnego volanesorsenu.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie, niemniej kontroli wymaga ocena stężeń glikemii i HbA1c u osób ze stanem przedcukrzycowym (IGT, IFG i insulinoopornością) oraz cukrzycą typu 2

Tabela 4. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Zespół rodzinnej chylomikronemii			
Afareza TG (technologia najtańsza i najskuteczniejsza)	Ok 50%	Ekspert nie wskazał odsetka.	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego 2021
Volanosorsen	0%		Wytyczne ESC

W odniesieniu do liczebności analizowanej populacji prof. Paweł Burchardt wskazał, iż obecnie w Polsce jest ok 40 – 400 osób cierpiących na zespół rodzinnej chylomikronemii. Niemniej ekspert zaznaczył, że „z własnego doświadczenia bliższa realiom klinicznym wydaje się liczba ok 200-400 osób w Polsce”.⁵ Wg eksperta większość chorych mogłoby stosować Redemplo po objęciu go refundacją. Ponadto, wskazał, że „trudno oszacować wielkość tej populacji. Ja w swoim ośrodku mam 2 potencjalne osoby, które mogłyby skorzystać z tej formy leczenia. Chcę zaznaczyć, że Redemplo u tych osób to ostateczność. Szacuję, że takich osób może być w całym kraju mniej niż 500, raczej bliżej 200. Niestety nie mamy dokładnych danych.”

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczebność populacji według stanowiska eksperta klinicznego

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Zespół rodzinnej chylomikronemii	<i>Brak jednoznacznych danych. Zakres szacowany to 1:1000000-1:1000000, czyli ok 40 osób-400 osób. Z doświadczenia własnego bliższy realiom klinicznym wydaje się liczba ok 200-400 osób w Polsce</i>	<i>Brak jednoznacznych danych</i>	<i>Większość</i>	<i>Wg Biuletynu AOTM 2026 i Wytycznych PTL oraz ESC</i>

⁵ Ekspert wskazał w opinii, że przy opisie danych dotyczących epidemiologii posiłkował się Chatem GPT 4.0 pro.

4. Alternatywne technologie medyczne

W opinii ankietowanego eksperta prof. Pawła Burchardta, aktualnie w leczeniu FCS stosuje się aferezę TG. Niemniej, prof. Burchardt wskazał, że „dostępność tej procedury jest tak niewielka, że w praktyce się tego nie wykonuje (są tylko 2 ośrodki w Polsce)” oraz „że próg TG 400 mg/dL, to uznany próg wskazań do afarezy” oraz że Redemplo może zastąpić aferezę.

Odnalezione wytyczne (PTL 2021, ESC/EAS 2025, NLA 2025 i NLA/ASPC 2025) zgodnie zalecają by leczenie zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS) opierało się przede wszystkim na bardzo restrykcyjnej diecie ubogotłuszczowej (tłuszcze <10-15%), całkowitej abstynencji od alkoholu oraz ograniczeniu spożycia cukrów prostych i redukcji masy ciała w przypadku nadwagi. Kluczowe znaczenie ma edukacja pacjenta i wsparcie dietetyczne, a także regularna aktywność fizyczna.

Klasyczne leki hipolipemizujące, takie jak statyny, fibraty, niacyna, lomoitapid, ewinakumab, orlistat czy kwasy omega-3, mają ograniczoną skuteczność bądź jej brak w leczeniu FCS (ESC/EAS 2025 i NLA 2025).

Natomiast zgodnie z wytycznymi NLA 2025 oraz NLA/ASPC 2025 w ostatnich latach pojawiły się nowe interwencje, które mogą znacznie obniżyć poziom trójglicerydów u pacjentów z FCS, należą do nich:

- wolanesorsen (Waylivra), będący antysensownym oligonukleotydem hamującym syntezę apolipoproteiny C-III, został dopuszczony przez EMA do leczenia FCS u dorosłych. Lek ten istotnie obniża stężenie triglicerydów, jednak wymaga ścisłego monitorowania liczby płytek krwi ze względu na ryzyko trombocytopenii.;
- olezarsen (Tryngolza), będący oligonukleotydem antysensownym hamującym APOC3, został zatwierdzony przez FDA oraz EMA do leczenia FCS u dorosłych. Lek ten obniża poziom triglicerydów i częstość zapalenia trzustki. Zgłaszane działania niepożądane obejmują reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie liczby płytek krwi, bóle stawów, zwiększenie poziomu glukozy na czczo, podwyższenie enzymów wątrobowych względem wartości wyjściowych, nieznaczny wzrost LDL-C i całkowitej apo B.;
- plozasiran, będący terapią interferencji RNA (RNAi) skierowaną przeciwko APOC3 (został zatwierdzony przez FDA po opublikowaniu wytycznych). Lek ten obniża stężenie triglicerydów u pacjentów z genetycznie potwierdzoną FCS oraz u osób bez potwierdzenia genetycznego, ale z utrzymującą się chylomikronemią. Nie zgłoszono problemów z obniżeniem liczby płytek krwi. Zauważalne działania niepożądane to przejściowe wzrosty enzymów wątrobowych i hemoglobiny glikowanej oraz infekcje COVID-19.

Zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję, wolanesorsen nie jest stosowany obecnie w Polsce u żadnego pacjenta.

Z kolei olezarsenu, który podobnie jak oceniany plozasiran jest inhibitorem APOC-III, był przedmiotem oceny Agencji w ramach TLI (Technologii Lekowych o Wysokim Poziomie Innowacyjności) i został uznany za lek o wysokim poziomie innowacyjności

Zarówno Tyngolza jak i Waylivra nie są obecnie stosowane w Polsce, pomimo ich dostępności na terenie UE.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. żaden lek nie jest obecnie refundowany w ocenianym wskazaniu w Polsce.

Biorąc pod uwagę powyższe, brak jest aktualnie refundowanej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii medycznej.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego zawierającego plozasiran w leczeniu zespołu rodzinnej chylomikronemii. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.03.2026 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), Embase oraz Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci cierpiący na zespół rodzinnej chylomikronemii (FCS).

Interwencja: plozasiran.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania plozasiranu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 10.1 do niniejszego opracowania.

5.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono:

- 1 pierwotne badanie RCT PALISADE (NCT05089084) porównujące plozasiran z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z FCS oporną na standardową terapię obniżającą poziom lipidów. Badanie PALISADE jest podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniem klinicznym 3 fazy, kontrolowanym placebo.;
- 1 przegląd systematyczny (Sydhum 2025) z metaanalizą, porównujący plozasiran z placebo u pacjentów z zaburzeniami dyslipidemicznymi.

Skrótowną charakterystykę badania PALISADE oraz szczegółowy opis włączonego przeglądu systematycznego przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 6. Skrótowna charakterystyka badania PALISADE

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
PALISADE (NCT05089084) (publikacje: Watts 2025 , Watts 2025 suppl1 , Loomba 2026) Źródło finansowania: Arrowhead Pharmaceuticals	Typ badania: wieloośrodkowe i międzynarodowe (58 ośrodków w różnych krajach), podwójnie zaślepione randomizowane badanie 3 fazy. Typ hipotezy: brak informacji Randomizacja: 2:1:2:1 do otrzymywania 25 mg PLO lub PLC o odpowiadającej objętości, albo do otrzymania 50 mg PLO lub PLC o odpowiadającej objętości co 3 miesiące przez 12 miesięcy. Celem tego planu randomizacji było osiągnięcie przydziału 1:1 dla porównania każdej dawki PLO vs. PLC. Randomizacja była stratyfikowana w zależności od poziomu trójglicerydów (<2000 mg lub ≥2000 mg na dL). Pacjenci, którzy ukończyli zaślepioną fazę badania, mogli przystąpić do trwającej fazy rozszerzonej z otwartym podawaniem PLO.	Kryteria włączenia (kluczowe): • wiek co najmniej 18 lat, • diagnoza ciężkiej hiperlipidemii trójglicerydowej opornej na standardową terapię obniżającą poziom lipidów, • udokumentowana historia poziomu trójglicerydów na czczo powyżej 1000 mg/dL przynajmniej w trzech przypadkach, • spełnienie przynajmniej jednego z następujących kryteriów: ◦ wcześniejsza genetyczna diagnoza FCS, ◦ brak lub niska aktywność lipazy lipoproteinowej po heparynie (<20% wartości prawidłowej), ◦ historia ostrego zapalenia trzustki niezwiązanego z alkoholem lub kamicą żółciową,	Pierwszorzędowy: Obniżenie poziomu trójglicerydów na czczo względem wartości wyjściowej po 10 miesiącach (średnia zmiana %). Pozostałe (wybrane): • % zmiana poziomu trójglicerydów na czczo względem wartości wyjściowej do średniej wartości w 10 i 12 miesiącu • % zmiana względem wartości wyjściowej w poziomie apolipoproteiny C-III na czczo w 10 i 12 miesiącu • Częstość występowania potwierdzonych zdarzeń ostrego zapalenia trzustki

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Okres obserwacji: 12 miesięcy Interwencje: - Grupa PLO25: plozasiran (PLO) podskórnie w dawce 25 mg/3 miesiące przez 12 miesięcy - Grupa PLO50: plozasiran (PLO) podskórnie w dawce 50 mg/3 miesiące przez 12 miesięcy - Grupa PLC: placebo (PLC) Otwarta faza rozszerzona badania (OLE, open label extension): W trwającej rozszerzonej fazie badania pacjenci otrzymywali PLO w dawce 25 mg/3 miesiące, niezależnie od tego w jakiej w jakiej byli grupie w fazie zaślepionej badania. Zakwalifikowało się 65 pacjentów z 75 pacjentów włączonych do badania PALISADE. Okres obserwacji: 2 lata. W publikacji Watts 2025 suppl 1 przedstawiono wyniki po roku trwania OLE.	- o nawracające hospitalizacje z powodu ciężkiego bólu brzucha bez innej rozpoznanej przyczyny, - o zapalenie trzustki w dzieciństwie lub rodzinna historia zapalenia trzustki wywołanego hiperlipidemią. Kryteria wykluczenia: • niekontrolowana cukrzyca, • stosowanie kortykosteroidów lub sterydów anabolicznych, • przewlekła choroba nerek. Liczba pacjentów: Grupa PLO25: 26 pacjentów Grupa PLO50: 24 pacjentów Grupa PLC: 25 pacjentów	

Skróty: **FCS** - zespół rodzinnej chylomikronemii (Familial Chylomicronemia Syndrome); **OLE** – otwarta faza rozszerzona badania (ang. open label extension); **PLC** – placebo; **PLO** – plozasiran.

Tabela 7. Charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego Sydhom 2025

Badanie	Metodyka	Wyniki
Sydhom 2025 <u>Źródło finansowania:</u> The Science, Technology & Innovation Funding Authority (STDF) we współpracy z The Egyptian Knowledge Bank (EKB)	Typ badania: przegląd systematyczny obejmujący badania RCT (łącznie 4 badania, tj. Ballantyne 2024 obejmujące pacjentów z mieszanymi hiperlipidemiami; Gaudet 2023 obejmujące zdrowe osoby oraz pacjentów z FCS lub chylomikronemią z poziomem TG ≥ 880 mg/dL; Gaudet 2024 obejmujące pacjentów z sHTG z poziomem TG na czczo ≥ 500 mg/dL; Watts 2025 (badanie PALISADE) obejmujące pacjentów z ciężką hipertriglicydemią oporną na standardową terapię obniżającą poziom lipidów) Okres zbierania danych: włączone badania opublikowano w latach 2023-2025; przeszukiwanie baz danych (PubMed, Scopus, Web of Science, and Cochrane CENTRAL) obejmowało publikacje dostępne do 19.02.2025 r. Jakość metodologiczną oceniano przy użyciu narzędzia Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2). Ocenę przeprowadzili niezależnie dwaj recenzenci, a rozbieżności rozstrzygano poprzez konsensus. Populację stanowili pacjenci z zaburzeniami dyslipidemicznymi. Kryteria włączenia: • wszystkie randomizowane badania kliniczne (RCT) porównujące plozasiran z placebo, oceniające zmianę poziomu trójglicerydów i APO C-III na końcu badania u pacjentów z zaburzeniami dyslipidemicznymi. Kryteria wykluczenia: • badania obserwacyjne, przekrojowe, kohortowe, przypadków-kontrola, nieanglojęzyczne, in vitro, badania na zwierzętach, przeglądy, artykuły redakcyjne, opinie ekspertów, streszczenia konferencyjne, protokoły badań i opisy przypadków. Pierwszorzędowy punkt końcowy:	Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności plozasiranu. Wyniki: Do metaanalizy włączono cztery badania obejmujące 1 514 uczestników. W gr. PLO zaobserwowano IS zmniejszenie poziomu: • trójglicerydów: - o PLO vs. PLC po 24 tyg.: MD= - 53,2 [95%CI: -57,17; -49,26], $p < 0,00001$, - o PLO vs. PLC na koniec badania: MD= -53,00, [95%CI: -60,51; -45,50], $p < 0,00001$; • APOC-III: - o PLO vs PLC po 24 tyg.: MD= -72,21 [95%CI: -79,58; -64,83], $p < 0,00001$, - o PLO vs PLC na koniec badania: MD= -65,42 [95%CI: -76,04; -54,81], $p < 0,00001$; • cholesterolu nie-HDL o wysokiej gęstości (non-HDL-C): - o PLO vs PLC po 24 tyg.: MD= -21,35 [95%CI: -25,14; -17,55], $p < 0,00001$, - o PLO vs PLC na koniec badania: MD= -21,56 [95%CI: -26,69; -16,42], $p < 0,00001$, • apolipoproteiny B (ApoB): - o PLO vs PLC po 24 tyg.: MD= -11,61 [95%CI: -15,15; -8,07], $p < 0,00001$, - o PLO vs PLC na koniec badania: MD= -9,89 [95%CI: -13,19; -6,59], $p < 0,00001$ oraz IS wzrost poziomu: • cholesterolu HDL-C o wysokiej gęstości (HDL-C): - o PLO vs PLC po 24 tyg.: MD= 43,99 [95%CI: 37,51; 50,47], $p < 0,00001$, - o PLO vs PLC na koniec badania: MD= 36,73 [95%CI: 27,79; 45,67], $p < 0,00001$, zarówno po 24 tygodniach, jak i na zakończenie badania. Nie wykazano IS różnicy w poziomach LDL-C w gr. PLO vs. PLC zarówno po 24 tyg. jak i na koniec badania.

Badanie	Metodyka	Wyniki
	% zmiana wartości wyjściowej TG i poziomu APOC-III w 24 tygodniu i na koniec badania Pozostałe punkty końcowe obejmowały zmiany innych parametrów lipidowych oraz wyniki dotyczące bezpieczeństwa w 24 tygodniu i na końcu badania. Charakterystyka populacji pacjentów z włączonych do przeglądu badań: <i>Ballantyne 2024</i> Badanie obejmowało pacjentów wieku od 58,9±9,7 lat do 62,6±10,5 lat. Odsetek mężczyzn wynosił ok 55% w grupie PLO 10 mg/kwartał, PLO 25mg/kwartał, PLO 50 mg/kwartał i PLC. Natomiast grupie PLO 50mg/pół roku wynosił 65%. Średnie BMI wynosiło ok 32±5,98 kg/m² we wszystkich grupach. Odsetek rasy białej wynosił >90% we wszystkich grupach. <i>Gaudent 2023</i> Badanie obejmowało pacjentów wieku od ok 46 do ok 58 (zakres 36-70) lat. Odsetek mężczyzn wynosił: 87,5% w gr PLO 10mg, 75% w gr PLO 25mg, PLO 100 mg i PLC, 50% w gr PLO 50 mg, 55% w gr PLO 50 mg (chylomikronemia). Średnie BMI wynosiło ok 31±4,85 kg/m² we wszystkich grupach. Odsetek rasy białej wynosił 100% w gr PLO 10 mg i PLO 25 mg, 50% w gr PLO 50 mg i PLO 100mg, 75% w gr PLO 50 mg (chylomikronemia), 62,5% w gr PLC. <i>Gaudent 2024</i> Badanie obejmowało pacjentów w wieku od 53 do 56 lat. Odsetek mężczyzn wynosił 85% w gr PLO 10 mg, ok. 78% w gr PLO 25 mg i PLC, 72% w gr PLO 50 mg. Średnie BMI wynosiło ok 32±5 kg/m² we wszystkich grupach. Odsetek rasy białej wynosił 87% w gr PLO 10 mg i PLO 25 mg oraz ok. 93% w gr PLO 50 mg i PLC. <i>Watts 2025</i> Badanie obejmowało pacjentów w wieku od 42,6±10,9 lat do 47,9±14,4 lat. Odsetek mężczyzn wynosił 46% w grupie PLO 25 mg i PLO 50mg oraz 56% w gr PLC. Średnie BMI wynosiło ok 25,4±4,8 kg/m² we wszystkich grupach. Odsetek rasy białej wynosił ok 73-74% we wszystkich grupach.	Analizy podgrup w oparciu o dawkę i schemat leczenia ujawniły spójne wyniki w zakresie IS poprawy poziomu TG, APOC-III, non-HDL-C i HDL-C zarówno po 24 tygodniach jak i na koniec badania. W przypadku ApoB wszystkie trzy dawki wywołały znaczące jej obniżenie po 24 tygodniach; jednak tylko kwartałne schematy 25 mg i 50 mg utrzymały te obniżenia do końca badania. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo, pacjenci otrzymujący plozasiran mieli wyższą częstość występowania wszelkich zdarzeń niepożądanych bólów głowy oraz łagodnego wzrostu poziomu HbA1C. Analiza podgrup ujawniła zależny od dawki wzorec dla niektórych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Wnioski autorów: Mimo, że plozasiran wykazuje duży potencjał jako opcja terapeutyczna w ciężkich stanach dyslipidemicznych, potrzebne są dalsze badania porównujące jego skuteczność i bezpieczeństwo z obecnie dostępnymi terapiami, a co ważniejsze, oceniające jego wpływ na wyniki kliniczne w celu wdrożenia do praktyki klinicznej. Ograniczenia wg autorów: Wg autorów przeglądu jednym z ograniczeń jest zaobserwowanie znacznej heterogeniczności w wielu wynikach, głównie ze względu na zmienność w populacjach badawczych, dawkowaniu i schematach podawania. Mimo, że rozwiązano to poprzez analizę wyników w 24 tyg. oraz przeprowadzenie analizy w podgrupach na podstawie dawki i schematu, potrzebne są dodatkowe badania skoncentrowane na określonych populacjach pacjentów oraz standaryzowanych strategiach dawkowania plozasiranu, aby dalej potwierdzić jego skuteczność w różnych stanach dyslipidemicznych. Kolejnym ograniczeniem jest fakt, że mimo, że wyniki przeglądu sugerują, że plozasiran może pomóc w zmniejszeniu ryzyka ASCVD, nie można było bezpośrednio ocenić wyników klinicznych (takich jak zdarzenia sercowo-naczyniowe) jak to ma miejsce w przypadku ustalonych terapii (statyny, fibraty i kwasy tłuszczowe omega-3), z powodu braku takich danych. Przyszłe badania zaprojektowane w celu pomiaru punktów końcowych klinicznych w populacjach zagrożonych są niezbędne, aby potwierdzić rolę plozasiranu w profilaktyce ASCVD. Ponadto, potrzebne są bezpośrednie/pośrednie porównania między plozasiranem a innymi lekami obniżającymi poziom lipidów, aby dalej potwierdzić rolę plozasiranu w leczeniu dyslipidemii i zarządzaniu ASCVD wśród innych ustalonych terapii w rzeczywistych warunkach klinicznych. Ostatnie ograniczenie wskazane przez autorów przeglądu dotyczy czasu podawania leku oraz stosunkowo krótkiego okresu obserwacji (w niektórych uwzględnionych badaniach mogły prowadzić do niedoszacowania długoterminowego ryzyka związanego z bezpieczeństwem). Przedłużona obserwacja i konsekwentne schematy dawkowania w przyszłych badaniach będą kluczowe dla dokładnego określenia długoterminowego profilu bezpieczeństwa plozasiranu.

Skróty: **ASCVD** – choroba sercowo-naczyniowa spowodowana miażdżycą (ang. atherosclerotic cardiovascular disease); **FCS** – zespół rodzinnej chylomikronemii (Familial Chylomicronemia Syndrome); **IS** – istotny statystycznie; **PLC** – placebo; **PLO** – plozasiran; **sHTG** – ciężka hipertriglicydemia; **TG** - trójglicerydy.

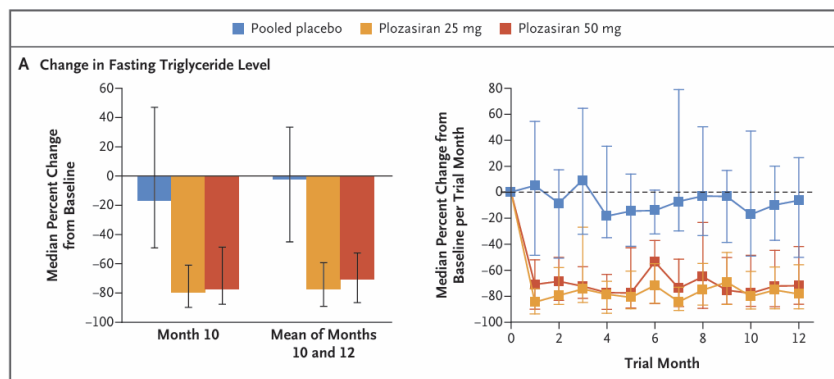
5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki badania PALISADE

- Obniżenie poziomu trójglicerydów na czczo względem wartości wyjściowej po 10 miesiącach (średnia zmiana %) – pierwszorzędkowy punkt końcowy

W 10 miesiącu obserwacji zaobserwowano względne zmniejszenie poziomu trójglicerydów na czczo w porównaniu do wartości wyjściowej u dorosłych pacjentów z FCS oporną na standardową terapię obniżającą poziom lipidów i wynosiło ono -80% w grupie PLO25, -78% w grupie PLO50 oraz -17% w grupie PLC. Brak informacji dotyczącej IS powyższych wyników.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 1. Zmiany poziomu trójglicerydów - badanie PALISADE

- % zmiana poziomu trójglicerydów – średnia w 10 i 12 miesiącu oraz % zmiana poziomu apolipoproteiny C-III po 10 i 12 miesiącach – drugorzędowe punkty końcowe

Po 10 miesiącach zaobserwowano IS spadek trójglicerydów zarówno w grupie PLO25 (różnica -59 p.p., $p < 0,001$) jak i PLO50 (różnica -53 p.p., $p < 0,001$) względem placebo w badanej populacji. IS wyniki ($p < 0,001$) zaobserwowano również dla średniej w 10 i 12 miesiącu obserwacji, gdzie poziom trójglicerydów spadł o 60 p.p. w gr. PLO25 vs. PLC oraz o 51 p.p. w gr. PLO50 vs. PLC.

W przypadku poziomu apolipoproteiny C-III również odnotowano IS wyniki ($p < 0,001$) na korzyść PLO niezależnie od stosowanej dawki, tj. w gr. PLO25 vs. PLC zaobserwowano zmianę o -91 p.p. po 10 miesiącach oraz o -87 p.p. po 12 miesiącach obserwacji, a w gr. PLO50 vs. PLC odnotowano zmianę o -93 p.p. po 10 miesiącach o -88 p.p. po 12 miesiącach obserwacji.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Poziom trójglicerydów i apolipoproteiny C-III* - wyniki badania PALISADE

Parametr	Grupa PLC (n=5)	Grupa PLO25 (n=26)	Różnica PLO25 vs PLC (95%CI)^	Grupa PLO50 (n=24)	Różnica PLO50 vs PLC (95%CI)^
	Mediana (IQR)		Punkty procentowe (p.p.)	Mediana (IQR)	Punkty procentowe (p.p.)
Trójglicerydy (TG)					
Wartości wyjściowe (mg/dl)	2053 (1435; 2755)	2008 (1204; 3361)	-	1902 (1434; 2948)	-
% zmiana względem wartości wyjściowej po 10 miesiącach	-17 (-49; 47)	-80 (-90; -61)	-59 (-90; -28)	-78 (-88; -49)	-53 (-83; -22)
% zmiana względem wartości wyjściowej – średnia w miesiącach 10 i 12.	-3 (-45; 33)	-78 (-89; -59)	-60 (-92; -28)	-71 (-87; -53)	-51 (-84; -18)
Apolipoproteina C-III					
Wartości wyjściowe (mg/dl)	39 (29; 50)	39 (27; 44)	-	30 (18; 37)	-
% zmiana względem wartości wyjściowej po 10 miesiącach	-1 (-17; 27)	-93 (-98; -88)	-91 (-108; -73)	-96 (-98; -90)	-93 (-109; -77)
% zmiana względem wartości wyjściowej po 12 miesiącach	8 (-34; 31)	-89 (-94; -80)	-87 (-113; -61)	-88 (-93; -79)	-88 (-112; -63)

Skróty: **PLC** – placebo; **PLO** – plozasiran; **TG** – trójglicerydy.

*Do oszacowania różnic między grupami przy obliczaniu nieliniowych właściwości median zastosowano metodę Hodgesa-Lehmana, dlatego różnice nie sumują się matematycznie

[^]p<0,001 dla wszystkich wymienionych różnic między grupami. Istotność statystyczną określono za pomocą testów nieparametrycznych użytych do analizy median. Wartości p obliczono za pomocą testu sumy rang Wilcoxona.

➤ **Częstość dodatnio ocenionego zapalenia trzustki – drugorzędowy punkt końcowy**

Spośród 38 podejrzanych przypadków ostrego zapalenia trzustki, które skierowano do oceny, 9 epizodów u 7 pacjentów zostało ocenionych pozytywnie. Łącznie wystąpiły 2 nowe przypadki u 2 z 50 pacjentów (4%) przyjmujących PLO oraz 7 nowych przypadków u 5 z 25 pacjentów (20%) przyjmujących PLC - pacjenci stosujący plozasiran osiągnęli 83% redukcję ryzyka rozwoju ostrego zapalenia trzustki w porównaniu do placebo (OR= 0,17; 95% CI: 0,03; 0,94; p = 0,03). Spośród 7 pacjentów z nowymi przypadkami zapalenia trzustki, 3 zgłoszono u pacjentów z genetycznie zdefiniowanym FCS.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.

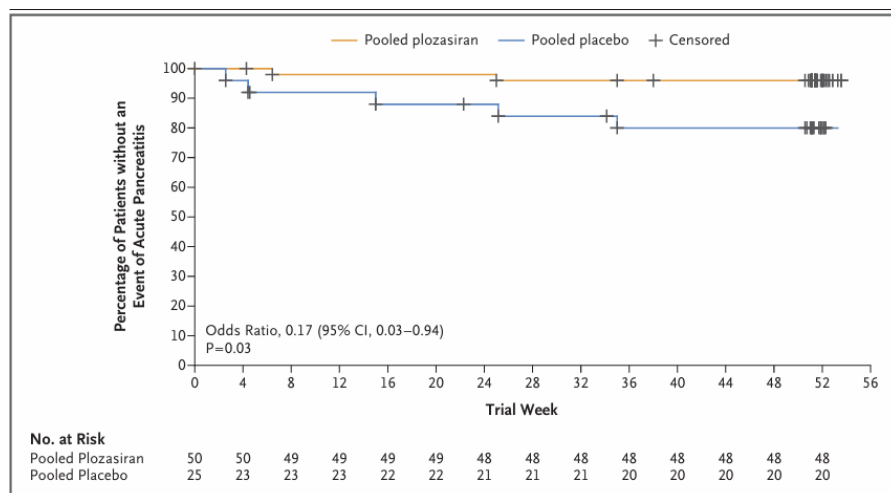


Figure 2. Acute Pancreatitis.

Shown is a Kaplan–Meier plot of the time until the first positively adjudicated events of acute pancreatitis in the full analysis population of 75 patients with persistent chylomicronemia.

Rysunek 2. Ostre zapalenie trzustki - wyniki badania PALISADE.

➤ **Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe (poziom: non-HDL, HDL-C, LDL-C, apolipoproteiny B)**

Poziomy cholesterolu LDL-C były niskie we wszystkich grupach na początku badania, tj. w grupie PLC 28,4 mg/dL, w grupie PLO25 23,8 mg/dL oraz w grupie PLO50 25,8 mg/dL i wzrosły w 10 i 12 miesiącu obserwacji, ale nie osiągnęły poziomu docelowego wynoszącego 55 mg/dL.

Poziom apolipoproteiny B pozostawał w granicach normy we wszystkich trzech grupach w każdym ocenianym punkcie czasowym.

Poziom cholesterolu non-HDL był wysoki na początku badania (ok 270 mg/dL we wszystkich grupach) i spadł do ok 150 mg/dL w 10 i 12 miesiącu w grupach stosujących plozasiran.

Poziom cholesterolu HDL-C był niski na początku badania (ok. 18 mg/dL w grupie PLC i PLO25 oraz ok 14,6 mg/dL w grupie PLO50) i wzrósł do ok 29 mg/dL w grupie PLO25 i do ok 25 mg/dL w grupie PLO50 w 10 i 12 miesiącu obserwacji.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.

Table S6. Absolute Value From Baseline in Fasting LDL-C (UC), ApoB, non-HDL, and HDL at Month 10 and Month 12

Mean (SD)	Pooled Placebo (N=25)	Plozasiran	
		25 mg (N=26)	50 mg (N=24)
LDL-C (UC), mg/dL			
Baseline	28.4 (3.8)	23.8 (2.7)	25.8 (4.0)
Month 10	30.3 (23.3)	48.8 (32.6)	51.9 (42.1)
Month 12	35.7 (45.1)	49.0 (33.2)	47.2 (36.6)
ApoB, mg/dL			
Baseline	78.9 (30.8)	72.5 (29.8)	69.7(28.2)
Month 10	85.3 (35.2)	83.1 (37.7)	72.6 (25.8)
Month 12	85.5 (38.4)	90.6 (58.0)	69.9 (23.3)
Non-HDL-C, mg/dL			
Baseline	267.6 (150.2)	278.7 (135.3)	271.7 (146.3)
Month 10	270.0 (157.5)	144.4 (89.0)	150.5 (87.2)
Month 12	272.3 (146.9)	150.6 (92.2)	169.4 (90.4)
HDL-C, mg/dL			
Baseline	18.0 (9.0)	18.1 (6.4)	14.6 (5.5)
Month 10	16.4 (5.6)	29.0 (15.4)	26.0 (11.1)
Month 12	19.2 (13.0)	29.1 (16.5)	25.0 (10.6)

The P-values for these parameters have not been provided due to this data not being alpha controlled secondary or exploratory endpoints; thus imputation not done. ApoB=apolipoprotein B; CI=confidence interval; HDL-C=high density lipoprotein cholesterol; LDL-C=low density lipoprotein cholesterol; SD=standard deviation; UC=Ultracentrifugation; VLDL-C=very low-density lipoprotein cholesterol.

Rysunek 3. Poziomy LDL-C, ApoB, non-HDL i HDL-C - badanie PALISADE.

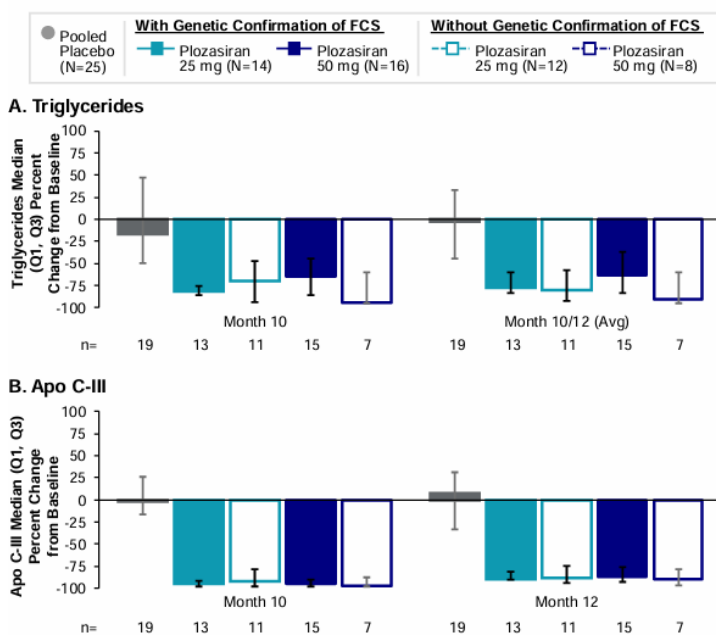
➤ Analiza w podgrupach wg cech genetycznych lub płci

Z uwagi na fakt, że pacjenci z genetycznie zdefiniowanym FCS mogą reagować na plozasiran inaczej niż pacjenci bez tej wady genetycznej, przeprowadzono analizę podgrup, w której zaobserwowano, że pacjenci w badaniu mieli podobną odpowiedź na plozasiran niezależnie od potwierdzonych cech genetycznych.

Ponadto, wyniki analizy podgrup poziomów trójglicerydów według płci wykazały podobne wyniki u kobiet i mężczyzn.

Szczegóły przedstawiają rysunki poniżej.

Figure S7. Median Percent Change in A) Plasma Fasting Triglyceride Levels and B) Plasma Fasting Apo C-III Levels at Month 10, and Month 12 or Months 10/12 (averaged) by FCS Confirmation



Apo C-III=apolipoprotein C-III; FCS=familial chylomicronemia syndrome; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile.

Rysunek 4. Wpływ plozasiranu na poziom trójglicerydów i ApoC-III u pacjentów z i bez potwierdzonego genetycznie FCS – badanie PALISADE.

Table S7. Triglyceride Values Based on Sex

Mean (SD)	Pooled Placebo (N=25)	Plozasiran	
		25 mg (N=26)	50 mg (N=24)
Female, n (%)	11 (44)	14 (54)	13 (54)
Triglycerides, mg/dL			
Mean (SD) at baseline	2621.4 (1314.2)	2009.1 (1140.5)	3125.0 (1779.5)
% Change at Month 10	-9.4 (59.9)	-66.6 (19.2)	-69.3 (24.8)
% Change at Month 10/12 (averaged)	-6.6 (62.6)	-64.7 (13.7)	-61.2 (44.6)
Male, n (%)	14 (56)	12 (46)	11 (46)
Triglycerides, mg/dL			
Mean (SD) at baseline	1997.3 (944.5)	2746.7 (1561.2)	1742.8 (631.0)
% Change at Month 10	-8.3 (46.2)	-82.3 (18.9)	-63.2 (32.3)
% Change at Month 10/12 (averaged)	-7.0 (46.2)	-82.7 (18.3)	-60.5 (35.0)

The P-values for these parameters have not been provided due to this data not being alpha controlled secondary or exploratory endpoints, thus imputation not done. SD=standard deviation.

Rysunek 5. Poziom trójglicerydów wg płci - badanie PALISADE.

➤ Bezpieczeństwo

Z treści publikacji Watts 2025 wynika, że nie odnotowano zgonów ani zdarzeń niepożądanych związanych z nadwrażliwością na plozasiran lub anafilaksją.

Przedwczesne przerwanie stosowania plozasiranu lub placebo wystąpiło u 3 pacjentów w grupie PLO25, u 2 pacjentów w grupie PLO50 oraz u 6 pacjentów w grupie PLC. Ponadto, spośród tych 6 pacjentów w grupie PLC, 3 pacjentów przerwało stosowanie placebo z powodu ostrego zapalenia trzustki i zostało włączonych do otwartej fazy przedłużonej badania.

Ciężkie i poważne AE były częstsze w grupie placebo względem grup stosujących plozasiran. Brak informacji dotyczącej IS.

Zdarzenia niepożądane wśród pacjentów w obu grupach stosujących plozasiran były podobne do tych w grupie placebo, z wyjątkiem częstości występowania choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19), która została zdiagnozowana u 5 pacjentów w grupie PLO25 i u 7 pacjentów w grupie PLO50, w porównaniu z brakiem przypadków w grupie placebo.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach stosujących plozasiran był ból brzucha, COVID-19, nieżyt nosogardła, ból głowy, nudności, infekcje górnych dróg oddechowych oraz biegunka.

Zwiększony poziom hemoglobiny glikowanej wystąpił u 3 pacjentów w każdej grupie plozasiranu i u żadnego pacjenta w grupie placebo. Po 12 miesiącach średni poziom hemoglobiny glikowanej pozostał podobny do poziomu wyjściowego w obu grupach plozasiranu i w grupie placebo.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Zdarzenia niepożądane* - badanie PALISADE.

Zdarzenia niepożądane (AE)	Grupa PLO25 (n=26)	Grupa PLO50 (n=24)	Grupa PLC (n=25)
Liczba AE ogółem	23	20	20
Najczęstsze AE - liczba (%)			
Ból brzucha	7 (27)	6 (25)	5 (20)
Covid-19	5 (19)	7 (29)	0
Nieżyt nosogardła	5 (19)	2 (8)	3 (12)
Ból głowy	3 (12)	5 (21)	2 (8)
Mdłości	4 (15)	3 (12)	2 (8)
Ból pleców	3 (12)	2 (8)	2 (8)
Infekcja górnych dróg oddechowych	3 (12)	2 (8)	2 (8)

Biegunka	1 (4)	4 (17)	2 (8)
Ciężkie (ang. severe) AE – liczba (%)	3 (12)	3 (12)	5 (20)
Poważne (ang. serious) AE – liczba (%)	5 (19)	2 (8)	7 (28)
Przedwczesne przerwanie leczenia – liczba (%)	3 (12)	2 (8)	6 (24)
Wartości laboratoryjne			
Hemoglobina glikowana (%)			
Wartości wyjściowe	5,7±0,9	5,6±1,2	6,1±1,3
W 12 miesięcy	6,0±1,0	5,8±1,6	6,2±1,2
Liczba płytek krwi [^]			
Wartości wyjściowe	204,4±70,4	192,9±50,7	217,9±80,5
Zmiana względem wartości wyjściowej w 10 miesięcy	28,7±61,2	-4,4±48,2	25,9±38,2
Zmiana względem wartości wyjściowej w 12 miesięcy	-4,3±40,8	-8,7±50,8	8,6±47,5

Skróty: **AE** – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); **PLC** – placebo; **PLO** – plozasiran.

*Wartości plus–minus są średnimi ±SD. W grupach badawczych nie odnotowano zgonów w okresie leczenia. Covid-19 oznacza chorobę wywołaną przez koronawirusa w 2019 roku.

[^]Liczba płytek krwi jest podawana jako 1/1000 rzeczywistej wartości na mikrolitr.

➤ *Otwarta faza przedłużona badania (OLE) – wyniki po roku*

Do przedłużonej fazy badania zakwalifikowało się 65 pacjentów spośród 75 pacjentów włączonych do badania PALISADE.

Mediana wyjściowego poziomu trójglicerydów wynosiła ok 24 mmol/L (2103 mg/dL).

Mediana obniżenia trójglicerydów w 24 miesiącu wynosiła -76%, osiągając średni poziom 5 mmol/L (444 mg/dL), z podobnymi poziomami zarówno u osób, które rozpoczęły leczenie PLO w okresie podwójnie zaślepionym, jak i u tych, którzy przeszli z placebo. Te redukcje związane były z obniżeniem średniego poziomu ApoC-III o -89%.

Średni poziom LDL-C wzrósł zgodnie z okresem podwójnie zaślepionym, ale pozostał poniżej 1,4 mmol/L (55mg/dL).

Średni poziom HDL-C również wzrósł o 66% do 1,5 mmol/L (27 mg/dL).

Redukcje o -37% odnotowano w przypadku non-HDL-C do średniego poziomu 3,9 mmol/L (152 mg/dL).

Redukcje o -56% odnotowano w przypadku VLDL-C do średniego poziomu 2,5 mmol/L (98 mg/dL).

Poziomy ApoB (71 mg/dL) były na początku badania poniżej wartości progowych i pozostały niskie w 24 miesiącu (81 mg/dL). 42% pacjentów osiągnęło TG <500 mg/dL, 66% osiągnęło <880 mg/dL w okresie OLE.

Ponadto, z treści publikacji Watts 2025 wynika, że plozasiran wykazał korzystny profil bezpieczeństwa pod względem rocznych wskaźników zdarzeń zgodnych z badaniem PALISADE i innymi dotychczasowymi badaniami. Przedwczesne przerwanie leczenia pozostawały na niskim poziomie i nie zwiększały się w okresie OLE. Wskaźniki zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) były porównywalne z tymi zgłaszanymi w badaniu PALISADE; najczęściej zgłaszano ból brzucha, COVID-19, nieżyt nosa i gardła, ból głowy oraz nudności. Średni poziom HbA1C pozostawał stabilny u osób leczonych plozasiranem przez cały okres OLE. Plozasiran wykazał korzystny profil korzyści do ryzyka w OLE, zgodny z innymi dotychczasowymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa. Głębokie i trwałe obniżenie krążących poziomów ApoC3 i TG zaobserwowane w zaślepionej fazie badania utrzymywało się przez pierwsze 12 miesięcy OLE.

➤ *Wyniki z abstraktu Watts 2025*

Punkty końcowe dotyczące jakości życia były punktami eksploracyjnymi uwzględnionymi w badaniu PALISADE. Mierzono je przy użyciu formularzy: EORTC-QLQ-C30, PAN-26 i EQ-5D-5L.

Z treści abstraktu wynika, że stosowanie plozasiranu IS obniżyło średni poziom TG z >2000 do 544 mg/dL po 12 miesiącach obserwacji (p<0,001), niezależnie od potwierdzonego genotypu FCS.

Pacjenci z grupy placebo spędzili w szpitalu 47 dni w porównaniu do 10 dni przy stosowaniu plozasiranu. Ponadto, z treści publikacji Loomba 2026 wynika, że oprócz 7 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zapalenia trzustki, hospitalizowano również 5 pacjentów z powodu bólów brzucha łącznie przez 38 dni w grupie placebo i 10 dni w grupach leczonych plozasiranem.

Bezwzględne zmiany w różnych wynikach domen kwestionariuszy oceny jakości życia wybranych wyników raportowanych przez pacjentów korelowały z poprawą jakości życia. Większość domen objawów poprawiła się w ocenach jakości życia (QoL), niektóre z klinicznie istotnymi wynikami > -10 punktów, takie jak:

- o znacząca poprawa utraty apetytu: $-15,9$, ($p < 0,05$),
- o bezsenność: $-16,8$, ($p < 0,05$, oba).

Wyniki domen funkcjonalnych również poprawiły się, niektóre z klinicznie istotnymi wynikami $> +10$ punktów, takie jak:

- o poprawa funkcji pełnienia roli społecznej, $+14,8$, ($p < 0,05$),
- o funkcji emocjonalnej, $+11,8$, ($p < 0,05$),
- o satysfakcji z opieki zdrowotnej, $+14,7$ (brak informacji o wartości p).

Ponadto, w grupie pacjentów stosujących plozasiran w porównaniu do placebo wykazano kliniczną istotnie poprawę w zakresie utraty apetytu, bezsenności, funkcjonowania poznawczego, funkcjonowania emocjonalnego oraz funkcjonowania w rolach społecznych (nominalne wartości $p < 0,05$).

➤ *Wnioski i ograniczenia badania PALISADE*

Autorzy badania wskazali, że plozasiran wyraźnie obniżał poziom trójglicerydów i apolipoproteiny C-III oraz zmniejszał częstość występowania ostrego zapalenia trzustki u pacjentów z utrzymującą się chylomikronemią, w tym u osób z genetycznie potwierdzoną FCS. Wyniki dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego oraz wszystkich kluczowych punktów końcowych drugorzędowych wykazały istotne poprawy u pacjentów, którzy otrzymywali kwartalne dawki 25 mg lub 50 mg plozasiranu w porównaniu z grupą placebo. Te wyniki są zgodne z raportami dotyczącymi efektów plozasiranu u pacjentów z ciężką hipertrójglicerydemią i mieszanymi zaburzeniami lipidowymi. Wyniki te są również zgodne z utrzymującym się obniżeniem poziomu trójglicerydów wynikającym ze zmniejszenia poziomu apolipoproteiny C-III oraz aktywacji zarówno zależnych od lipazy lipoproteinowej, jak i niezależnych od lipazy lipoproteinowej szlaków.

Ponadto, autorzy badania zauważyli, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było podobne we wszystkich trzech grupach badania. Ciężkie i poważne działania niepożądane oraz przerwanie przypisanego schematu leczenia w okresie leczenia w fazie zaślepionej występowały rzadziej w przypadku plozasiranu niż w przypadku placebo, co było zgodne z wysoką częstością ostrego zapalenia trzustki w grupie placebo. Małopłytkowość była kluczowym problemem, który uniemożliwił zatwierdzenie innego leku obniżającego poziom triglicerydów, antysensownego oligonukleotydu wolanesorsenu; nie zaobserwowano różnic w liczbie płytek krwi ani w częstości występowania małopłytkowości między grupami plozasiranu a placebo.

Leczenie plozasiranem było związane z niewielkimi, przejściowymi wzrostami poziomu ALT i AST, które nie wymagały przerwania dawkowania.

Hiperglikemia wystąpiła u niektórych pacjentów w grupach plozasiranu, którzy mieli cukrzycę lub stan przedcukrzycowy, co także zostało zgłoszone w poprzednich badaniach plozasiranu. Zdaniem autorów badania mechanizm tego zjawiska nie jest jasny, ale może być związany ze zwiększoną hydrolizą lipoprotein bogatych w triglicerydy, z większym dostarczeniem substratów lipidowych do wątroby, co zwiększa glukoneogenezę wątrobową.

Dodatkowo, wg autorów badania ryzyko ostrego zapalenia trzustki jest bezpośrednio i przyczynowo związane z poziomem triglicerydów w chylomikronach, szczególnie gdy poziom te są stale podwyższone powyżej 880 mg na decylitr. Skuteczne i trwałe leczenie jest niezbędne, ponieważ zapalenie trzustki wywołane przez TG ma gorsze rokowanie niż zapalenie trzustki z innych przyczyn. Poza dietą i zmianą stylu życia, obecne wytyczne zalecają dążenie do poziomu triglicerydów poniżej 500 mg na decylitr przy zastosowaniu farmakoterapii obejmującej statyny, kwasy tłuszczowe omega-3, fibraty oraz niacynę. Jednak takie leki słabo hamują apolipoproteinę C-III i żaden z nich nie wykazał zmniejszenia ryzyka ostrego zapalenia trzustki w badaniach klinicznych. Co więcej ten czynnik może być najbardziej istotny u pacjentów z ekstremalną hiperlipidemią triglicerydową z FCS i innymi formami przewlekłej chylomikronemii, którzy mają nawracające bóle brzucha, niedobory zewnątrz- i wewnątrzwydzielnicze trzustki oraz niską jakość życia pomimo odpowiedniego standardowego leczenia i intensywnego doradztwa dietetycznego.

Autorzy badania PALISADE wskazali również na ograniczenia tego badania. Po pierwsze próba badawcza była stosunkowo mała, a faza zaślepienia ograniczała się do 1 roku obserwacji. Jednakże FCS i objawowa przewlekła chylomikronemia są rzadkimi schorzeniami, a bezpieczeństwo i skuteczność plozasiranu są obecnie oceniane w otwartej rozszerzonej fazie badania (OLE).

Ponadto, w badaniu PALISADE nie wymagano potwierdzenia genetycznego FCS przed randomizacją, a pacjentów włączano na podstawie ustaleń, że pacjenci spełniający kryteria objawowej przewlekłej chylomikronemii z nawracającym zapaleniem trzustki mają również powikłania związane ze znaczną chorobowością i śmiertelnością. Co więcej zdaniem autorów badania wraz z pojawieniem się skuteczniejszych terapii dla skrajnej hiperlipidemii triglicerydowej lub chylomikronemii oraz dalszej charakterystyki genetycznej konieczna będzie zrewidowana, powszechnie akceptowana definicja diagnostyczna i nazewnictwo. Takie działania pozwolą lepiej uchwycić spektrum ryzyka klinicznego i prowadzić do bardziej skutecznego stosowania leków.

Kolejnym ograniczeniem wskazanym przez autorów badania jest fakt, że do badania włączani byli głównie pacjenci rasy białej, dlatego wskazane są dalsze badania obejmujące pacjentów innych ras.

Nie ustalono również wpływu plozasiranu na lipidemię poposiłkową, która może stanowić potencjalnie główny czynnik ryzyka zapalenia trzustki, ani czy ta terapia mogłaby mieć wpływ na jakość życia pacjentów z FCS, którzy często borykają się z uciążliwymi ograniczeniami dietetycznymi i stylu życia. Autorzy badania wskazali również, że nie można wykluczyć możliwości, że nieprzestrzeganie diety i aktywności fizycznej mogłoby przyczynić się do większych wahań poziomów TG oraz poszerzenia przedziałów ufności efektów plozasiranu.

5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ulotki FDA⁶

Zdarzenia niepożądane:

Do zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych Redemplo oraz $>5\%$ pacjentów w grupie placebo należą: hiperglikemia, ból głowy, nudności i reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

Zastosowanie w specyficznych populacjach:

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania Redemplo u kobiet w ciąży, aby stwierdzić ryzyko poważnych wad wrodzonych, poronień lub niekorzystnych wyników dla matki lub płodu. Pacjentki z FCS są narażone na zapalenie trzustki w ciąży z powodu wad metabolizmu lipidów oraz podwyższonego poziomu trójglicerydów. Ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronień w populacji wskazanej jest nieznane. W populacji ogólnej USA szacowane ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronień w klinicznie uznanych ciążach wynosi odpowiednio 2 do 4% i 15 do 20%.

Laktacja

Brak informacji dotyczących obecności plozasiranu w mleku ludzkim lub zwierzęcym, jego wpływu na karmione piersią niemowlę ani wpływu na produkcję mleka. Produkty oparte na oligonukleotydach zazwyczaj mają słabą biodostępność po podaniu doustnym. W związku z tym uważa się, że jeśli plozasiran jest obecny w mleku matki, jest mało prawdopodobne, aby prowadził do klinicznie istotnych poziomów u karmionych piersią niemowląt. Korzyści rozwojowe i zdrowotne karmienia piersią należy rozważyć razem z kliniczną potrzebą matki w zakresie stosowania REDEMPLO oraz ewentualnymi niekorzystnymi skutkami dla karmionego piersią niemowlęcia wynikającymi ze stosowania REDEMPLO lub z podstawowej choroby matki.

Dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność REDEMPLO u pacjentów pediatrycznych z FCS nie zostały jeszcze ustalone.

Osoby w podeszłym wieku

Spośród 75 pacjentów z FCS w badaniu z randomizacją, 9 (12%) miało 65 lat lub więcej, w tym 2 (3%) osoby w wieku 75 lat lub więcej. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie ani skuteczności REDEMPLO między pacjentami w wieku 65 lat a starszymi i młodszymi dorosłymi.

Uszkodzenie nerek

⁶ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219947s000lbl.pdf (data dostępu: 15.04.2026 r)

Zalecana dawka REDEMPLO u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem nerek (eGFR ≥ 30 do < 90 mL/min) jest taka sama jak u osób z prawidłową funkcją nerek. Wpływ ciężkiego uszkodzenia nerek lub schyłkowej niewydolności nerek nie jest znany.

Uszkodzenie wątroby

Zalecana dawka REDEMPLO u pacjentów z łagodnym zaburzeniem wątroby [całkowita bilirubina ≤ 1 razy górna granica normy (ULN) i AST > 1 razy ULN, czyli całkowita bilirubina $> 1,0$ do $1,5$ razy ULN i dowolna AST] jest taka sama jak u osób z prawidłową funkcją wątroby. Wpływ umiarkowanego lub ciężkiego uszkodzenia wątroby nie jest znany.

5.5. Podsumowanie

Do niniejszego opracowania włączono:

- 1 pierwotne badanie RCT PALISADE (NCT05089084) porównujące plozasiran z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z FCS oporną na standardową terapię obniżającą poziom lipidów. Badanie PALISADE jest podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniem klinicznym 3 fazy, kontrolowanym placebo;
- 1 przegląd systematyczny (Sydhum 2025) z metaanalizą, porównujący plozasiran z placebo u pacjentów z zaburzeniami dyslipidemicznymi.

Wyniki badania PALISADE wykazały istotny spadek poziomu:

- trójglicerydów na czczo względem wartości wyjściowej po 10 miesiącach: -80% w grupie PLO25, -78% w grupie PLO50 oraz -17% w grupie PLC. Brak informacji dotyczącej IS.;
- trójglicerydów - średnia w 10 i 12 miesiącu: o 60 p.p. w gr. PLO25 vs. PLC oraz o 51 p.p. w gr. PLO50 vs. PLC ($p < 0,001$ dla wszystkich wyników).;
- apolipoproteiny C-III – po 10 i 12 miesiącach: w gr. PLO25 vs. PLC zmiana o -91 p.p. po 10 miesiącach oraz o -87 p.p. po 12 miesiącach, a w gr. PLO50 vs. PLC zmiana o -93 p.p. po 10 miesiącach i o -88 p.p. po 12 miesiącach ($p < 0,001$ dla wszystkich wyników)

u pacjentów, którzy otrzymywali kwartalne dawki 25 mg lub 50 mg plozasiranu w porównaniu z grupą placebo.

W przypadku ostrego zapalenia trzustki zaobserwowano, że pacjenci stosujący plozasiran osiągnęli IS 83% redukcję ryzyka rozwoju ostrego zapalenia trzustki w porównaniu do placebo ($p < 0,03$).

Nie odnotowano zgonów ani zdarzeń niepożądanych związanych z nadwrażliwością na plozasiran lub anafilaksją.

Przedwczesne przerwanie stosowania plozasiranu lub placebo wystąpiło u 3 pacjentów w grupie PLO25, u 2 pacjentów w grupie PLO50 oraz u 6 pacjentów w grupie PLC. Ponadto, spośród tych 6 pacjentów w grupie PLC, 3 pacjentów przerwało stosowanie placebo z powodu ostrego zapalenia trzustki i zostało włączonych do otwartej fazy przedłużonej badania.

Ciężkie i poważne AE były częstsze w grupie placebo względem grup stosujących plozasiran. Brak informacji dotyczącej IS.

Zdarzenia niepożądane wśród pacjentów w obu grupach stosujących plozasiran były podobne do tych w grupie placebo, z wyjątkiem częstości występowania choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19), która została zdiagnozowana u 5 pacjentów w grupie PLO25 i u 7 pacjentów w grupie PLO50, w porównaniu z brakiem przypadków w grupie placebo.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach stosujących plozasiran był ból brzucha, COVID-19, nieżyt nosogardła, ból głowy, nudności, infekcje górnych dróg oddechowych oraz biegunka.

Zwiększony poziom hemoglobiny glikowanej wystąpił u 3 pacjentów w każdej grupie plozasiranu i u żadnego pacjenta w grupie placebo. Po 12 miesiącach średni poziom hemoglobiny glikowanej pozostał podobny do poziomu wyjściowego w obu grupach plozasiranu i w grupie placebo. Zaobserwowana hiperglikemia wystąpiła u pacjentów w grupach plozasiranu, którzy mieli cukrzycę lub stan przedcukrzycowy.

Dodatkowo, nie zaobserwowano różnic w liczbie płytek krwi ani w częstości występowania małopłytkowości między grupami plozasiranu a placebo.

Leczenie plozasiranem było związane z niewielkimi, przejściowymi wzrostami poziomu ALT i AST, które nie wymagały przerwania dawkowania.

Ponadto, pacjenci, u których potwierdzono ostre zapalenie trzustki spędzili w szpitalu 47 dni z grupy placebo w porównaniu do 10 dni w grupach plozasiranu. Dodatkowo, z treści publikacji Loomba 2026 wynika, że oprócz 7 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zapalenia trzustki, hospitalizowano również 5 pacjentów z powodu bólów brzucha łącznie przez 38 dni w grupie placebo i 10 dni w grupach leczonych plozasiranem.

Wyniki włączonego przeglądu systematycznego Sydhom 2025 (metaanaliza 4 badań RCT) wskazują, że w gr. PLO **zaobserwowano IS zmniejszenie** poziomu:

- trójglicerydów: PLO vs. PLC po 24 tyg.: MD= - 53,2 [95%CI: -57,17; -49,26], $p<0,00001$, PLO vs. PLC na koniec badania: MD= -53,00, [95%CI: -60,51; -45,50], $p<0,00001$;
- APOC-III: PLO vs PLC po 24 tyg.: MD= -72,21 [95%CI: -79,58; -64,83], $p<0,00001$, PLO vs PLC na koniec badania: MD= -65,42 [95%CI: -76,04; -54,81], $p<0,00001$;
- cholesterolu non-HDL o wysokiej gęstości (non-HDL-C): PLO vs PLC po 24 tyg.: MD= -21,35 [95%CI: -25,14; -17,55], $p<0,00001$, PLO vs PLC na koniec badania: MD= -21,56 [95%CI: -26,69; -16,42], $p<0,00001$,
- apolipoproteiny B (ApoB): PLO vs PLC po 24 tyg.: MD= -11,61 [95%CI: -15,15; -8,07], $p<0,00001$, PLO vs PLC na koniec badania: MD= -9,89 [95%CI: -13,19; -6,59], $p<0,00001$

oraz **IS wzrost** poziomu:

- cholesterolu HDL-C o wysokiej gęstości (HDL-C): PLO vs PLC po 24 tyg.: MD= 43,99 [95%CI: 37,51; 50,47], $p<0,00001$, PLO vs PLC na koniec badania: MD= 36,73 [95%CI: 27,79; 45,67], $p<0,00001$,

zarówno po 24 tygodniach, jak i na zakończenie badania.

Nie wykazano IS różnicy w poziomach LDL-C w gr. PLO vs. PLC zarówno po 24 tyg. jak i na koniec badania.

Analizy podgrup w oparciu o dawkę i schemat leczenia ujawniły spójne wyniki w zakresie IS poprawy poziomu TG, APOC-III, non-HDL-C i HDL-C zarówno po 24 tygodniach jak i na koniec badania.

W przypadku ApoB wszystkie trzy dawki wywołały jej znaczące obniżenie po 24 tygodniach; jednak tylko kwartalne schematy 25 mg i 50 mg utrzymały te obniżenia do końca badania.

Jeśli chodzi o bezpieczeństwo, pacjenci otrzymujący plozasiran mieli wyższą częstość występowania wszelkich zdarzeń niepożądanych, bólów głowy oraz łagodnego wzrostu poziomu HbA1C. Analiza podgrup ujawniła zależny od dawki wzorzec dla niektórych wyników dotyczących bezpieczeństwa.

Głównymi ograniczeniami niniejszej analizy jest mała populacja pacjentów włączonych do badania PALISADE oraz krótki okres obserwacji (faza zaślepienia 12 miesięcy, faza przedłużona badania 2 lata, ale dostępne wyniki dla 1 roku obserwacji fazy przedłużonej). Należy też zauważyć, że Redemplo posiada rejestrację jako uzupełnienie diety w celu zmniejszenia poziomu trójglicerydów u dorosłych pacjentów z zespołem rodzinnej chylomikronemii, natomiast do badania PALISADE włączano pacjentów z FCS oporną na standardową terapię obniżającą poziom lipidów i udokumentowaną historią poziomu trójglicerydów na czczo powyżej 1000 mg/dL przynajmniej w trzech przypadkach. Ponadto, we włączonym przeglądzie systematycznym Sydhom 2025 zaobserwowano znaczną heterogeniczność w wielu wynikach, głównie ze względu na zmienność w populacjach badawczych, dawkowaniu i schematach podawania.

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Z otrzymanego zlecenia wynika, że dotychczas do MZ wpłynął 1 wniosek dotyczący ocenianej technologii medycznej i nie został jeszcze rozstrzygnięty. Wobec powyższego w celu oszacowania kosztów plozasiranu przyjęto poniższe założenia:

- dawkowanie zgodne z ChPL Redemplo: „25 mg, podskórnie, raz na 3 miesiące”;
- opakowanie leku Redemplo zawiera jedną ampulko-strzykawkę we wstrzykiwaczu zawierającą 25 mg/0,5 ml substancji czynnej;
- cenę leku z portalu drugs.com (14 659,90 USD za opakowanie)⁷;
- koszty terapii obliczone wyłącznie na podstawie ceny leku, bez uwzględnienia kosztów dodatkowych;
- do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolar amerykański na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z dnia 01.04.2026 r.

W tabeli poniżej przedstawiono cenę za opakowanie leku Redemplo.

Tabela 10. Cena za opakowanie leku Redemplo w przeliczeniu na PLN

Założenie		Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]		3,6833	Tabela nr 063/C/NBP/2026 z dnia 2026-03-31 obowiązująca od dnia 2026-04-01 ⁸
Cena Redemplo za opakowanie	[USD]	14 659,90	Drugs.com
	[PLN]	53 966,81	Obliczenia własne Agencji

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Na podstawie powyższych założeń oszacowano roczne koszty ocenianej interwencji w przeliczeniu na 1 pacjenta, w wysokości 215 867,24 zł. Należy jednak podkreślić, że powyższe oszacowanie nie uwzględnia podatku VAT (8%) ani marży hurtowej (10%). Wobec powyższego rzeczywiste koszty będą wyższe o ok 20%. Nie jest także znany czas leczenia lekiem Redemplo.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Oszacowanie rocznych kosztów plozasiranu w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Substancja czynna	Liczba opakowań w miesiącu	Liczba opakowań w roku	Cena za 1 opakowanie [PLN]	Koszt roczny [PLN]
1	2	3	4	5=3x4
plozasiran	1	4	53 966,81	215 867,24

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Liczebność populacji

Zgodnie z opinią ankietowanego eksperta wielkość populacji w Polsce z zespołem rodzinnej chylomikronemii (FCS) może wynosić od 200 do 400 osób. Niemniej ekspert wskazał, że „trudno oszacować wielkość tej populacji. Ja w swoim ośrodku mam 2 potencjalne osoby, które mogłyby skorzystać z tej formy leczenia. Chcę zaznaczyć, że Redemplo u tych osób to ostateczność. Szacuję, że takich osób może być w całym kraju mniej niż 500, raczej bliżej 200. Niestety nie mamy dokładnych danych.”

⁷ <https://www.drugs.com/price-guide/redemplo> (data dostępu: 01.04.2026 r.)

⁸ <https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-063-c-nbp-2026-z-dnia-2026-03-31-obowiazujaca-od-dnia-2026-04-01/> (data dostępu: 01.04.2026 r.)

Z danych pozyskanych z NFZ wynika, że liczba pacjentów bez względu na wiek z rozpoznaniem E78.3 „Hiperchylomikronemia” w 2025 roku wynosiła 349 osób (w tym 335 osób dorosłych). W 2024 roku było to 277 osób (w tym 267 osób dorosłych)⁹.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Liczba pacjentów z rozpoznaniem E78.3 "hiperchylomikronemia" - dane NFZ

Rok	Liczba pacjentów bez względu na wiek	Liczba pacjentów ≥18 roku życia	Liczba pacjentów < 18 roku życia
2026*	7	7	0
2025	349	335	14
2024	277	267	10
2023	298	286	12
2022	229	223	6

*dane pozyskane w dniu 15.04.2026 r¹⁰.

Biorąc pod uwagę powyższe można przypuszczać, że wnioskowana populacja będzie wynosić ok 200-400 pacjentów. Niemniej z uwagi na ograniczone dane zarówno dotyczące liczebności populacji jak i ceny leku niemożliwe jest wiarygodne oszacowanie rocznych wydatków płatnika publicznego obejmujących całą wnioskowaną populację. Należy też zauważyć, że Redemplo posiada rejestrację tylko u osób dorosłych. Należy jednak zwrócić uwagę, że w rzeczywistości populacja docelowa będzie dodatkowo ograniczona z uwagi na konieczność składania wniosków o import docelowy, ponadto dotychczas nie wydano zgody na refundację leku Redemplo w ramach importu docelowego.

⁹ Zintegrowany Model Analityczny Centrum e-Zdrowia (data dostępu: 15.04.2026 r.)

¹⁰ Zintegrowany Model Analityczny Centrum e-Zdrowia (data dostępu: 15.04.2026 r.)

7. Rekomendacje dotyczące finansowania w innych krajach

Odnaleziono informację, że:

- brytyjska Agencja NICE aktualnie proceduje ocenę plozasiranu w leczeniu zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS), a przewidziana data publikacji stanowiska NICE to 17 września 2026 r.¹¹;
- kanadyjska Agencja CDA-CMC również aktualnie proceduje ocenę plozasiranu jako uzupełnienie diety celu zmniejszenia poziomu trójglicerydów u dorosłych pacjentów z genetycznie potwierdzonym lub klinicznie zdiagnozowanym zespołem chylomikronemii (FCS), u których standardowa terapia obniżająca poziom lipidów była niewystarczająca, a przewidziana data publikacji stanowiska CDA-CMC to lipiec 2026 r.¹²

¹¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11793> (data dostępu: 16.04.2026 r.)

¹² <https://www.cda-amc.ca/plozasiran> (data dostępu: 16.04.2026 r.)

8. Kluczowe informacje

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.02.2026 r., znak PLD.45340.164.2026.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 06.02.2026 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r., poz. 253) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Redemplo (plozasiran), iniekcje 25 mg/0,5ml

we wskazaniu: zespół rodzinnej chylomikronemii.

Produkt leczniczy Redemplo nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Redemplo nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Niemniej w 2026 roku Agencja oceniała lek olezarsen (Tryngolza) będący podobnie jak plozasiran inhibitorem APOC-III, we wskazaniu: do stosowania jako uzupełnienie diety u pacjentów dorosłych w leczeniu genetycznie potwierdzonego zespołu rodzinnej chylomikronemii (ang. familial chylomicronemia syndrome, FCS)¹³. Lek ten został uznany za technologię lekową o wysokim poziomie innowacyjności¹⁴. Lek Redemplo posiada rejestrację FDA jako uzupełnienie diety mające na celu zmniejszenie poziomów trójglicerydów u dorosłych pacjentów z zespołem chylomikronemii rodzinnej (FCS).

Problem zdrowotny

ICD-10: E78.3 Hiperchylomikronemia

ICD-11: 5C80.1 Hipertriglicerydemia

ORPHA: 444490

Zespół rodzinnej chylomikronemii (ang. familial chylomicronemia syndrome, FCS) to rzadka choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie, ujawniająca się już w dzieciństwie i charakteryzująca się ciężką hipertriglicerydemią – stężenie triglicerydów (TG) przekracza 10 mmol/l (>885 mg/dl). Szacuje się, że na świecie FCS występuje z częstością od 1 do 13 przypadków na milion osób. Częstość występowania różni się w zależności od regionu geograficznego oraz od tego, czy rozpoznawanie opiera się na badaniach genetycznych, czy tylko na kryteriach klinicznych.

Proces diagnostyczny rozpoczyna się od oceny klinicznej, w której zwraca się uwagę na charakterystyczne objawy, takie jak nawracające ostre zapalenia trzustki, napadowe bóle brzucha, żółtaki guzkowe lub grudek na powierzchni skóry oraz lipemia siatkówki.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się bardzo wysokie stężenie triglicerydów (TG) oraz cholesterolu całkowitego (ang. total cholesterol, TC), przy czym jest to cholesterol zawarty głównie w chylomikronach. Charakterystyczne jest to, że stężenie LDL-C (ang. low-density lipoprotein cholesterol) oraz apolipoproteiny B nie jest zwiększone. Surowica pobrana na czczo ma mleczny wygląd, co jest typowe dla obecności chylomikronów. Dodatni wynik testu zimnej flotacji, polegający na pojawieniu się warstwy chylomikronów na powierzchni surowicy po schłodzeniu, dodatkowo potwierdza podejrzenie FCS.

Kluczowym elementem diagnostyki jest potwierdzenie genetyczne, czyli wykazanie obecności mutacji w jednym z pięciu genów odpowiedzialnych za metabolizm chylomikronów. Najczęściej są to mutacje w genie lipazy lipoproteinowej (ang. lipoprotein lipase, LPL), ale mogą również dotyczyć genów apolipoproteiny CII (ang. apolipoprotein C2, APOC2), apolipoproteiny CV (ang. apolipoprotein A-V, APOA5), LIMF1 (ang. lipase maturation factor 1) lub GPIHBP1 (ang. glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1).

Wykrycie mutacji w jednym z tych genów pozwala na ostateczne potwierdzenie rozpoznania FCS.

Możliwości skutecznego leczenia FCS są ograniczone. Podstawę postępowania stanowi stosowanie skrajnie restrykcyjnej diety niskotłuszczowej oraz całkowita abstynencja od alkoholu. Pacjenci często przyjmują różne leki łagodzące ból i inne objawy choroby. Osoby stosujące dietę niskotłuszczową wymagają suplementacji niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (linolowego i alfa-linolenowego) oraz witamin

¹³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2026/OTLI.425.1.2025.13%20TLI%20Tryngolza%20BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 13.04.2026 r.)

¹⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2026/2026%2003%2010%20Wykaz%20TLI%20VI.pdf (data dostępu: 15.04.2026 r.)

rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K). Dodatkowo, w leczeniu mogą być stosowane preparaty obniżające cholesterol, takie jak fibraty, kwas nikotynowy czy statyny, jednak ich skuteczność w FCS jest ograniczona.

W Europie dostępny jest również lek Waylivra (wolanersorsen), zatwierdzony w dniu 03.05.2019 r. przez EMA jako terapia wspomagająca dietę u dorosłych pacjentów z genetycznie potwierdzonym FCS i wysokim ryzykiem ostrego zapalenia trzustki.

Źródło: Raport AOTMiT nr: OTLI.425.1.2025.13

Oprócz Waylivra, EMA w dniu 17.09.2025 r. zarejestrowała także produkt Tryngolza (olezarsen) jako uzupełnienie diety u pacjentów dorosłych w leczeniu genetycznie potwierdzonego zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS).

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tryngolza#product-details> (data dostępu: 16.04.2026 r.)

Niektórzy pacjenci, żyją sześć dekad po początkowej diagnozie zespołu rodzinnej chylomikronemii z minimalnymi konsekwencjami, dzięki przestrzeganiu restrykcyjnej diety. Chylomikrony nie są atherogenne, więc miażdżycy jest rzadka u pacjentów z FCS, w przeciwieństwie do innych pacjentów z ciężką hipertriglicydemią.

Źródło: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/444490> (data dostępu: 15.04.2026 r.)

Wytyczne kliniczne

W ramach wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty wytycznych:

- *Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL)* z 2021 r.;
- *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)* z 2025 r.;
- *National Lipid Association (NLA)* z 2025 r. oraz wspólny konsensus ekspertów *National Lipid Association (NLA)* i *the American Society for Preventive Cardiology (ASPC)* z 2025 r. (NLA/ASPC 2025).

Odnalezione wytyczne polskie i zagraniczne (PTL 2021, ESC/EAS 2025, NLA 2025 i NLA/ASPC 2025) zgodnie zalecają, aby leczenie zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS) opierało się przede wszystkim na bardzo restrykcyjnej diecie ubogotłuszczowej (tłuszcze <10-15%), całkowitej abstynencji od alkoholu oraz ograniczeniu spożycia cukrów prostych i redukcji masy ciała w przypadku nadwagi. Kluczowe znaczenie ma edukacja pacjenta i wsparcie dietetyczne, a także regularna aktywność fizyczna. Klasyczne leki hipolipemizujące, takie jak statyny, fibraty, niacyna, lomitapid, ewinakumab, orlistat czy kwasy omega-3, mają ograniczoną skuteczność bądź jej brak w leczeniu FCS (ESC/EAS 2025 i NLA 2025). W ostatnich latach pojawiły się też nowe możliwości terapeutyczne (NLA 2025):

- wolanersorsen (Waylivra), będący antysensownym oligonukleotydem hamującym syntezę apolipoproteiny C-III, został dopuszczony przez EMA do leczenia FCS u dorosłych. Lek ten istotnie obniża stężenie triglicerydów, jednak wymaga ścisłego monitorowania liczby płytek krwi ze względu na ryzyko trombocytopenii;
- olezarsen (Tryngolza), będący oligonukleotydem antysensownym hamującym APOC3, został zatwierdzony przez FDA do leczenia FCS u dorosłych. Lek ten obniża poziom triglicerydów i częstość zapalenia trzustki. Zgłaszane działania niepożądane obejmują reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie liczby płytek krwi, bóle stawów, zwiększenie poziomu glukozy na czczo, podwyższenie enzymów wątrobowych względem wartości wyjściowych, nieznaczny wzrost LDL-C i całkowitej apo B;
- plozasiran, będący terapią interferencji RNA (RNAi) skierowaną przeciwko APOC3 (został zatwierdzony przez FDA po opublikowaniu wytycznych). Lek ten obniża stężenie triglicerydów u pacjentów z genetycznie potwierdzoną FCS oraz u osób bez potwierdzenia genetycznego, ale z utrzymującą się chylomikronemią. Nie zgłoszono problemów z obniżeniem liczby płytek krwi. Zauważalne działania niepożądane to przejściowe wzrosty enzymów wątrobowych i hemoglobiny glikowanej oraz infekcje COVID-19.

Wytyczne NLA 2025 dotyczą postępowania w zespole rodzinnej chylomikronemii (FCS) i wymieniają plozasiran jako jedną z możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu FCS.

Wspólne wytyczne NLA i ASPC 2025 dotyczące leczenia przewlekłej chylomikronemii również wskazują plozasiran obok olezarsenu jako jedną z możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych zwłaszcza u pacjentów z FCS lub przewlekłą chylomikronemią z cechami „alarmowymi”.

Natomiast wytyczne PTL 2021 r. dotyczą diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce, a wytyczne ESC/EAS 2025 r. postępowania w dyslipidemiach. Oba dokumenty zostały opublikowane przed datą rejestracji ocenianej technologii i nie wymieniają plozasiranu jako jednej z możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS).

Opinie ekspertów klinicznych

Prof. Paweł Burchardt jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wskazaniu zespół rodzinnej chylomikronemii (FCS) wskazał aferezę TG, która jest stosowana obecnie u ok 50% pacjentów w ocenianym wskazaniu. Ponadto, wg prof. Burchardta „dostępność tej procedury jest tak niewielka, że w praktyce się tego nie wykonuje (są tylko 2 ośrodki w Polsce)” oraz „że próg TG 400 mg/dL, to uznany próg wskazań do aferezy”. Ponadto wskazał, że Redemplo może zastąpić aferezę.

Dodatkowo, prof. Burchardt zaznaczył, że „Warunkiem zastosowania leku u pacjentów powinno być spełnienie wszystkich poniższych warunków:

- A. potwierdzenie zespołu FCS (mutacja w genie apoCIII) na podstawie badania genetycznego
- B. Wykluczenie wtórnej hipertrójglicerydemii (zespół metaboliczny, zaburzenia gospodarki węglowodanowej)
- C. Stężenie TG > 400mg/dl pomimo zastosowania statyn i fibratów w maksymalnych tolerowanych dawkach.

Niespełnienie któregoś z nich może fałszować obraz kliniczny i ergo być przyczyną nieodpowiedniego zastosowania plozasiranu”.

W odniesieniu do liczebności analizowanej populacji prof. Paweł Burchardt wskazał, iż obecnie w Polsce jest ok 40 – 400 osób cierpiących na zespół rodzinnej chylomikronemii. Niemniej ekspert zaznaczył, że „z własnego doświadczenia bliższa realiom klinicznym wydaje się liczba ok 200-400 osób w Polsce”.¹⁵ Wg eksperta większość chorych mogłoby stosować Redemplo po objęciu go refundacją. Ponadto, w uważa, że „trudno oszacować wielkość tej populacji. Ja w swoim ośrodku mam 2 potencjalne osoby, które mogłyby skorzystać z tej formy leczenia. Chcę zaznaczyć, że Redemplo u tych osób to ostateczność. Szacuję, że takich osób może być w całym kraju mniej niż 500, raczej bliżej 200. Niestety nie mamy dokładnych danych.”

Wskazanie dowodów naukowych

Do niniejszego opracowania włączono:

- 1 pierwotne badanie RCT PALISADE (NCT05089084) porównujące plozasiran z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z FCS oporną na standardową terapię obniżającą poziom lipidów. Badanie PALISADE jest podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniem klinicznym 3 fazy, kontrolowanym placebo.;
- 1 przegląd systematyczny (Sydham 2025) z metaanalizą, porównujący plozasiran z placebo u pacjentów z zaburzeniami dyslipidemicznymi.

Wyniki badania PALISADE wykazały istotny spadek poziomu:

- trójglicerydów na czczo względem wartości wyjściowej po 10 miesiącach: -80% w grupie PLO25, -78% w grupie PLO50 oraz -17% w grupie PLC. Brak informacji dotyczącej IS.;
- trójglicerydów - średnia w 10 i 12 miesiącu: o 60 p.p. w gr. PLO25 vs. PLC oraz o 51 p.p. w gr. PLO50 vs. PLC (p<0,001 dla wszystkich wyników).;
- apolipoproteiny C-III – po 10 i 12 miesiącach: w gr. PLO25 vs. PLC zmiana o -91 p.p. po 10 miesiącach oraz o -87 p.p. po 12 miesiącach, a w gr. PLO50 vs. PLC zmiana o -93 p.p. po 10 miesiącach i o -88 p.p. po 12 miesiącach (p<0,001 dla wszystkich wyników)

u pacjentów, którzy otrzymywali kwartalne dawki 25 mg lub 50 mg plozasiranu w porównaniu z grupą placebo.

W przypadku ostrego zapalenia trzustki zaobserwowano, że pacjenci stosujący plozasiran osiągnęli IS 83% redukcję ryzyka rozwoju ostrego zapalenia trzustki w porównaniu do placebo (p<0,03).

Nie odnotowano zgonów ani zdarzeń niepożądanych związanych z nadwrażliwością na plozasiran lub anafilaksją.

Przedwczesne przerwanie stosowania plozasiranu lub placebo wystąpiło u 3 pacjentów w grupie PLO25, u 2 pacjentów w grupie PLO50 oraz u 6 pacjentów w grupie PLC. Ponadto, spośród tych 6 pacjentów w grupie PLC, 3 pacjentów przerwało stosowanie placebo z powodu ostrego zapalenia trzustki i zostało włączonych do otwartej fazy przedłużonej badania.

Ciężkie i poważne AE były częstsze w grupie placebo względem grup stosujących plozasiran. Brak informacji dotyczącej IS.

¹⁵ Ekspert wskazał w opinii, że przy opisie danych dotyczących epidemiologii posiłkował się Chatem GPT 4.0 pro.

Zdarzenia niepożądane wśród pacjentów w obu grupach stosujących płozasiran były podobne do tych w grupie placebo, z wyjątkiem częstości występowania choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19), która została zdiagnozowana u 5 pacjentów w grupie PLO25 i u 7 pacjentów w grupie PLO50, w porównaniu z brakiem przypadków w grupie placebo.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach stosujących płozasiran był ból brzucha, COVID-19, nieżyt nosogardła, ból głowy, nudności, infekcje górnych dróg oddechowych oraz biegunka.

Zwiększony poziom hemoglobiny glikowanej wystąpił u 3 pacjentów w każdej grupie płozasiranu i u żadnego pacjenta w grupie placebo. Po 12 miesiącach średni poziom hemoglobiny glikowanej pozostał podobny do poziomu wyjściowego w obu grupach płozasiranu i w grupie placebo. Zaobserwowana hiperglikemia wystąpiła u pacjentów w grupach płozasiranu, którzy mieli cukrzycę lub stan przedcukrzycowy.

Nie zaobserwowano różnic w liczbie płytek krwi ani w częstości występowania małopłytkowości między grupami płozasiranu a placebo.

Leczenie płozasiranem było związane z niewielkimi, przejściowymi wzrostami poziomu ALT i AST, które nie wymagały przerwania dawkowania.

Ponadto, pacjenci, u których potwierdzono ostre zapalenie trzustki spędzili w szpitalu 47 dni z grupy placebo w porównaniu do 10 dni w grupach płozasiranu. Dodatkowo, z treści publikacji Loomba 2026 wynika, że oprócz 7 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zapalenia trzustki, hospitalizowano również 5 pacjentów z powodu bólów brzucha łącznie przez 38 dni w grupie placebo i 10 dni w grupach leczonych płozasiranem.

Wyniki włączonego przeglądu systematycznego Sydhom 2025 (metaanaliza 4 badań RCT) wskazują, że w gr. PLO **zaobserwowano IS zmniejszenie** poziomu:

- trójglicerydów: PLO vs. PLC po 24 tyg.: MD= - 53,2 [95%CI: -57,17; -49,26], p<0,00001, PLO vs. PLC na koniec badania: MD= -53,00, [95%CI: -60,51; -45,50], p<0,00001;
- APOC-III: PLO vs PLC po 24 tyg.: MD= -72,21 [95%CI: -79,58; -64,83], p<0,00001, PLO vs PLC na koniec badania: MD= -65,42 [95%CI: -76,04; -54,81], p<0,00001;
- cholesterolu nie-HDL o wysokiej gęstości (non-HDL-C): PLO vs PLC po 24 tyg.: MD= -21,35 [95%CI: -25,14; -17,55], p<0,00001, PLO vs PLC na koniec badania: MD= -21,56 [95%CI: -26,69; -16,42], p<0,00001,
- apolipoproteiny B (ApoB): PLO vs PLC po 24 tyg.: MD= -11,61 [95%CI: -15,15; -8,07], p<0,00001, PLO vs PLC na koniec badania: MD= -9,89 [95%CI: -13,19; -6,59], p<0,00001

oraz **IS wzrost** poziomu:

- cholesterolu HDL-C o wysokiej gęstości (HDL-C): PLO vs PLC po 24 tyg.: MD= 43,99 [95%CI: 37,51; 50,47], p<0,00001, PLO vs PLC na koniec badania: MD= 36,73 [95%CI: 27,79; 45,67], p<0,00001,

zarówno po 24 tygodniach, jak i na zakończenie badania.

Nie wykazano IS różnicy w poziomach LDL-C w gr. PLO vs. PLC zarówno po 24 tyg. jak i na koniec badania.

Analizy podgrup w oparciu o dawkę i schemat leczenia ujawniły spójne wyniki w zakresie IS poprawy poziomu TG, APOC-III, non-HDL-C i HDL-C zarówno po 24 tygodniach jak i na koniec badania.

W przypadku ApoB wszystkie trzy dawki wywołały znaczące obniżenie po 24 tygodniach; jednak tylko kwartalne schematy 25 mg i 50 mg utrzymały te obniżenia do końca badania.

Jeśli chodzi o bezpieczeństwo, pacjenci otrzymujący płozasiran mieli wyższą częstość występowania wszelkich zdarzeń niepożądanych, bólów głowy oraz łagodnego wzrostu poziomu HbA1C. Analiza podgrup ujawniła zależny od dawki wzorzec dla niektórych wyników dotyczących bezpieczeństwa.

Głównymi ograniczeniami niniejszej analizy jest mała populacja pacjentów włączonych do badania PALISADE oraz krótki okres obserwacji (faza zaślepienia 12 miesięcy, faza przedłużona badania 2 lata, ale dostępne wyniki dla 1 roku obserwacji fazy przedłużonej). Należy też zauważyć, że Redemplo posiada rejestrację jako uzupełnienie diety w celu zmniejszenia poziomu trójglicerydów u dorosłych pacjentów z zespołem rodzinnej chylomikronemii, natomiast do badania PALISADE włączano pacjentów z FCS oporną na standardową terapię obniżającą poziom lipidów i udokumentowaną historią poziomu trójglicerydów na czczo powyżej 1000 mg/dL przynajmniej w trzech przypadkach. Ponadto, we włączonym przeglądzie systematycznym Sydhom 2025 zaobserwowano znaczną heterogeniczność w wielu wynikach, głównie ze względu na zmienność w populacjach badawczych, dawkowaniu i schematach podawania.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Z otrzymanego zlecenia wynika, że dotychczas do MZ wpłynął 1 wniosek dotyczący ocenianej technologii medycznej i nie został rozstrzygnięty.

Roczne koszty ocenianej interwencji (tylko koszty leku) w przeliczeniu na 1 pacjenta oszacowano na kwotę 215 867,24 zł. Należy jednak podkreślić, że koszt tej terapii nie uwzględnia podatku VAT (8%) ani marży hurtowej (10%). Wobec powyższego koszty te mogą być wyższe o ok 20%. Nie jest także znany czas leczenia lekiem Redemplo.

Liczebność populacji

Zgodnie z opinią ankietowanego eksperta wielkość populacji w Polsce z zespołem rodzinnej chylomikronemii (FCS) może wynosić od 200 do 400 osób. Niemniej ekspert wskazał, że „*trudno oszacować wielkość tej populacji. Ja w swoim ośrodku mam 2 potencjalne osoby, które mogłyby skorzystać z tej formy leczenia. Chcę zaznaczyć, że Redemplo u tych osób to ostateczność. Szacuję, że takich osób może być w całym kraju mniej niż 500, raczej bliżej 200. Niestety nie mamy dokładnych danych.*”

Z danych pozyskanych z NFZ wynika, że liczba pacjentów bez względu na wiek z rozpoznaniem E78.3 „Hiperchylomikronemia” w 2025 roku wynosiła 349 osób (w tym 335 osób dorosłych). W 2024 roku było to 277 osób (w tym 267 osób dorosłych)¹⁶.

Biorąc pod uwagę powyższe można przypuszczać, że wnioskowana populacja będzie wynosić ok 200-400 pacjentów. Niemniej z uwagi na ograniczone dane zarówno dotyczące liczebności populacji jak i ceny leku niemożliwe jest wiarygodne oszacowanie rocznych wydatków płatnika publicznego obejmujących całą wnioskowaną populację. Należy też zauważyć, że Redemplo posiada rejestrację tylko u osób dorosłych. Ponadto w rzeczywistości populacja docelowa będzie dodatkowo ograniczona z uwagi na konieczność składania wniosków o import docelowy, ponadto dotychczas nie wydano zgody na refundację leku Redemplo w ramach importu docelowego.

Uwagi dodatkowe

Brak.

¹⁶ Zintegrowany Model Analityczny Centrum e-Zdrowia (data dostępu: 15.04.2026 r.)

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Badanie PALISADE	Watts 2025	Watts GF et al. PALISADE Study Group. Plozasiran for Managing Persistent Chylomicronemia and Pancreatitis Risk. N Engl J Med. 2025 Jan 9;392(2):127-137. doi: 10.1056/NEJMoa2409368. Epub 2024 Sep 2. PMID: 39225259.
	Watts 2025 appendix	https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2409368/suppl_file/nejmoa2409368_appendix.pdf (data dostępu: 16.04.2026 r.)
	Watts 2025 suppl 1	Watts G. et al. Randomized, placebo-controlled phase 3 study of plozasiran in patients with familial chylomicronemia syndrome: PALISADE- 1 year open label extension. Heart Journal, Volume 46, Issue Supplement_1, November 2025, ehaf784.3969, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf784.3969 , https://academic.oup.com/eurheartj/article/46/Supplement_1/ehaf784.3969/8312125 (data dostępu: 16.04.2026 r.)
	PALISADE protocol	https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2409368/suppl_file/nejmoa2409368_protocol.pdf (data dostępu: 16.04.2026 r.)
	Watts 2025 e76	Watts G. et al. Plozasiran decreases the risk of acute pancreatitis and may improve quality of life in familial chylomicronemia syndrome. Journal of Clinical Lipidology, Volume 19, Issue 3, Supplement, 2025, Page e76, https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.04.107 https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1933287425001837 (data dostępu: 16.04.2026 r.)
	Loomba 2026	Loomba R, et al. Clinical Trial: Plozasiran Prevents Recurrent Pancreatitis in Adults With Very Severe Hypertriglyceridemia-Results of a Post Hoc Analysis of the Phase 3 PALISADE Study. Aliment Pharmacol Ther. 2026 Apr 1. doi: 10.1111/apt.70623. Epub ahead of print. PMID: 41923352.
Sydhom 2025		Sydhom P. et al. The Efficacy and Safety of Plozasiran on Lipid Profile in Dyslipidemic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation, Volume 152, Number Suppl_3, https://doi.org/10.1161/circ.152.suppl_3.4339651

Rekomendacje kliniczne

ESC/EAS 2025	2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. https://academic.oup.com/eurheartj/article/46/42/4359/8234482?login=false (data dostępu: 16.04.2026 r.)
NLA 2025	Javed F. et al. Familial chylomicronemia syndrome: An expert clinical review from the National Lipid Association. Journal of Clinical Lipidology, 2025; 19, 382-403 DOI: 10.1016/j.jacl.2025.03.013
NLA/ASPC 2025	Recognition and management of persistent chylomicronemia: A joint expert clinical consensus by the National Lipid Association and the American Society for Preventive Cardiology. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12003024/pdf/main.pdf (data dostępu: 16.04.2026 r.)
PTL 2021	Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. https://www.ptlipid.pl/wp-content/uploads/2021/09/Wytyczne-PTL2021_Wersja-Pre-Print.pdf (data dostępu: 16.04.2026 r.)

Pozostałe publikacje

Ulotka FDA	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219947s000lbl.pdf (data dostępu: 16.04.2026 r.)
Raport AOTMIT OTLI.425.1.2025.13	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2026/OTLI.425.1.2025.13%20TLI%20Tryngolza%20BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 16.04.2026 r.)
ORPHA:444490	https://www.orpha.net/en/disease/detail/444490 (data dostępu: 16.04.2026 r.)

10. Załączniki

10.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 19.03.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Chylomicron retention disease[Title/Abstract]	79
#2	Familial chylomicronemia syndrome[Title/Abstract]	286
#3	Familial chylomicronemia[Title/Abstract]	339
#4	Familial chylomicronemia syndrome[MeSH Terms],, ("hyperlipoproteinemia type i"[MeSH Terms] OR "hyperlipoproteinemia type i"[All Fields] OR ("familial"[All Fields] AND "chylomicronemia"[All Fields]) OR "familial chylomicronemia"[All Fields]) AND "syndrome"[MeSH Terms]"	20
#5	,Chylomicron retention disease[MeSH Terms],, ("chylomicrones"[All Fields] OR "chylomicrons"[Supplementary Concept] OR "chylomicrons"[All Fields] OR "chylomicron"[All Fields] OR "chylomicrons"[MeSH Terms]) AND ("retention, psychology"[MeSH Terms] OR ("retention"[All Fields] AND "psychology"[All Fields]) OR "psychology retention"[All Fields] OR "retention"[All Fields] OR "retentions"[All Fields] OR "retentive"[All Fields] OR "retentiveness"[All Fields]) AND "disease"[MeSH Terms]"	2
#6	(((((Chylomicron retention disease[Title/Abstract]) OR (Familial chylomicronemia syndrome[Title/Abstract])) OR (Familial chylomicronemia[Title/Abstract])) OR (Familial chylomicronemia syndrome[MeSH Terms])) OR (Chylomicron retention disease[MeSH Terms]))	432
#7	Plozasiran[Title/Abstract]	47
#8	Redemplo[Title/Abstract]	1
#9	ARO-APOC3[Title/Abstract]	16
#10	DB18997[Title/Abstract]	0
#11	((((Plozasiran[Title/Abstract]) OR (Redemplo[Title/Abstract])) OR (ARO-APOC3[Title/Abstract])) OR (DB18997[Title/Abstract]))	60
#12	(((((Chylomicron retention disease[Title/Abstract]) OR (Familial chylomicronemia syndrome[Title/Abstract])) OR (Familial chylomicronemia[Title/Abstract])) OR (Familial chylomicronemia syndrome[MeSH Terms])) OR (Chylomicron retention disease[MeSH Terms])) AND (((Plozasiran[Title/Abstract]) OR (Redemplo[Title/Abstract])) OR (ARO-APOC3[Title/Abstract])) OR (DB18997[Title/Abstract]))	24

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 19.03.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Chylomicron retention disease] explode all trees	0
#2	Chylomicron retention disease	2
#3	MeSH descriptor: [Hyperlipoproteinemia Type I] explode all trees	33
#4	Familial chylomicronemia syndrome	82
#5	Familial chylomicronemia	83
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	97
#7	MeSH descriptor: [Plozasiran] explode all trees	0
#8	Plozasiran	29
#9	Redemplo	0
#10	ARO-APOC3	24
#11	#7 or #8 or #9 or #10	42
#12	#6 and #11	17

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 19.03.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Chylomicron retention disease.ab,hw,kf,ti. 1	122
#2	Familial chylomicronemia syndrome.ab,hw,kf,ti.	582
#3	Familial chylomicronemia.ab,hw,kf,ti.	631
#4	1 or 2 or 3	751
#5	Plozasiran.ab,hw,kf,ti.	121
#6	Redemplo.ab,hw,kf,ti.	1
#7	ARO-APOC3.ab,hw,kf,ti.	24
#8	DB18997.ab,hw,kf,ti.	0
#9	5 or 6 or 7 or 8	127
#10	4 and 9	42