

Alirokumab (Praluent[®]) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego

Analiza problemu decyzyjnego, ver. 2.0

Warszawa, 2020

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED] – opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych;

[REDACTED] – przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów;

[REDACTED] - opis problemu zdrowotnego; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów;

[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Sanofi-Aventis Sp. z o. o.. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zamawiający

Sanofi-Aventis Sp. z o. o.
ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa
Tel.: +48 22 280 07 62

Spis treści

Spis treści	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	7
1 Cel analizy.....	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.1.1 Etiologia i patogenezą	11
2.1.2 Rozpoznanie	15
2.1.2.1 Lipidogram	15
2.1.2.2 Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego	15
2.1.2.3 Zawał serca	19
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	20
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	23
2.1.4.1 Hipercholesterolemia.....	23
2.1.4.2 Zawał serca	31
2.1.4.3 Obciążenia społeczno-ekonomiczne	34
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	35
2.1.5.1 Leczenie hipercholesterolemii	35
2.1.5.2 Prewencja wtórna MI/ACS	40
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	42
2.1.6.1 Leczenie hipercholesterolemii	42
2.1.6.2 Prewencja wtórna MI/ACS	61
2.2 Wybór populacji docelowej.....	65
3 Interwencja - (Praluent®).....	67
3.1 Charakterystyka interwencji	67
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	68
3.1.2 Mechanizm działania	68
3.1.3 Zarejestrowane wskazania	69
3.1.4 Dawkowanie i sposób podania	69
3.1.5 Przeciwwskazania.....	70
3.1.6 Przedawkowanie	70
3.1.7 Działania niepożądane	70
3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii	71
3.1.9 Kompetencje personelu.....	72
3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	72
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	73
3.2.1 Warunki refundacji alirokumabu (Praluent®)	73

3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej dla Alirokumabu (Praluent®)	75
3.2.3	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	76
3.2.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	94
3.2.5	Refundowane technologie medyczne	98
4	Komparator	99
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	99
5	Efekty zdrowotne	101
6	Rodzaj i jakość dowodów	103
7	Podsumowanie	104
8	Aneks	106
8.1	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	106
8.2	Wytyczne dotyczące postępowania w hipercholesterolemii u pacjentów z cukrzycą.....	107
8.3	Wytyczne <i>European Society of Cardiology (ESC)</i> i <i>European Atherosclerosis Society (EAS)</i> z 2016 roku	111
8.4	Klasa zaleceń i poziom wiarygodności wytycznych	113
8.5	Refundowane technologie medyczne	117
8.6	Charakterystyka komparatora	174
8.6.1	Statyny	174
8.6.1.1	Mechanizm działania	175
8.6.1.2	Zarejestrowane wskazania.....	175
8.6.1.3	Dawkowanie	176
8.6.1.4	Przeciwwskazania	178
8.6.1.5	Działania niepożądane	179
8.6.2	Ezetymib	183
8.6.2.1	Mechanizm działania	183
8.6.2.2	Zarejestrowane wskazania.....	184
8.6.2.3	Dawkowanie	184
8.6.2.4	Przeciwwskazania	184
8.6.2.5	Działania niepożądane	185
8.7	Program lekowy „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”	187
	Spis rycin	189
	Spis tabel	190
	Piśmiennictwo	192

Skróty i akronimy

ACC	ang. <i>American College of Cardiology</i>
ACCF	ang. <i>American College of Cardiology Foundation</i>
ACCP	ang. <i>American College of Chest Physicians</i>
ACE	inhibitory konwertazy angiotensyny
ACS	ostrzy zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i>)
AHA	ang. <i>American Heart Association</i>
AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ApoA1	apolipoproteina A1
ApoB	apolipoproteina B
ARB	bloker receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin-receptor blocker</i>)
ASA	kwas acetylosalicylowy (ang. <i>acetylsalicylic acid</i>)
ASCVD	miażdżycopochodna choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe
CCS	przewlekły zespół wieńcowy (ang. <i>chronic coronary syndrome</i>)
CHD	choroba wieńcowa (ang. <i>coronary heart disease</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>)
cTn	troponina sercowa
CV	sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i>)
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
DAPT	podwójna terapia przeciwplateletowa (ang. <i>dual antiplatelet therapy</i>)
DB	metoda podwójnie ślepej próby (ang. <i>double blind</i>)
EAS	Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (ang. <i>European Atherosclerosis Society</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FH	hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein cholesterol</i>)

HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HoFH	homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>homozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
KLRwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
LBBB/RBBB	blok lewej odnogi pęczka Hisa/ blok prawej odnogi pęczka Hisa
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
LLT	terapia hipolipemizująca (ang. <i>lipid-lowering therapy</i>)
Lp(a)	lipoproteina(a)
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>)
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSTE-ACS	ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (ang. <i>non-ST elevation acute coronary syndrome</i>)
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. <i>non-ST elevation myocardial infarction</i>)
OZW	ostry zespół wieńcowy
PAD	choroba tętnic obwodowych (ang. <i>peripheral artery disease</i>)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary interventions</i>)
PCSK9	proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin type 9</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
Q2W	co 2 tygodnie
Q4W	co 4 tygodnie
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SC	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i>)
SCORE	system metodycznej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. <i>Systematic Coronary Risk Estimation</i>)
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. <i>ST-elevation myocardial infarction</i>)

TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TG	trójglicerydy (ang. <i>triglycerides</i>)
UA	niestabilna dławica piersiowa (ang. <i>unstable angina</i>)
URL	górną granicą zakresu wartości referencyjnych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych alirokumabu (Praluent®) w leczeniu dorosłych pacjentów

Podwyższony poziom cholesterolu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego na tle miażdżycy (ASCVD, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) takich jak: choroba niedokrwienna serca, zawał serca, udar mózgu czy choroba naczyń obwodowych. Już 10-procentowa redukcja stężenia cholesterolu u 40-latka prowadzi do redukcji ryzyka wystąpienia chorób serca o 50% w ciągu 5 lat, natomiast u 70-latka prowadzi do redukcji ryzyka chorób serca o 20% w ciągu 5 lat.

Zawał mięśnia sercowego definiowany jest jako śmierć komórek mięśnia sercowego z powodu długotrwałego niedokrwienia, którego w większości przypadków przyczyną jest postępująca miażdżycza tętnic wieńcowych. Nadmiar LDL-C w osoczu odkłada się w ścianach tętnic, co prowadzi do powstawania blaszki miażdżycowej. W miejscu uszkodzenia blaszki miażdżycowej, najczęściej w miejscu pęknięcia powstaje zakrzep, który zamykając światło tętnicy wieńcowej prowadzi do zawału mięśnia sercowego. Choroba sercowo-naczyniowa jest główną przyczyną przedwczesnej śmiertelności i życia z niepełnosprawnością w Europie. Wg WHO ok. jedna trzecia przypadków choroby niedokrwiennej serca związana jest z podwyższonym cholesterolem. Szacuje się, że podwyższony cholesterol jest przyczyną 4,5% zgonów na całym świecie oraz 29,7 mln utraconych DALY. Zgony z powodów sercowo-naczyniowych stanowią obecnie jedną z najważniejszych przyczyn zgonów również w Polsce, mimo trwającego od 2003 roku Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego - POLKARD.

Istnieje wiele czynników wpływających na rozwój choroby sercowo-naczyniowej, w tym związane ze stylem życia (palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej, złe nawyki żywieniowe), związane ze stanem zdrowia (podwyższone ciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, dyslipidemie, w tym hipercholesterolemia) oraz czynniki niemodyfikowalne takie jak wiek czy płeć. Wykazano, iż stężenie LDL-C jest jednym z modyfikowalnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a jego redukcja obniża ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Silna zależność między stężeniem LDL-C, a ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych znalazła odzwierciedlenie w europejskich wytycznych klinicznych dotyczących profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych, które szacowanie ryzyka zgonu uzależniają między innymi od stężenia LDL-C, a jako pierwszorzędowy cel leczenia hipercholesterolemii wskazują redukcję poziomu LDL-C. Zarówno badania kliniczne, genetyczne, jak i epidemiologiczne, wskazały na zależność pomiędzy podwyższonym poziomem LDL-C i rozwojem miażdżycy oraz zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE).

Zgodnie z danymi WHO w Polsce w 2014 roku zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowiły ok. 49% wszystkich zgonów. Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny, w 2010 roku standaryzowany wg wieku współczynnik zgonu na choroby układu krążenia (ICD 10: I00-I99) wyniósł 336,8 na 100 tys. mieszkańców. Zawał mięśnia sercowego odpowiada za ponad 15% zgonów na całym świecie. Według Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych (PL-ACS) każdego roku odnotowuje się ponad 100 tys. przypadków ostrego zespołu wieńcowego, z czego 79,5 tys. to zawały serca. Zapadalność na OZW wynosiła w Polsce w 2018 roku 2997/młn mieszkańców, z czego na NSTEMI -1224, a UA -1022. Zapadalność na STEMI w tym samym roku wyniosła 735/młn mieszkańców.

Populacja pacjentów po przebytych zdarzeniu sercowo-naczyniowym według aktualnych wytycznych ESC/EAS została wyodrębniona jako populacja o szczególnych celach terapeutycznych, u których rekomendowana jest $\geq 50\%$ -owa redukcja LDL-C w odniesieniu do wartości początkowej i uzyskanie docelowej wartości LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) (rekomendacja klasy I, poziom A) a u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy (ASCVD), u których wystąpiło drugie zdarzenie naczyniowe w ciągu dwóch lat docelowy LDL-C jest < 40 mg/dl (klasa IIb, poziom B). Podobnie, według stanowiska wydanego w 2018 roku przez interdyscyplinarną grupę ekspertów wspartą przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, pacjenci po przebytym ostrym zespole wieńcowym zaliczani są do grupy ekstremalnego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego a celem terapeutycznym jest poziom LDL-C odpowiednio < 35 mg/dl u chorych po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych oraz < 55 mg/dl u pacjentów z rozpoznany ostrym zespolem wieńcowym (III Deklaracja Sopocka).

Według aktualnych wytycznych praktyki klinicznej lekami stosowanymi do obniżania stężenia LDL-C w osoczu należą:

- statyny,
- ezetymib,
- inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab).

Najbardziej aktualne europejskie wytyczne *European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS 2019), dotyczących postępowania w dyslipidemii w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej, w pierwszej linii leczenia zalecają najwcześniejsze rozpoczęcie lub kontynuowanie leczenia za pomocą wysokich dawek statyn (rekomendacja klasy I, poziom A). U wielu chorych docelowe stężenie LDL-C można osiągnąć poprzez monoterapię statynami, jednak niektórzy pacjenci charakteryzujący się wysokim stężeniem LDL-C i/lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wymagają dodatkowego leczenia hipolipemizującego. W przypadku braku osiągnięcia celu leczenia, rekomendowane jest w pierwszej kolejności dodanie ezetymibu do terapii statynami (klasa I, poziom B). Terapia skojarzona ezetymibem ze statyną pozwala na dodatkową redukcję stężenia LDL-C o ok. 15-20%. Jeśli nadal nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C pomimo stosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyn i ezetymibu, w prewencji wtórnej rekomenduje się dodanie do schematu leczenia inhibitora PCSK9 (klasa I, poziom B). Zalecane jest jak najszybsze rozpoczęcie leczenia inhibitorem PCSK9 po zdarzeniu związanym z OZW - jeśli to możliwe jeszcze podczas hospitalizacji (klasa IIa, poziom C).

Alirokumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z proproteinową konwertazą subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin type 9*, PCSK9). PCSK9 wiąże się z receptorami lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów, co stymuluje degradację receptorów LDLR w wątrobie. Receptor LDLR jest podstawowym receptorem usuwającym krążący LDL-C, w związku z czym zmniejszenie liczby receptorów LDLR przez PCSK9 prowadzi do zwiększenia stężenia LDL-C we krwi. Alirokumab poprzez zahamowanie wiązania się PCSK9 z receptorami LDLR, powoduje zwiększenie liczby dostępnych receptorów LDLR usuwających LDL, przez co zmniejsza stężenie LDL-C. Alirokumab wskazany jest do stosowania u pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka.

Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa niż populacja ujęta we wskazaniu rejestracyjnym alirokumabu. Ograniczenie populacji ma na celu zapewnienie dostępności terapii dla najbardziej potrzebujących chorych, z najwyższego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, u których terapia alirokumabem przynosi największe korzyści terapeutyczne. Takie ograniczenie jest zgodne z najbardziej aktualnymi wytycznymi ESC/EAS z 2019 roku oraz ze stanowiskiem grupy ekspertów III Deklaracji Sopockiej z 2018 roku. Liczne dowody naukowe wskazują, że początkowe wyższe stężenie LDL-C związane jest z większym ryzykiem ASCVD. W przeglądzie systematycznym z metaanalizą 34 RCT, dotyczących leczenia hipolipemizującego dowiedziono, że redukcja względnego ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych była tym większa im wyższe

było wyjściowe stężenie LDL-C, przy czym zależność ta dotyczyła wyłącznie populacji pacjentów z LDL-C \geq 100 mg/dl.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r. produkt leczniczy Praluent® jest refundowany ze środków publicznych i wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”, który obowiązuje od 1 listopada 2018 r.

W leczeniu hipercholesterolemii obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- statyny (atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna i simwastatyna),
- ezetymib,
- preparat złożony ezetymibu i rozuwastatyny.

W związku z przedstawionymi wytycznymi klinicznymi oraz sytuacją refundacyjną w Polsce, ze względu na brak alternatywnych farmakoterapii w III linii leczenia hipercholesterolemii, jako główną interwencję porównawczą dla alirokumabu przyjęto placebo, rozumianą jako optymalną dostępną terapię hipolipemizującą.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują dostępność terapii alirokumabem (produkt leczniczy Praluent®) w ramach istniejącej grupy limitowej 1181.0 Alirocumab. Preparat Praluent® w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatny. Zgodnie z zapisami programu lekowego wnioskowana jest refundacja alirokumabu w dawce 150 mg raz na dwa tygodnie. W świetle najnowszych wytycznych ESC/EAS z 2019 roku w całym zakresie poziomów LDL-C stosuje się zasadę „im niżej tym lepiej”, bez dolnego progu LDL-C, a zasada ta szczególnie odnosi się do chorych z najwyższych poziomów ryzyka. Wskazano również, że nawet bardzo niski poziom LDL-C jest bezpieczny i związany z korzyściami terapeutycznymi

Biorąc pod uwagę ograniczoną skuteczność dostępnej terapii hipolipemizującej, refundacja preparatu Praluent® umożliwi pacjentom skuteczne obniżenie ryzyka wystąpienia kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe..

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych alirokumabu (Praluent®) w leczeniu hipercholesterolemii [REDACTED]

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

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

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

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

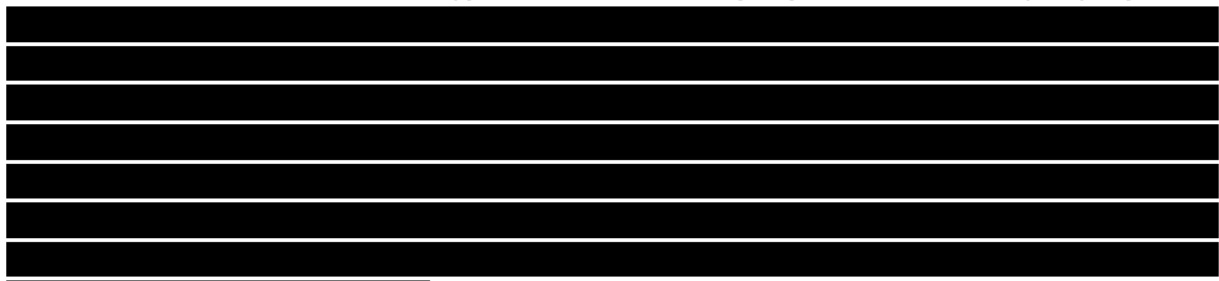
2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Hipercholesterolemia (ICD-10 E78.0) to stan, w którym występuje zwiększone stężenie cholesterolu LDL w osoczu. Europejskie wytyczne ESC/EAS 2019 (ang. *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*) dotyczące dyslipidemii nie precyzują wartości LDL-C, która definiuje hipercholesterolemię, jednak wyróżniają 5 zakresów stężeń, które w zależności od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego (małe, umiarkowane, duże i bardzo duże) wyznaczają model postępowania tj. zmianę stylu życia i/lub leczenie farmakologiczne. Zakresy stężeń obejmują poziom LDL-C < 55 mg/dl, od 55 do < 70 mg/dl, od 70 do < 100 mg/dl, od 155 do < 190 mg/dl oraz ≥ 190 mg/dl. Pacjenci po przebyciu zdarzenia sercowo-naczyniowego wg wytycznych ESC/EAS 2019 zaliczani są do grupy bardzo wysokiego ryzyka kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i przy LDL-C ≥ 55 mg/dl powinni niezwłocznie rozpocząć terapię farmakologiczną z równoczesną terapią niefarmakologiczną.

W 2018 roku opublikowano rekomendacje dotyczących leczenia dyslipidemii w Polsce przygotowane przez interdyscyplinarną grupę ekspertów, wspartą przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Według stanowiska grupy ekspertów SFSN Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, pacjenci po przebyciu ostrego zespole wieńcowym znajdują się w grupie ekstremalnego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, a celem terapeutycznym jest poziom LDL-C odpowiednio < 35 mg/dl oraz < 55 mg/dl. (III Deklaracja Sopocka)

Wnioskowane wskazanie refundacyjne alirokumabu obejmuje leczenie dorosłych pacjentów



Dokładne kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego zestawiono w aneksie.

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Hipercholesterolemia może mieć charakter pierwotny, najczęściej uwarunkowany genetycznie oraz wtórny, który jest objawem innych chorób. Wśród hipercholesterolemii pierwotnej wyróżnia się:

- hipercholesterolemię rodzinną homo- i heterozygotyczną,
- hipercholesterolemię rodzinną wywołaną defektem apolipoproteiny B100,
- hipercholesterolemię wielogenową.

Hipercholesterolemia pierwotna jest najczęściej skutkiem oddziaływań czynników środowiskowych takich jak nieprawidłowa dieta, mała aktywność fizyczna, palenie tytoniu lub uwarunkowań genetycznych. Hipercholesterolemia rodzinna (FH) dziedziczona jest w sposób au-

tosomalny, jako cecha dominująca. Charakteryzuje się wysokim poziomem LDL-C, przy zwykle prawidłowych poziomach pozostałych frakcji lipidowych. Dotychczas ustalono, iż przyczyną jest mutacja jednego z 3 genów:

- genu kodującego receptor LDL (opisano ok. 1600 mutacji),
- genu apolipoproteiny B100 (*apoB*), która jest ligandem dla receptora LDL,
- genu konwertazy proproteinowej subtilizyny/keksyny 9 (PCSK9), która powoduje nadekspresję tego białka i przyczynia się do zwiększenia aktywności degradacyjnej w stosunku do receptorów LDL. (Rynkiewicz 2013).

Autorzy publikacji Węgrzyn 2014 wśród 151 osób z kliniczną diagnozą FH u 66% pacjentów zidentyfikowali mutacje w genach LDLR i APOB (mutacja LDLR u 59%, APOB u 8%, obie mutacje u 2% osób). U pacjentów z klinicznie zdiagnozowaną heterozygotyczną FH mutacje w genach LDLR i APOB stwierdzono u 92% pacjentów. (Węgrzyn 2014) W Tab. 2 przedstawiono charakterystykę wymienionych monogenowych hipercholesterolemii rodzinnych.

Zawał mięśnia sercowego definiuje się jako śmierć komórek mięśnia sercowego z powodu długotrwałego niedokrwienia a w większości przypadków przyczyną jest postępująca miażdżycza tętnic wieńcowych. Nadmiar LDL-C w osoczu odkłada się w ścianach tętnic, co prowadzi do powstawania blaszki miażdżycowej. W miejscu uszkodzenia blaszki miażdżycowej, najczęściej w miejscu pęknięcia powstaje zakrzep, który zamykając światło tętnicy wieńcowej prowadzi do zawału mięśnia sercowego (Kopeć 2017). Zawał mięśnia sercowego może przebiegać dwojako: z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Przy samym ograniczeniu przepływu krwi chory często cierpi na dusznicę bolesną (UA) (Szczeklik 2015, Szczeklik 2019). Ponadto wg stanowiska europejskich i amerykańskich ekspertów w Czwartej Uniwersalnej definicji zawału serca dokonano podziału na typy w zależności od czynnika patologicznego i klinicznego, które zaprezentowano w Tab. 1. (ESC/ACC/AHA/WHF 2018).

Tab. 1. Kliniczna charakterystyka zawału serca według czwartej uniwersalnej definicji zawału serca (ESC/ACC/AHA/WHF 2018).

Kliniczna klasyfikacja zawału serca	Charakterystyka
Typ 1	- spowodowany przez miażdżycowo-zakrzepową chorobę wieńcową (CAD) i zazwyczaj wywołany przez uszkodzenie (pęknięcie lub erozję blaszki miażdżycowej)
Typ 2	- niedokrwienne uszkodzenie mięśnia sercowego w sytuacji nierównowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen - u pacjentów ze stabilną rozpoznaną lub domniemaną CAD jest następstwem bodźca stresowego takiego jak ostre krwawienie z przewodu pokarmowego z gwałtownym spadkiem stężenia hemoglobiny lub długotrwałą tachyarytmią z objawami klinicznymi niedokrwienia mięśnia sercowego
Typ 3	- obraz kliniczny typowy dla niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału mięśnia sercowego, wraz z przypuszczalnie nowymi zmianami niedokrwienymi w EKG lub migotaniem komór - zgon następuje wkrótce po wystąpieniu objawów, zanim nastąpi wzrost stężenia biomarkerów
Typ 4a	- zawał serca związany z przezskórną interwencją wieńcową

	- wzrost stężenia cTn do wartości przekraczającej 5-krotność URL na poziomie 99. centyla u pacjentów z prawidłowym stężeniem przed zabiegiem, które jest stabilne lub wykazuje tendencję spadkową
Typ 4b	- zawał serca będący następstwem zakrzepicy w stencie/stencie wchłanianym związanym z przeszkorną interwencją wieńcową, związany z przeszkorną interwencją wieńcową
Typ 4c	- zawał serca związany z restenozą w stencie po angioplastyce balonowej w tętnicy zaopatrującej w krew do obszaru zawału
Typ 5	- zawał serca związany z pomostowaniem tętnic wieńcowych (CABG, ang. <i>coronary artery bypass grafting</i>)

Tab. 2. Charakterystyka monogenowych hipercholesterolemii. (Idzior-Waluś 2009)

Zaburzenie monogenowe	Defekt genu	Dziedziczenie	Cechy biochemiczne	Cechy kliniczne	Typowy wiek występowania objawów	Długoterminowe ryzyko CV
Homozygotyczna FH (HoFH)	Receptora dla LDL	Autosomalne dominujące	TC > 10 mmol/l (390 mg/dl); LDL-C > 8 mmol/l (300 mg/dl); TG w normie	Rąbek rogówki, żółtaci ścięgien Achillesa i prostowników palców, guzowate żółtaki nad łokciami i kończynami	Wczesne dzieciństwo	Przedwczesna miażdżycza i choroby układu krążenia
Heterozygotyczna FH (HeFH)	Receptora dla LDL	Autosomalne dominujące	LDL-C > 4,9 mmol/l (190 mg/dl); TG w normie	Rąbek rogówki, żółtaki powiek, żółtaci ścięgien	20 - 30 lat	Przedwczesna miażdżycza i choroby układu krążenia we wczesnym i średnim okresie dorosłości
Rodzinny defekt apolipoproteiny B-100	Apolipoproteiny B-100	Autosomalne dominujące	Jak w HeFH	Jak w HeFH	Jak w HeFH	Jak w HeFH
Wzrost aktywności PCSK9	PCSK9	Autosomalne dominujące	Jak w HeFH	Jak w HeFH	Jak w HeFH	Jak w HeFH

2.1.2 Rozpoznanie

Diagnostykę hipercholesterolemii opisano na podstawie europejskich oraz polskich wytycznych i rekomendacji dotyczących postępowania w dyslipidemii oraz prewencji chorób sercowo-naczyniowych (ESC/EAS 2019, ESC 2019, ESC 2016, III Deklaracja Sopotcka, PTLK/KLRwP/ PTK 2016). Kryteria rozpoznania świeżego i przebytego zawału serca zaprezentowano według aktualnego stanowiska towarzystw kardiologicznych (ESC, ACCF, AHA i WHF 2018).

2.1.2.1 Lipidogram

Pomiar lipidów i lipoprotein w osoczu służy do oceny ryzyka choroby sercowo-naczyniowej na tle miażdżycy (ASCVD, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) w celu podjęcia stosownego działania prewencyjnego zmniejszającego to ryzyko (EAS/EAS 2019). Pomiar całkowitego cholesterolu w osoczu oraz HDL-C powinien być oznaczony do oszacowania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowego wg SCORE. Oznaczenie poziomu LDL-C w osoczu jest rekomendowane jako podstawowa metoda analizy lipidów w badaniach przesiewowych, diagnozowaniu oraz w celu oceny efektów podjętego leczenia hipolipemizującego. Triglicerydy należy oznaczać w celu zidentyfikowania osób, które mogą mieć większe ryzyko ASCVD ze względu na obecność podwyższonego stężenia aterogennego apolipoproteiny B (ApoB) zawierającego lipoproteiny bogate w triglicerydy i ich pozostałości oraz w celu zidentyfikowania osób, u których poziom LDL-C może nie odzwierciedlać rzeczywistego ryzyka ASCVD. Dotyczy to szczególnie populacji z cukrzycą lub zespołem metabolicznym. Ocena poziomu nie-HDL-C jest rekomendowana u pacjentów do oceny ryzyka szczególnie w populacji pacjentów z wysokim poziomem triglicerydów, cukrzycą, otyłością lub bardzo niskim poziomem LDL-C (ESC/EAS 2019).

2.1.2.2 Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

Kluczowe w wyborze postępowania w hipercholesterolemii jest nie tylko określenie lipidogramu i stężenia LDL-C w surowicy, ale także całkowitego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Populacja pacjentów z udokumentowaną miażdżycopochodną chorobą sercowo-naczyniową, cukrzycą typu 1 lub typu 2, bardzo wysokim poziomem indywidualnych czynników ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek, jest w grupie bardzo wysokiego lub wysokiego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. **Dla takiej grupy pacjentów nie jest wymagane stosowanie modeli szacujących ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych - wszystkie grupy tych pacjentów wymagają aktywnego monitorowania i zarządzania występującymi czynnikami ryzyka.** W przypadku pozostałych, pozornie zdrowych osób, wytyczne europejskie w praktyce klinicznej rekomendują stosowanie do oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego systemu SCORE (ang. *Systematic Coronary Risk Estimation*), ponieważ bazuje on na danych pochodzących z dużej kohorty, reprezentatywnej dla Europy (ESC/EAS 2019).

System SCORE oszacowuje 10-letnie ryzyko wystąpienia pierwszego śmiertelnego zdarzenia miażdżycowego (zawału serca, udaru mózgu lub innej choroby zamykającej tętnicę, w tym nagłego zgonu sercowego) u osób bez objawów chorobowych w wieku 40-65 lat. Do najważniejszych czynników wpływających na wynik SCORE należą: płeć, wiek, ciśnienie tętnicze skurczowe, stężenie cholesterolu całkowitego i palenie tytoniu.

W kilku krajach dokonano narodowych rekalkulacji kart ryzyka SCORE w celu uwzględnienia obecnych krajowych trendów w zakresie śmiertelności i rozkładu czynników ryzyka. Karty te prawdopodobnie lepiej odzwierciedlają poziomy ryzyka w danym kraju. Polskie Towarzystwo

Kardiologiczne zaleca używanie tablic ryzyka SCORE skalibrowanych dla polskiej populacji - Pol-SCORE. Ocena ryzyka w systemie Pol-SCORE została przedstawiona na Ryc. 1. (Zdrojkowski 2016).

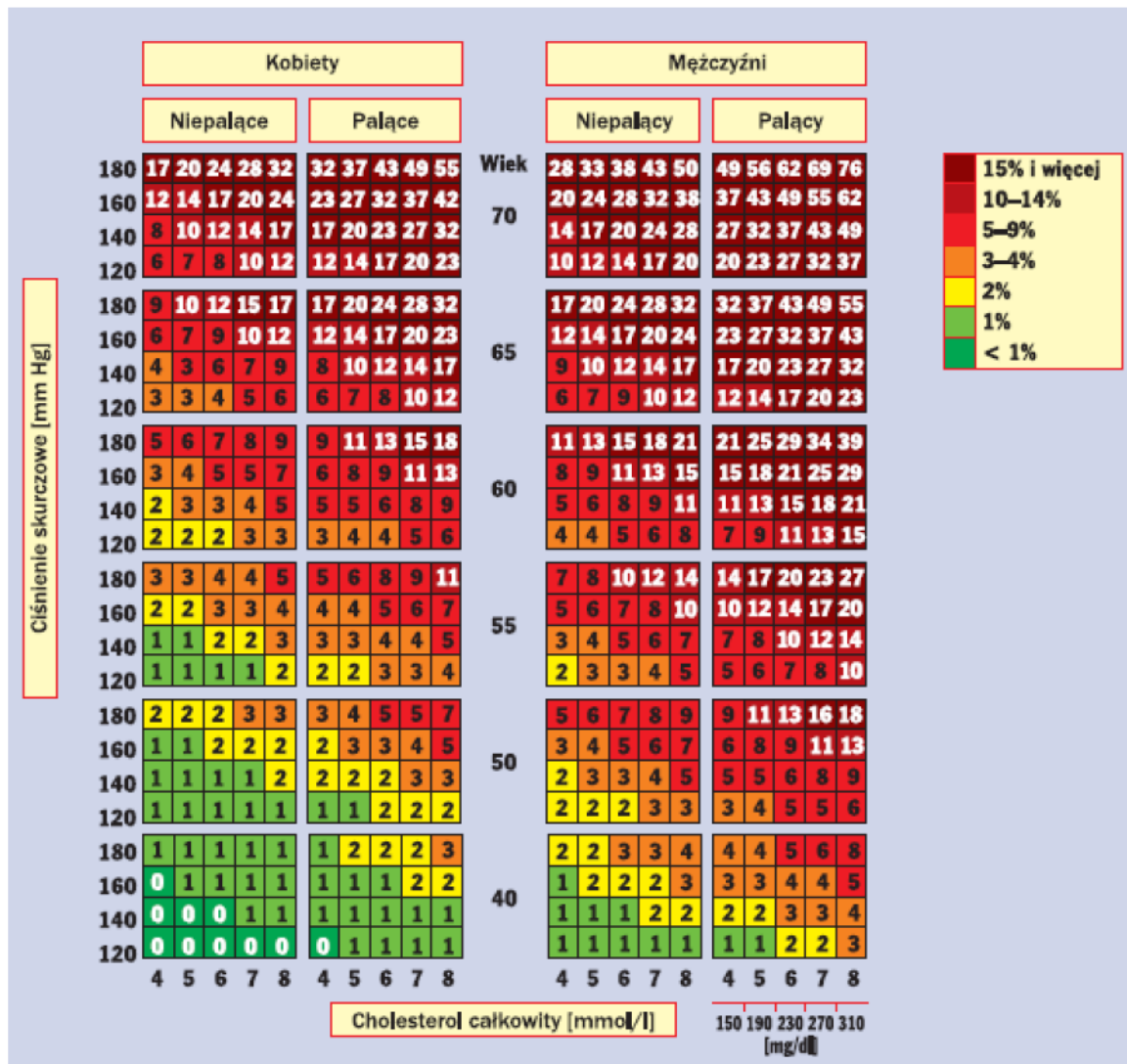
W europejskich wytycznych ESC/EAS zaproponowano cztery kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego, przyjęte na podstawie najlepszych dostępnych dowodów (Tab. 3).

W zależności od kategorii ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wyjściowego stężenia LDL-C w osoczu określa się strategię interwencji tj. zmianę stylu życia lub podjęcie farmakoterapii i odpowiednie cele terapeutyczne (Tab. 9 w rozdziale 2.1.6.1). U pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej celem terapeutycznym jest utrzymanie poziomu LDL-C < 55 mg/dl, a w podgrupie z więcej niż jednym zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w ciągu 2 lat poziom LDL-C powinien być utrzymywany poniżej 40 mg/dl (ESC/EAS 2019).

Należy podkreślić, że chorych po zdarzeniach sercowo-naczyniowych lub z udokumentowaną chorobą serca lub naczyń *a priori* zalicza się do grupy o bardzo dużym ryzyku sercowo-naczyniowym.

W polskich wytycznych zaproponowano pięć kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego, bazujące na wynikach SCORE oraz wartości docelowego stężenia LDL-C, jako pierwszorzędownego celu leczenia dla każdej z nich (Tab. 4). Zgodnie z polskimi wytycznymi należy wyróżnić pacjentów z ekstremalnie wysokim, bardzo wysokim, wysokim, umiarkowanym oraz niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Celem terapeutycznym u pacjentów z grupy ekstremalnego i bardzo wysokiego ryzyka jest poziom LDL-C odpowiednio < 35 mg/dl i < 55 mg/dl (III Deklaracja Sopocka).

Ryc. 1. Tablica SCORE skalibrowana dla polskiej populacji (Pol-SCORE). Liczby w tabeli oznaczają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat. Współczynniki umiarności użyte do analiz pochodzą z populacji generalnej, obejmującej również chorych na cukrzycę i/lub pacjentów po incydentach sercowo-naczyniowych. Może to prowadzić w starszych podgrupach wiekowych do niewielkiego przeszacowania otrzymanych wskaźników. (Zdrojkowski 2016)



Tab. 3. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie wytycznych ECS/EAS 2019.

Ryzyko	Kryteria
Bardzo wysokie	udokumentowana ASCVD – kliniczne lub jednoznacznie w badaniach obrazowych. Udokumentowana kliniczna ASCVD obejmuje: przebyty ostry zespół wieńcowy (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa), stabilna dławica piersiowa, rewaskularyzację w obrębie tętnic wieńcowych i innych tętnic, udar mózgu i przemijający napad niedokrwieny, choroba tętnic obwodowych. Jednoznacznie udokumentowana ASCVD w badaniach obrazowych obejmuje istotne blaszki miażdżycowe w koronarografii lub w ultrasonografii tętnic szyjnych.
	cukrzyca z uszkodzeniami narządowymi (mikroalbuminuria, retinopatia lub neuropatia), lub z co najmniej trzema poważnymi czynnikami ryzyka lub wczesny początek cukrzycy typu 1 o długim czasie trwania choroby (> 20 lat)
	ciężka przewlekła niewydolność nerek (filtracja kłębuszkowa < 30 ml/min/1,73m ²)
	10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD wg SCORE $\geq 10\%$
	Rodzinna hipercholesterolemia z ASCVD lub z innym poważnym czynnikiem ryzyka
Wysokie	znacznie podwyższone poziomy pojedynczych czynników ryzyka, zwłaszcza poziom cholesterolu > 310 mg/dl (np. hipercholesterolemia rodzinna), LDL-C > 190 mg/dl lub z ciśnieniem tętniczym $\geq 180/110$ mm Hg
	Rodzinna hipercholesterolemia bez dodatkowych poważnych czynników ryzyka
	większość pozostałych pacjentów z cukrzycą bez uszkodzenia narządów, u których czas choroby ≥ 10 lat lub z dodatkowym czynnikiem ryzyka
	umiarkowana przewlekła niewydolność nerek (filtracja kłębuszkowa 30-59 ml/min/1,73m ²)
	10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD wg SCORE $\geq 5\%$ i < 10%
Umiarkowane	Młody wiek (pacjenci z cukrzycą typu 1 < 35 lat, pacjenci z cukrzycą typu 2 < 50 lat) z czasem trwania cukrzycy < 10 lat, bez dodatkowych czynników ryzyka
	10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD wg SCORE $\geq 1\%$ i < 5%, do tej kategorii należy wiele osób w średnim wieku
Niskie ryzyko	10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD wg SCORE < 1%

Tab. 4. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie polskich rekomendacji. (III Deklaracja Sopotcka).

Ryzyko	Kryteria	Cel leczenia (LDL-C)
Ekstremalnie wysokie	Stan po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych i/lub rewaskularyzacjach	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)
	Przezskórne stentowanie pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej lub/i wielonaczyniowa choroba wieńcowa (kompleksowa angioplastyka w wielonaczyniowej chorobie wieńcowej)	
	Miażdżycy uogólniona – wielu łożysk naczyniowych z dodatkowymi czynnikami ryzyka	
	Progresja choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C < 55 mg/dl (<1,4 mmol/l)	
Bardzo wysokie	Progresja choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C < 70 mg/dl (<1,8 mmol/l)	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)
	Rozpoznany ostry zespół wieńcowy, choroba tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych	
	Stan po rewaskularyzacji	

Ryzyko	Kryteria	Cel leczenia (LDL-C)
	10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD wg SCORE $\geq 20\%$	
	Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3. lub 4. stadium bez innych czynników ryzyka	
	Hipercholesterolemia rodzinna	
	Przedwczesna choroba układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (w wieku < 55 lat u mężczyzn i < 65 lat u kobiet) w wywiadzie	
	Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę lub pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3. lub 4. stadium	
Wysokie	Co najmniej dwa czynniki ryzyka oraz ryzyko w skali Pol-SCORE od 10% do 20%	< 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l)
	Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3. lub 4. stadium bez dodatkowych czynników ryzyka	
Umiarkowane	Poniżej dwóch dodatkowych czynników ryzyka oraz ryzyko w skali Pol-SCORE $< 10\%$	< 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l)
Małe	Brak dodatkowych czynników ryzyka	< 115 mg/dl ($< 3,0$ mmol/l)

2.1.2.3 Zawał serca

Rozpoznanie zawału serca ustala się na podstawie badań podmiotowych, zwykle bólu w klatce piersiowej, mogącego świadczyć o zwężeniu tętnic wieńcowych, badań laboratoryjnych (pomiar stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego we krwi), EKG spoczynkowego, RTG klatki piersiowej, echokardiografii spoczynkowej oraz za pomocą koronarografii, która zwykle ujawnia zmiany w tętnicach wieńcowych odpowiedzialne za NSTEMI-ACS oraz pozwala określić konieczność i możliwości leczenia inwazyjnego. W rozpoznaniu świeżego lub przebytego zawału mięśnia sercowego wykorzystuje się również scyntyografię perfuzyjną serca i MR. Angiografia wieńcowa wykonana w ostrej fazie STEMI pozwala na stwierdzenie czy nastąpiło całkowite zamknięcie światła tętnicy odpowiedzialnej za zawał u 70-80% pacjentów. (Szczeklik 2019)

Świeży zawał serca można rozpoznać poprzez:

- wzrost i/lub spadek zwiększonego stężenia biomarkera sercowego (najlepiej troponiny) oraz przynajmniej jeden z następujących wykładników niedokrwienia mięśnia sercowego: objawy podmiotowe, zmiany w EKG wskazujące na świeże niedokrwienie, nowe patologiczne załamki Q w EKG, nową martwicę mięśnia sercowego lub nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości w badaniach obrazowych, lub poprzez zakrzep w tętnicy wieńcowej uwidoczony w badaniu angiograficznym lub autopsyjnym,
- nagły zgon serca z zatrzymaniem czynności serca, udokumentowany koronarograficznie lub badaniem sekcyjnym świeży zakrzep, gdy śmierć nastąpiła przed pobraniem próbek krwi lub zanim doszło do wzrostu stężenia biomarkera,
- zawał serca związany z PCI ujawniający się poprzez wzrost stężenia troponin sercowych oraz poprzez zmiany niedokrwienne w EKG, nowe patologiczne załamki Q w EKG, zmiany angiograficzne odpowiadające powikłaniu zabiegowemu lub nowy obszar nieżywnotnego mięśnia sercowego lub nowa nieprawidłowość odcinkowej ruchomości ściany serca w badaniu obrazowym,

- zawał serca związany z zakrzepicą w stencie wykryty za pomocą koronarografii lub w badaniu autopsyjnym u chorego z objawami klinicznymi niedokrwienia mięśnia sercowego oraz ze zwiększeniem i/lub zmniejszeniem stężenia biomarkera sercowego,
- zawał serca związany z CABG poprzez wzrost stężenia biomarkerów w okresie 48h po operacji, a także nowe patologiczne załamki Q albo nowy LBBB/RBBB, albo udokumentowana angiograficznie niedrożność pomostu wieńcowego lub nowa niedrożność natywnej tętnicy wieńcowej, albo udokumentowana badaniem obrazowym nowa martwica mięśnia sercowego,
- cechy świeżego zawału w badaniu patomorfologicznym. (Szczeklik 2019)

Przebyty zawał serca można rozpoznać, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:

- nowe patologiczne załamki Q, których nie można wytłumaczyć inną przyczyną niż niedokrwienie mięśnia sercowego,
- ubytek obszaru żywego mięśnia sercowego,
- cechy zagojonego lub gojącego się zawału serca w badaniu patomorfologicznym. (Szczeklik 2019).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Wg WHO ok. jedna trzecia przypadków choroby niedokrwiennej serca związana jest z podwyższonym cholesterolem. Szacuje się, że podwyższony cholesterol jest przyczyną 4,5% zgonów na całym świecie. (WHO 2019)

Podwyższony poziom cholesterolu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, tj.:

- choroby niedokrwiennej serca,
- zawału serca,
- udaru mózgu,
- choroby naczyń obwodowych.

Do charakterystycznych i najczęstszych objawów hipercholesterolemii zalicza się żółtaki, czyli złogi cholesterolu lub innych cząsteczek tłuszczowych znajdujące się w skórze oraz rąbek starczy rogówki. Do często występujących żółtaków należą: żółtaki płaskie powiek, żółtaki ścięgna Achillesa, żółtaki guzowate oraz żółtaki wyniosłe skórne, zwykle występujące na wyprostowanych powierzchniach stawów kolanowych i łokciowych. (Szczeklik 2015)

Wykazano, iż stężenie LDL-C jest jednym z modyfikowalnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a jego redukcja obniża ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Silna zależność między stężeniem LDL-C, a ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych znalazła odzwierciedlenie w europejskich wytycznych klinicznych dotyczących profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych, które szacowanie ryzyka zgonu uzależniają między innymi od stężenia LDL-C, a jako pierwszorzędowy cel leczenia hipercholesterolemii wskazują redukcję poziomu LDL-C. Zarówno badania kliniczne, genetyczne, jak i epidemiologiczne wskazały na zależność pomiędzy podwyższonym poziomem LDL-C i rozwojem miażdżycy oraz zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE),

a także pomiędzy spadkiem stężenia LDL-C i zmniejszeniem ryzyka wystąpienia MACE. (CCT 2012, ESC/EAS 2016, Cannon 2015, Gould 2007, Cohen 2006, Ference 2012, Humphries 2006, Lewington 2007)

Pierwszym etapem rozwoju zawału serca jest wystąpienie niedokrwienia mięśnia sercowego. Do objawów podmiotowych należą: ból w klatce piersiowej, występujący u 80% chorych, duszność, osłabienie, zawroty głowy, stan przedomdleniowy lub omdlenie, kołatanie serca, ból w nadbrzuszu środkowym lub w prawym górnym kwadrancie brzucha, z towarzyszącymi nudnościami, czasem wymiotami (może być jedyną dolegliwością) oraz uczucie niepokoju lub lęku.

Do niecharakterystycznych objawów przedmiotowych zawału serca zalicza się: stan podgorączkowy, bladość, poty, przyśpieszenie rytmu serca i tętna, ciśnienie tętnicze najczęściej prawidłowe (gdy zmniejsza się rzut serca, ciśnienie skurczowe się obniża albo może wystąpić wzrost ciśnienia tętniczego wskutek wzmożonej stymulacji współczulnej), cwał serca (III lub IV ton), szmery nad sercem, rzężenia nad płucami oraz sinica obwodowa.

Znaczna część chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST umiera przed dotarciem do szpitala. W przypadku blisko 10% chorych przebieg jest skąpoobjawowy, a rozpoznanie ustala się dopiero po upływie kilku dni, a nawet miesięcy na podstawie EKG i badań obrazowych.

Jeżeli niedokrwienie mięśnia sercowego jest objawowe klinicznie lub zostało wykryte na podstawie zmian w EKG przy jednoczesnym stwierdzeniu uszkodzenia mięśnia sercowego, właściwe jest rozpoznanie ostrego zawału serca. Jeżeli nie stwierdzono klinicznych cech niedokrwienia mięśnia sercowego wówczas zwiększone stężenie troponiny sercowej (cTn) może wskazywać na ostre uszkodzenie mięśnia sercowego lub przewlekłe, trwające uszkodzenie, jeśli nie obserwuje się zmian stężenia cTn. Uszkodzenie mięśnia sercowego definiuje się jako wykrycie zwiększonego stężenia troponiny sercowej we krwi powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych (ULR), wyznaczonej na poziomie 99. centyla w zdrowej populacji. u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego, u których wykluczono zawał mięśnia sercowego na podstawie prawidłowego stężenia biomarkerów sercowych (\leq URL na poziomie 99. centyla), może występować niestabilna dławica piersiowa lub inne rozpoznanie (ESC/ACC/AHA/WHF 2018).

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) jest postrzegany jako stan zagrożenia życia wymagający szybkiej reperfuzji, natomiast duża część klinicystów uważa NSTEMI za łagodniejszą postać zawału serca, która wiąże się z lepszym rokowaniem (Osadnik 2009). Przyczyną różnic w rokowaniu odległym po zawale serca jest odmienna charakterystyka kliniczna chorych z NSTEMI i STEMI. Najczęściej chorzy z NSTEMI są starsi, częściej płci żeńskiej, obciążeni wywiadem w kierunku przebytego zawału serca i niewydolności serca. Natomiast u pacjentów z NSTEMI częściej stwierdza się cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze (Osadnik 2009).

Szacuje się, że częstość zgonów z powodu STEMI w okresie hospitalizacji wynosi około 8,4% a wśród chorych zakwalifikowanych do leczenia reperfuzyjnego - 6%. Przed zakończeniem hospitalizacji określa się ryzyko krótko i długoterminowe. O rokowaniu odległym decydują następujące czynniki (Szczeklik 2019):

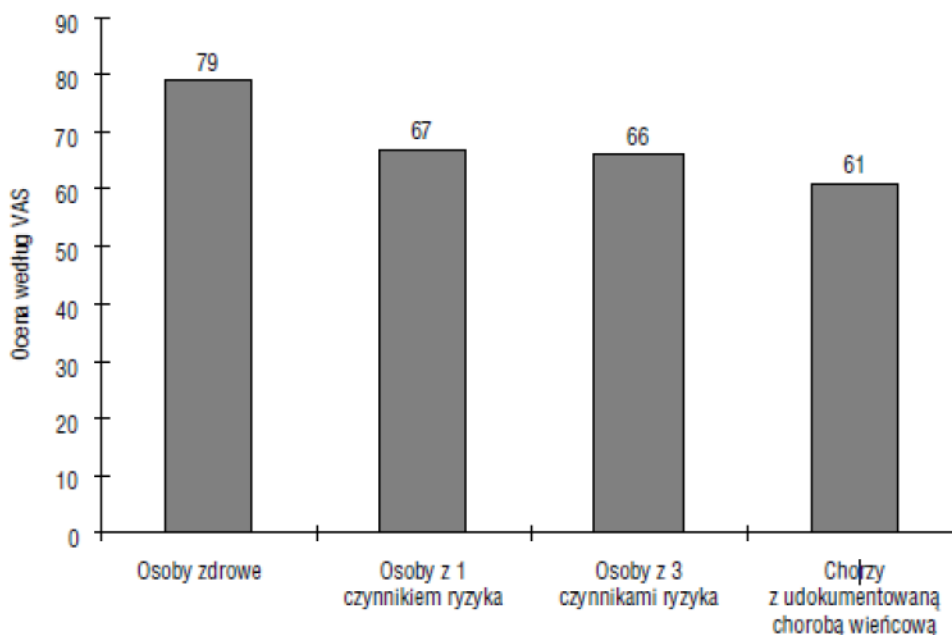
- stopień uszkodzenia i upośledzenia czynności lewej komory,
- nasilenie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych,

- podatność na występowanie groźnych komorowych zaburzeń rytmu.

Chorzy z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST stanowią niejednorodną grupę o zróżnicowanym rokowaniu. Rokowanie jest lepsze u chorych z niestabilną dławicą piersiową (śmiertelność 30-dniowa <2%) niż u chorych z NSTEMI (śmiertelność 30-dniowa ok 5%). Umieralność chorych po ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST w ciągu 6 mies. wynosi około 12%. Długoterminowe obserwacje pacjentów wskazują jednak, że u chorych po ACS bez uniesienia odcinka ST po 4 latach jest 2-krotnie większa niż u pacjentów po STEMI (Szczeklik 2019). Choroba sercowo-naczyniowa jest główną przyczyną przedwczesnej śmiertelności i życia z niepełnosprawnością w Europie. Istnieje wiele czynników wpływających na rozwój CVD, w tym związane ze stylem życia (palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej, złe nawyki żywieniowe), związane ze stanem zdrowia (podwyższone ciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, dyslipidemie, w tym hipercholesterolemia) oraz czynniki niemodyfikowalne takie jak wiek, czy płeć (ESC/EAS 2019).

Spadek jakości życia związanej ze zdrowiem w populacji pacjentów z hipercholesterolemią może następować przede wszystkim po wystąpieniu zdarzenia sercowo-naczyniowego. Zaobserwowano obniżenie jakości życia pacjentów z chorobą wieńcową w porównaniu z osobami zdrowymi (Ryc. 2). Jakość życia ulega obniżeniu wraz z obecnością i stopniem natężenia modyfikowalnych czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze, czynny nikotynizm, zaburzenia gospodarki lipidowej, cukrzyca, otyłość oraz siedzący tryb życia. Największy spadek jakości życia obserwowano wśród osób po przebytych zawale serca. Obniżone wartości parametrów oceny jakości życia pacjentów z chorobą wieńcową są w odległej perspektywie niezależnym czynnikiem prognostycznym, zwiększającym ponad 3-krotnie prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, co pozwala traktować niski poziom jakości życia jako potencjalny czynnik ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. (Pietrasik 2007)

Ryc. 2. Ocena jakości życia z wykorzystaniem skali VAS (ang. *Visual Analog Scale*) w populacji osób zdrowych, chorych z 1 lub 3 czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz populacji chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową. (Pietrasik 2007)



2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.4.1 Hipercholesterolemia

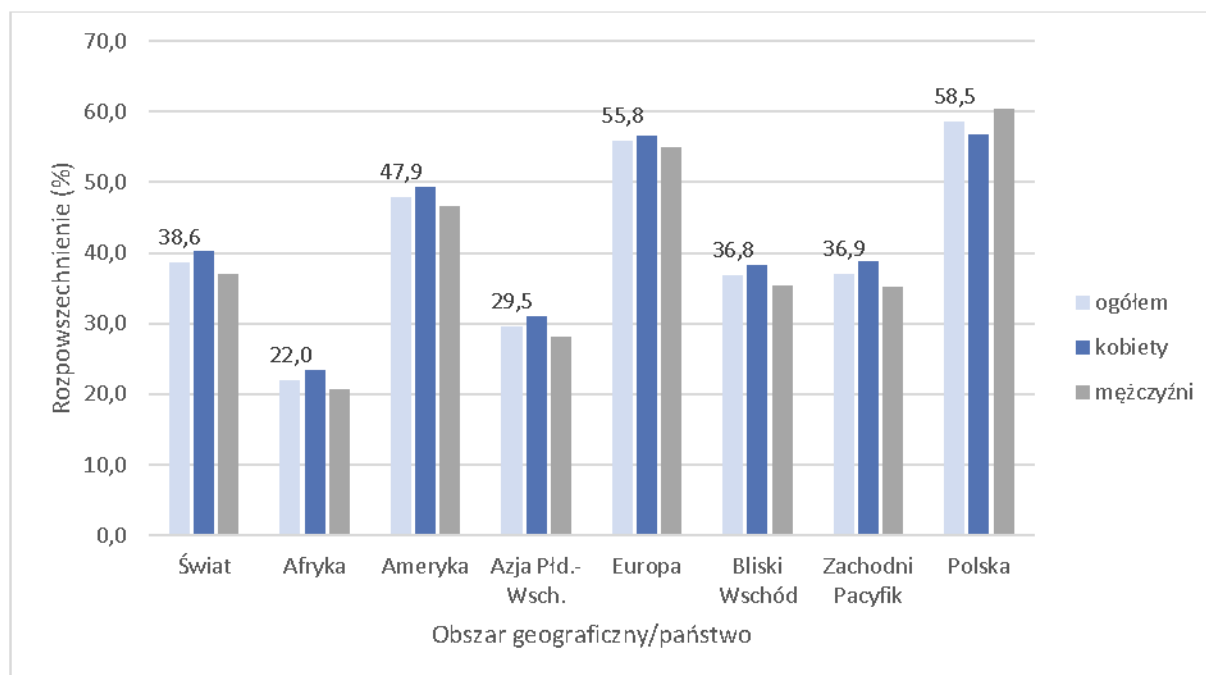
Podwyższony poziom cholesterolu jest powszechnym problemem na całym świecie. Według danych WHO (ang. *World Health Organization*) w 2008 roku podwyższony poziom cholesterolu, zdefiniowany jako stężenie cholesterolu całkowitego $\geq 5,0$ mmol/l (ok. 190 mg/dl), miało 39% populacji (37% mężczyzn, 40% kobiet). Odsetek pacjentów z podwyższonym cholesterolem jest zróżnicowany w zależności od obszaru geograficznego (Ryc. 3). Najwyższy odsetek pacjentów z cholesterolem $\geq 5,0$ mmol/l stwierdzono w Europie (55,8%) oraz Ameryce (47,9%), natomiast najniższy w Afryce (22,0%). Na tle danych z całego świata Polska charakteryzuje się wysokim rozpowszechnieniem podwyższonego stężenia cholesterolu w populacji (58,5%). (WHO 2008b, WHO 2008c).

Wg oszacowań WHO w roku 2008 średnie stężenie cholesterolu na świecie w grupie wiekowej powyżej 25 lat wyniosło odpowiednio 4,8 mmol/l u kobiet oraz 4,6 mmol/l u mężczyzn. (WHO 2008a).

Podwyższony poziom cholesterolu związany jest ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób sercowo-naczyniowych, w tym choroby niedokrwiennej serca, zawału serca, choroby naczyń obwodowych, udaru mózgu, a także ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Już 10-procentowa redukcja stężenia cholesterolu u 40-latka prowadzi do redukcji ryzyka wystąpienia chorób serca o 50% w ciągu 5 lat, natomiast u 70-latka prowadzi do redukcji ryzyka chorób serca o 20% w ciągu 5 lat. (WHO 2019, ESC 2016)

Należy zaznaczyć, iż choroby sercowo-naczyniowe są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. W 2012 roku przyczyniły się do 17,5 mln, czyli ok. 31% wszystkich zgonów. (WHO 2016)

Ryc. 3. Rozpowszechnienie występowania podwyższonego poziomu cholesterolu we krwi (≥ 5 mmol/l) wg WHO w 2008 roku. (WHO 2008b, WHO 2008c)



Rozpowszechnienie hipercholesterolemii w Polsce oceniano w badaniach epidemiologicznych zarówno w populacji całkowitej, jak i w populacji z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Zestawienie odnalezionych badań przedstawiono w Tab. 5.

Do najnowszych badań przeprowadzonych w grupie pacjentów reprezentatywnych dla całej populacji Polski należą badania WOBASZ, WOBASZ II i NATPOL.

Badanie **WOBASZ (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia)** przeprowadzone zostało w latach 2003-2005 w populacji 6 392 mężczyzn oraz 7 153 kobiet w wieku 20-74 lat. Hipercholesterolemia została zdefiniowana jako poziom cholesterolu całkowitego ≥ 5 mmol/l (190 mg/dl) lub LDL-C ≥ 3 mmol/l (115 mg/dl), natomiast osiągnięcie celu leczenia jako poziom cholesterolu całkowitego < 5 mmol/l lub LDL-C < 3 mmol/l. Wyniki badania WOBASZ wskazują, iż rozpowszechnienie hipercholesterolemii w Polsce wynosi 67% w populacji mężczyzn oraz 64% w populacji kobiet. Stwierdzono duże zróżnicowanie częstości występowania hipercholesterolemii w zależności od województwa (od 48% dla kobiet i 54% dla mężczyzn w województwie dolnośląskim, do 77% dla kobiet i mężczyzn odpowiednio w województwie pomorskim i kujawsko-pomorskim). Dane uzyskane z kwestionariuszy wskazują, iż 76% mężczyzn i 69% kobiet nie było poinformowanych o występowaniu hipercholesterolemii. Dalsze 14% mężczyzn i 18% kobiet było poinformowanych o podwyższonym stężeniu cholesterolu jednak nie stosowało diety i nie przyjmowało leków w celu jego obniżenia. 7% mężczyzn i 11% kobiet stosowało leczenie (dieta lub leczenia farmakologiczne), jednak nie osiągnęło celu leczenia. Jedynie u 3% mężczyzn i 2% kobiet osiągnięto cel leczenia stosując dietę lub środki farmakologiczne (Ryc. 6).

W badaniu **WOBASZ** wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe ($> 5\%$ wg systemu SCORE, system opisany szczegółowo w rozdziale 2.1.2.1) stwierdzono u 46% mężczyzn oraz 21% kobiet. Spośród osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym u 76% mężczyzn oraz 80% kobiet zdiagnozowano hipercholesterolemię.

W latach 2013-2014 przeprowadzone zostało badanie **WOBASZ II** w populacji 2 760 mężczyzn oraz 3 410 kobiet w wieku powyżej 20 lat, w tym 2 481 mężczyzn i 3 023 kobiet w wieku od 20 do 74 lat. Hipercholesterolemia została zdefiniowana, podobnie jak w badaniu WOBASZ, jako poziom cholesterolu całkowitego ≥ 5 mmol/l (190 mg/dl) lub LDL-C ≥ 3 mmol/l (115 mg/dl). Cel leczenia w badaniu WOBASZ II został uzależniony od pierwotnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Docelowy poziom LDL-C u pacjentów w grupie bardzo wysokiego oraz wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wyniósł odpowiednio poniżej 1,8 mmol/l i poniżej 2,5 mmol/l. Celem leczenia wśród pacjentów z umiarkowanym i niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym było osiągnięcie poziomu LDL-C poniżej 3 mmol/l i całkowitego cholesterolu poniżej 5 mmol/l. Wyniki badania WOBASZ II wskazują, że rozpowszechnienie hipercholesterolemii w Polsce wynosi 70,3% wśród mężczyzn i 64,3% wśród kobiet w wieku powyżej 20 lat oraz 63,5% wśród mężczyzn i 57,8% wśród kobiet w wieku 20-74 lat. Stwierdzono duże zróżnicowanie częstości występowania hipercholesterolemii w zależności od województwa: od 49% do 78% dla mężczyzn powyżej 20 roku życia (od 46% do 72% w wieku 20-74 lat) odpowiednio w województwie lubelskim i zachodnio-pomorskim oraz od 47% do 76% dla kobiet powyżej 20 roku życia (od 39% do 68% w wieku 20-74 lat) odpowiednio w województwie łódzkim i opolskim. Nie odnotowano istotnych różnic w występowaniu hipercholesterolemii w Polsce między badaniami WOBASZ i WOBASZ II (z wyjątkiem województwa Łódzkiego i Dolnośląskiego; Ryc. 4). Dane uzyskane z kwestionariuszy wskazują, iż 60,5% mężczyzn i 60,9% kobiet nie było poinformowanych o występowaniu hipercholesterolemii. Dalsze 17% mężczyzn i kobiet było poinformowanych o podwyższonym stężeniu cholesterolu jednak nie

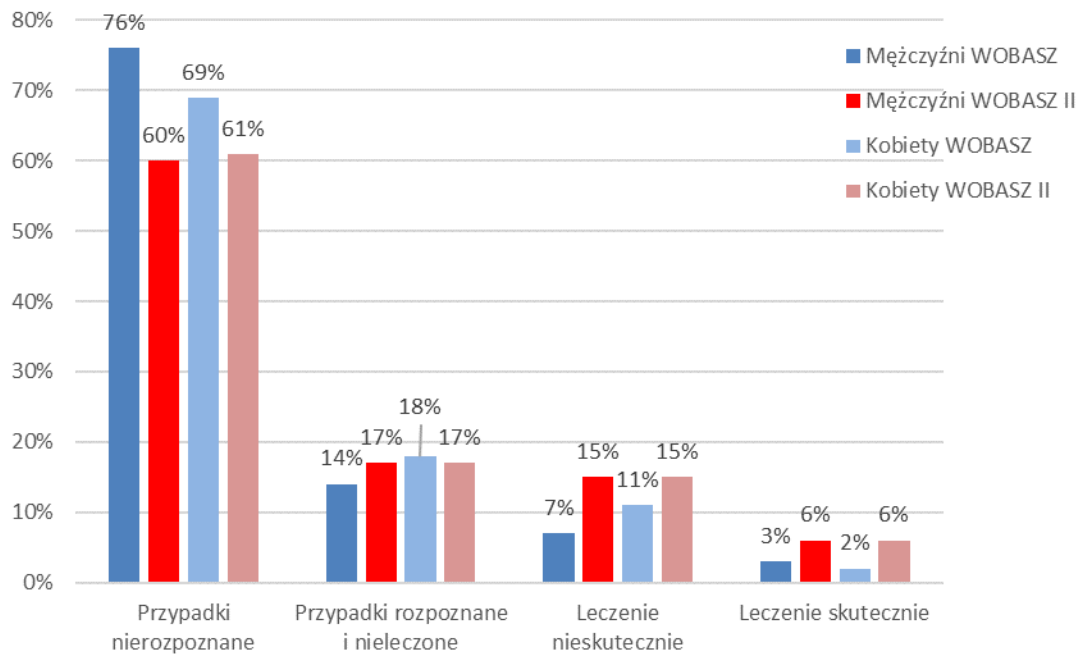
stosowało diety i nie przyjmowało leków w celu jego obniżenia. 15% mężczyzn i kobiet stosowało leczenie (odpowiednie dla grupy ryzyka sercowo-naczyniowego), jednak nie osiągnęło celu leczenia. Jedynie u 6% pacjentów osiągnięto cel leczenia stosując leczenie (Ryc. 6).

W badaniu **NATPOL 2011** wzięło udział 2 401 osób w wieku 18-79 lat, które stanowiły reprezentatywną próbę dla całej populacji Polski. Hipercholesterolemię zdefiniowano jako stężenie cholesterolu całkowitego ≥ 5 mmol/l (190 mg/dl). Wyniki badania wskazują, iż hipercholesterolemia występuje u 61% osób. Stwierdzono jednak, iż 65% przypadków hipercholesterolemii pozostaje nierozpoznanych, 22% stanowią przypadki rozpoznane, ale nieleczone, 6% przypadków jest leczona nieskutecznie, a jedynie u 8% Polaków hipercholesterolemia jest leczona skutecznie (Ryc. 7).

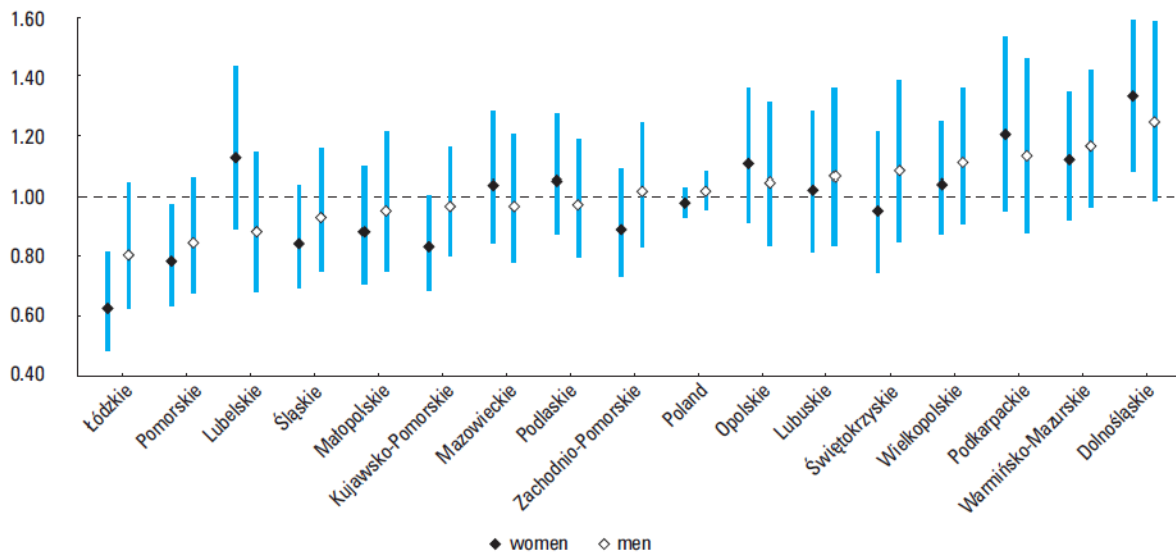
Badanie **POLSCREEN** (lata 2002-2005) było największym przekrojowym badaniem pacjentów POZ z całej Polski oceniającym częstość występowania głównych czynników ryzyka choroby wieńcowej, w tym hipercholesterolemii i ich kontroli w populacji dorosłych (3 634 ośrodki badawcze, 7 602 lekarzy). W badaniu wzięło udział 734 519 osób w wieku powyżej 35 lat. Hipercholesterolemia została zdefiniowana jako poziom cholesterolu całkowitego ≥ 5 mmol/l. Zgodnie z wynikami badania POLSCREEN hipercholesterolemia występuje u 66,2% kobiet oraz 72,9% mężczyzn, przy czym stężenie cholesterolu w granicach 6,0-6,5 mmol/l, wymagające głównie poprawy stylu życia i porady dietetycznej, stwierdzono u 48,9% kobiet oraz 48,1% mężczyzn, natomiast stężenie $>6,5$ mmol/l, wymagające leczenia farmakologicznego, stwierdzono u 24% kobiet i 18,1% mężczyzn. Zauważono, iż 56% przypadków hipercholesterolemii w grupie mężczyzn i 52% przypadków w grupie kobiet pozostaje nierozpoznanych, odpowiednio 13% i 16% stanowią przypadki rozpoznane, ale nieleczone, 22% i 26% przypadków jest leczona nieskutecznie, a jedynie u 8% mężczyzn i 7% kobiet hipercholesterolemia jest leczona skutecznie (Ryc. 8).

W latach 2011-2012 w populacji pacjentów kardiologicznych (w zdecydowanej większości z dużym lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym) przeprowadzono badanie **PRE-CUK**. Badanie miało charakter ankietowy i objęło prawie 32 tys. pacjentów w wieku 18-100 lat (najwięcej chorych w wieku 20-74 lata). Zgodnie z wynikami ankiet hipercholesterolemia, zdefiniowana jako poziom LDL-C >130 mg/dl, występowała u 42,9% osób, a hipercholesterolemia rodzinna u 15,1% pacjentów. Nie odnaleziono danych dotyczących współczynników zapadalności na hipercholesterolemię w populacji polskiej.

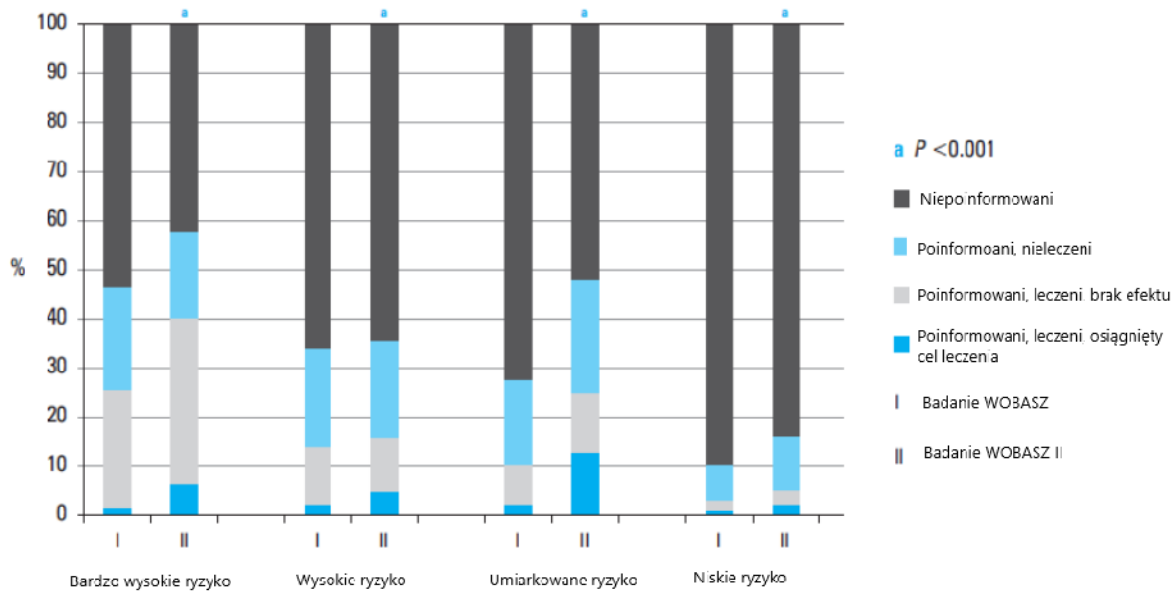
Ryc. 4. Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii w Polsce na podstawie badania WOBASZ (lata 2003-2005) i WOBASZ II (lata 2013-2014).



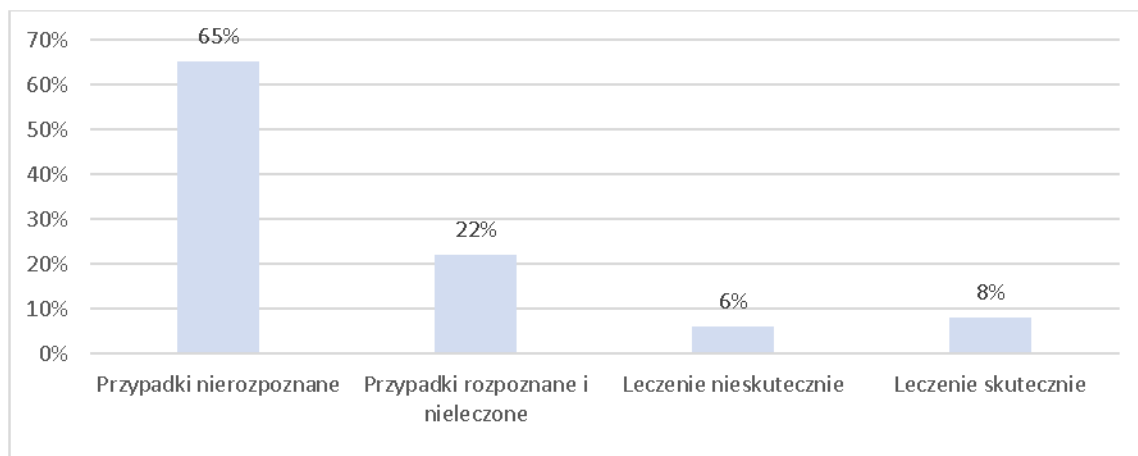
Ryc. 5. Zmiana występowania hipercholesterolemii wśród kobiet i mężczyzn w wieku 20-74 lat między badaniami WOBASZ (2003-2005) i WOBASZ II (2013-2014). (Pająk 2016)



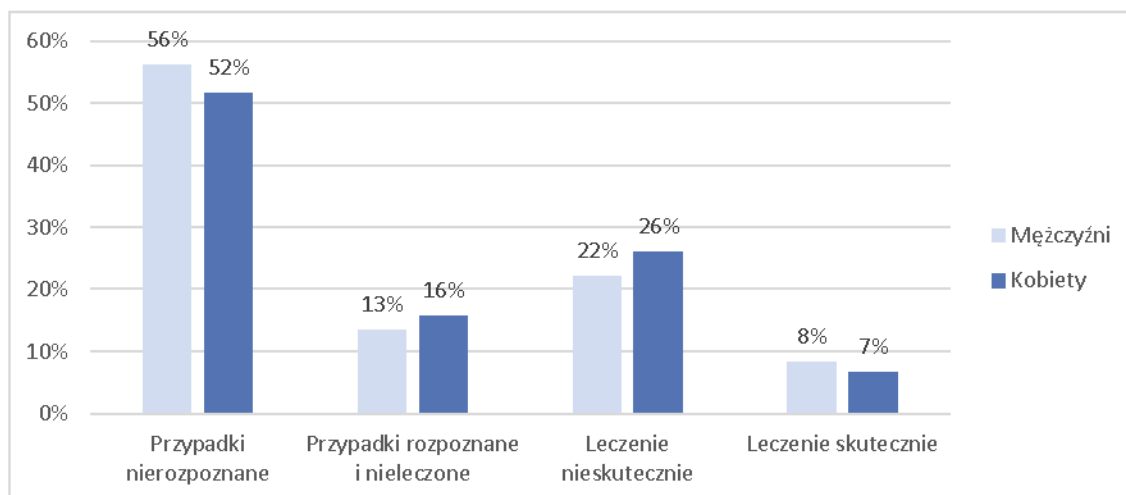
Ryc. 6. Porównanie skuteczności diagnostyki i skuteczności leczenia hipercholesterolemii w latach 2003-2005 (WOBASZ) i 2013-2014 (WOBASZ II). (Pająk 2016)



Ryc. 7. Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii w Polsce na podstawie badania NATPOL 2011.



Ryc. 8. Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii w Polsce na podstawie badania POLSCREEN (lata 2002-2005).



Tab. 5. Rozpowszechnienie hipercholesterolemii w Polsce na podstawie danych z badań epidemiologicznych/przesiewowych.

Badanie	Lata	Populacja	Wiek	N	Odsetek z hipercholesterolemią	Definicja hipercholesterolemii*
BADANIA W POPULACJI GENERALNEJ						
POL-MONICA	1983-1994	mieszkańcy Warszawy	20-74 lata	b.d.	65%	b.d.
		mieszkańcy Krakowa i byłego województwa tarnobrzeskiego	20-74 lata	b.d.	53%	b.d.
POL-MONICA BISA	2001	mieszkańcy byłego województwa tarnobrzeskiego	20-74 lata	1 179	Hipercholesterolemia łagodna: 31,47%	hipercholesterolemia łagodna: 200 ≤TC ≤239 mg/dl oraz TG <200mg/dl hipercholesterolemia znaczna: TC ≥240 mg/dl i TG <200 mg/dl
					Hipercholesterolemia znaczna: 12,72%	
					53%**	TC ≥200 mg/dl**
POL-MONICA BISb	2001	mieszkańcy Warszawy	20-74 lata	1 364	Hipercholesterolemia łagodna: 32%	hipercholesterolemia łagodna: 200 ≤TC ≤239 mg/dl oraz TG <200mg/dl hipercholesterolemia znaczna: TC ≥240 mg/dl i TG <200 mg/dl
					Hipercholesterolemia znaczna: 14,2%	
					55%**	TC ≥200 mg/dl**
NATPOL PLUS	2002	próba reprezentatywna dla całej populacji Polski	18-94 lat	3 051	60,70%	TC ≥190 mg/dl
Lipidogram 2004	2004	populacja chorych rekrutowana z 700 ośrodków POZ z 444 polskich miast	≥30 lat	16 657	81,70%	TC >200 mg/dl lub LDL-C >160 mg/dl lub stosowanie leków hipolipemizujących
WOBASZa WOBASZb	2003-2005	próba reprezentatywna dla całej populacji Polski	20-74 lata	13 545	mężczyźni: 67% kobiety: 64%	TC ≥190 mg/dl lub LDL-C ≥115 mg/dl
WOBASZ II	2013-2014	próba reprezentatywna dla całej populacji Polski	≥20 lat (20-74 lata)	6170 (5504)	mężczyźni: 70% kobiety: 64% (mężczyźni: 64% kobiety: 58%)	TC ≥190 mg/dl lub LDL-C ≥115 mg/dl
NATPOL 2011	2011	próba reprezentatywna dla całej populacji Polski	18-79 lat	2 401	61%	TC ≥190 mg/dl

Badanie	Lata	Populacja	Wiek	N	Odsetek z hipercholesterolemią	Definicja hipercholesterolemii*
PONS (badanie w toku)	2011	mieszkańcy Kielc i powiatu kieleckiego	45-64 lat	13 116	62%	LDL-C >115 mg/dl
BADANIA W POPULACJI PODDANEJ BADANIOM PRZESIEWOWYM WYKRYWAJĄCYM CZYNNIKI RYZYKA CV						
Projekt 400 miast (badanie pilotażowe)	2003	mieszkańcy wybranych miast w województwach pomorskim, małopolskim i wielkopolskim	18-92 lata	5 171	74%	TC >190 mg/dl
POLSCREEN	2002-2005	pacjenci POZ	35-104 lata	734 519	69,6%	TC >190 mg/dl lub przyjmowanie leków hipolipemizujących
POLKARD 2012	2007-2008	pacjenci POZ ze wszystkich województw	35-55 lat	7 102	58-62,5%	LDL-C \geq 115 mg/dl
					64,5-66%	TC >190 mg/dl
POLKARD 2011 (Łomża i Kolno)	2007	pacjenci POZ z powiatu tomżyńskiego i kolneńskiego	35-55 lat	1 168	7,80%	LDL-C \geq 130 mg/dl
POLKARD 2010 (Zgierz)	2008	mieszkańcy Zgierza	35-55 lat	124	54%	LDL-C \geq 130 mg/dl
					66%	LDL-C >115 mg/dl
Kowalski 2005 (Łódź)	2005	mieszkańcy Łodzi, pacjenci z/bez choroby niedokrwiennej serca,	b.d.	158	54%	leczenie hipolipemizujące lub nieprawidłowe stężenie cholesterolu (brak wartości granicznej)
BADANIA W POPULACJI Z MINIMUM DUŻYM RYZYKIEM CV						
WOBASZb	2003-2005	pacjenci z dużym ryzykiem w skali SCORE	40-70 lat	4 442	mężczyźni: 76% kobiety: 80%	TC \geq 190 mg/dl lub LDL-C \geq 115 mg/dl
Lipidogram 2004	2004	pacjenci z CVD	18-92 lata	3 465	88%	TC >200 mg/dl lub LDL-C >160 mg/dl lub stosowanie leków hipolipemizujących
Pres 2010	1998-2006	pacjenci ze STEMI leczeni metodą PCI w Zabrze	śr. 59,5 lat (\pm 11,2)	1 808	60%	TC >200 mg/dl lub stosowanie leków hipolipemizujących
POLKARD-SPOK 2004	2003	pacjenci z minimum dużym ryzykiem CV	śr. 62,5 (\pm 10,9)	6 827	49,20%	dyslipidemia bez definicji w publikacji
POLKARD-SPOK 2006	2003-2005	pacjenci po zawale	śr. 63,2 (\pm 10,3)	8 972	74,67%	

Badanie	Lata	Populacja	Wiek	N	Odsetek z hipercholesterolemią	Definicja hipercholesterolemii*
RECENT	2005	pacjenci z chorobą wieńcową leczeni w ośrodkach opieki medycznej (POZ i specjalistów),	19-102 lata	2 593	57,6%	dyslipidemia w wywiadzie bez definicji w publikacji
STOK	2002	pacjenci z chorobą wieńcową wypisani ze szpitala (242 polskie oddziały kardiologiczne i internistyczne) w 2002	śr. 62,8	31 362	33,99%	TC >200 mg/dl
Kowalski 2005 (Łódź)	2005	pacjenci z chorobą niedokrwienną serca, mieszkańcy Łodzi	b.d.	196	88%	leczenie hipolipemizujące lub nieprawidłowe stężenie cholesterolu (brak wartości granicznej)
PRECUK	2011-2012	chorzy z ryzykiem sercowo-naczyniowym	18-100 lat	31 924	42,93% Hipercholesterolemia rodzinna: 15,09%	LDL >130 mg/dl
OSLO-Pol	2010-2011	pacjenci z obszaru całej Polski leczeni przez co najmniej 6 miesięcy z powodu zaburzeń lipidowych	> 18 lat	26 155	63,1%	hipercholesterolemia stwierdzona co najmniej przed rokiem, dane z wywiadu

* uwzględniono informację o dyslipidemii o ile nie zamieszczono danych dotyczących hipercholesterolemii, zgodnie z badaniem WOBASZ trójglicerydemie przy prawidłowych stężeniach cholesterolu stwierdza się rzadko, tj. u 5% mężczyzn i 2% kobiet, podobnie izolowane małe stężenie HDL-C u 2% mężczyzn i 3% kobiet.

** sumaryczny odsetek liczony dla pojedynczego kryterium TC \geq 200 mg/dl, co w konsekwencji oznacza włączenie chorych na hipercholesterolemię łagodną, hipercholesterolemię znaczną, hiperlipamię mieszaną, wg klasyfikacji w badaniu

2.1.4.2 Zawał serca

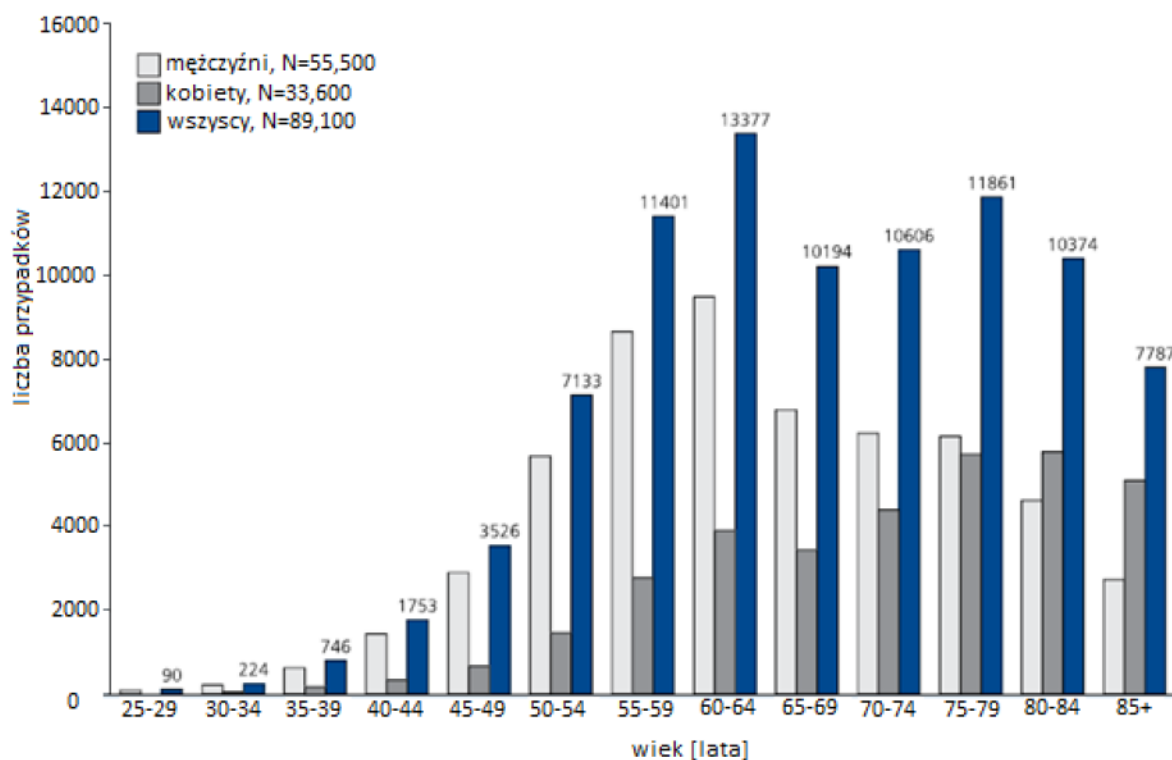
Zawał mięśnia sercowego odpowiada za ponad 15% zgonów rocznie na całym świecie, z czego w większości są to zawały serca bez uniesienie odcinka ST (NSTEMI). (Jayaraj 2018)

Według Ogólnopolskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych (PL-ACS, ang. *acute myocardial infarction*) każdego roku odnotowuje się ponad 100 tys. przypadków ostrego zespołu wieńcowego, z czego 79,5 tys. to zawały serca. (Poloński 2009, Poloński 2011, Gierlotka 2012)

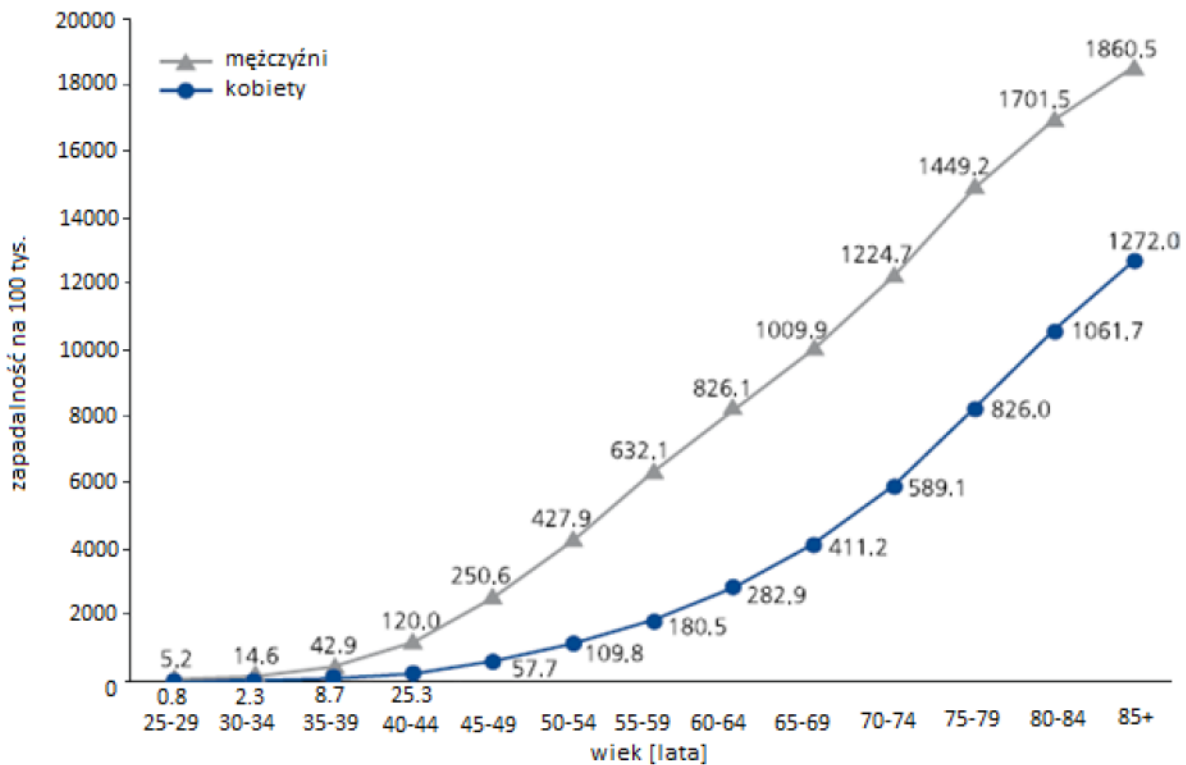
Zapadalność na OZW wynosiła w Polsce w 2018 roku 2997/mln mieszkańców, z czego na NSTEMI -1224, a UA -1022. Zapadalność na STEMI w tym samym roku wyniosła 735/mln mieszkańców. (Szczeklik 2019)

Według danych z Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL w latach 2009-2012 liczba osób hospitalizowanych w Polsce z powodu ostrego zawału serca wahała się w granicach od 75,1 tys. w 2009 r. do 79,4 tys. w 2012 r. (Gierlotka 2015) Na Ryc. 9 przedstawiono szacowaną liczbę przypadków zawału serca w Polsce w 2012 roku, w odniesieniu do wieku i płci. Średnią liczbę odnotowanych przypadków zawałów serca na przestrzeni lat 2009-2012, w odniesieniu do wieku i płci zaprezentowano na Ryc. 10. Zgodnie ze statystyką JGP (ICD-10: I21-I22) liczba osób hospitalizowanych z powodu zawału serca w kolejnym roku była wyższa od obserwowanej w latach 2009-2012 i wyniosła ponad 106 tys. Z kolei według ostatnich danych z 2016 roku (dostępnych dla wszystkich grup JGP z kodem ICD-10: I21-I22) była jeszcze wyższa niż w latach poprzednich i wyniosła ponad 146 tys.

Ryc. 9. Szacowana liczba przypadków zawału serca w Polsce w 2012 roku, w odniesieniu do wieku i płci. (Gierlotka 2015)



Ryc. 10. Średnia liczba odnotowanych przypadków zawałów serca w Polsce na przestrzeni lat 2009-2012, w odniesieniu do wieku i płci. (Gierlotka 2015)



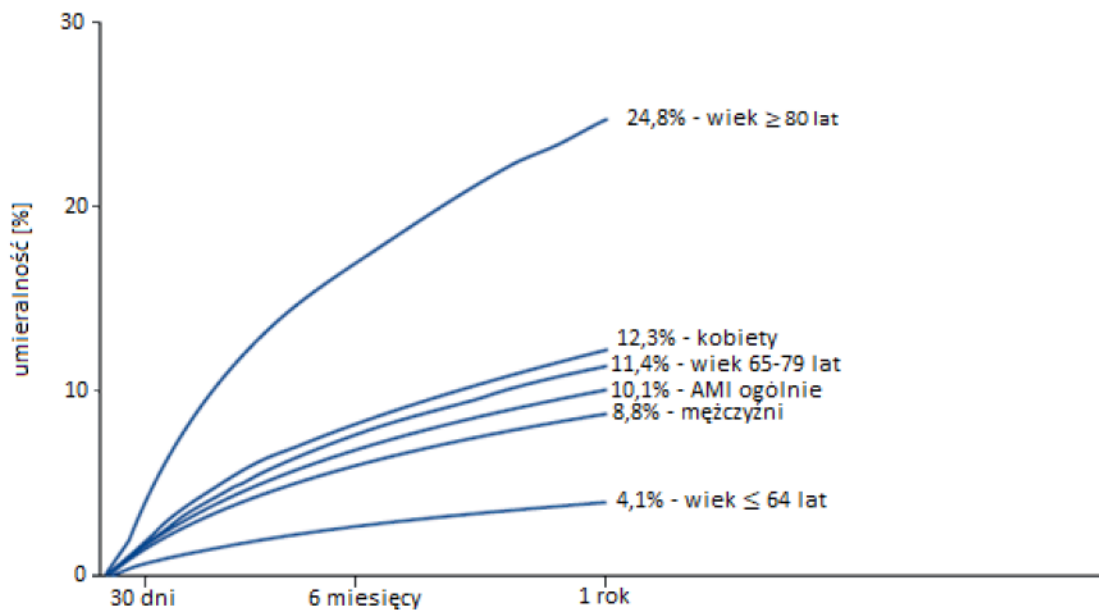
Z powodu zawału serca częściej hospitalizowani są mężczyźni niż kobiety. W roku 2014 standaryzowane współczynniki hospitalizacji dla obu grup wyniosły odpowiednio 222,3 i 88,3 na 100 tys. (NIZP-PZH 2016) Ryzyko wystąpienia zawału serca rośnie wraz z wiekiem. Mediana wieku mężczyzn hospitalizowanych z powodu zawału serca w roku 2012 wynosiła 63 lata, a kobiet 73 lata. (AMI-PL 2009-2012)

Ryzyko ponownej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów hospitalizowanych w 2009 z powodu zawału serca wyniosło 40% w ciągu roku od zawału serca i 58% w ciągu 3 lat. Najczęstszą przyczyną rehospitalizacji w ciągu roku od zawału serca była stabilna choroba wieńcowa - 27%. (AMI-PL 2009-2012)

W roku 2014 standaryzowany współczynnik zgonów z powodu zawału serca wyniósł 25,5/100 tys. mieszkańców (39,2/100 tys. w populacji mężczyzn i 14,7/100 tys. w populacji kobiet). (NIZP-PZH 2016)

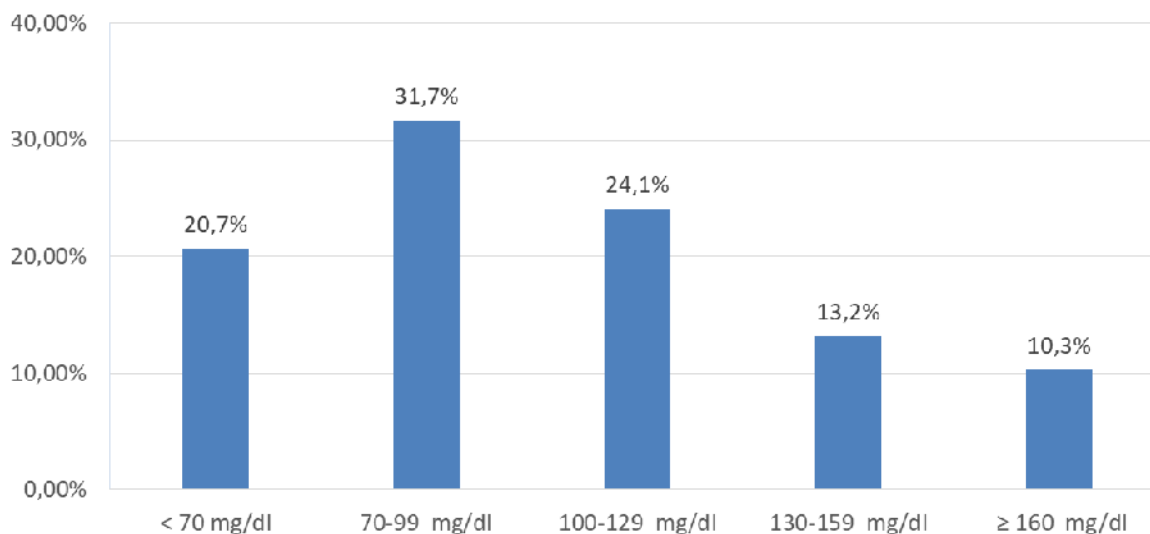
Na Ryc. 11 przedstawiono umieralność pacjentów w ciągu roku po przebytych zawałach serca w odniesieniu do płci i wieku. Zarejestrowane współczynniki umieralności wyższe są u kobiet niż u mężczyzn we wszystkich ocenianych punktach czasowych tj. po 1 i 12 miesiącach od wystąpienia zawału serca, co związane może być z wyższym wiekiem kobiet rejestrowanym przy pierwszym przebytych zawałach serca. Po odpowiednim skorygowaniu o wiek, śmiertelność była niewiele, ale znacząco wyższa wśród mężczyzn. (Gierlotka 2015)

Ryc. 11. Umieralność pacjentów w ciągu 12 miesięcy po przebytych zawale serca w 2009 roku w Polsce, w odniesieniu do płci i wieku. (Gierlotka 2015)



Od 2006 roku w Polsce na terenie III Katedry i Oddziału Klinicznego Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze prowadzony jest rejestr TERCET (*The Hyperlipidaemia Therapy In The Tietary Cardiological Center Registry*), w którym zbierane są dane dotyczące hospitalizowanych pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym z historią ostrego zespołu wieńcowego w wywiadzie (Dyrbus 2019). Każdy z pacjentów włączonych do rejestru znajdował się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie wystąpił u 46% (887 z 1928) pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, 44,6% (5479 z 12281) pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, 36,2% (801/2214) u pacjentów z NSTEMI, oraz u 17,8% (488/2741) pacjentów z STEMI. Do 2019 roku hospitalizowanych było 19 287 pacjentów, z czego 36,1% stanowili pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym (pacjenci z uniesieniem odcinka ST, bez uniesienia odcinka ST, z niestabilną dławicą piersiową stanowili odpowiednio: 14,3%; 10,2% i 9,9% chorych). Celem rejestru jest monitorowanie skuteczności leczenia dyslipidemii wśród pacjentów z historią ostrego zespołu wieńcowego w wywiadzie. Docelowy poziom LDL-C u pacjentów w grupie bardzo wysokiego oraz wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zdefiniowano odpowiednio < 70 mg/dl i < 100 mg/dl. Początkowe stężenie LDL-C u pacjentów włączonych do badania TERCET przedstawiono na Ryc. 12. Początkowe stężenie LDL-C w ogólnej populacji pacjentów włączonych do rejestru u 47,6% było ≥ 100 mg/dl natomiast u 23,5% ≥ 130 mg/dl. Średnie początkowe stężenie LDL-C wyniosło 98 mg/dl u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, 104 mg/dl u pacjentów z NSTEMI i 116 mg/dl u pacjentów z STEMI. Jeżeli został uwzględniony współczynnik korygujący, uwzględniający wcześniejsze leczenie terapią hipolipemizującą wówczas średnie wyjściowe stężenie LDL-C oszacowano na 123 mg/dl u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, 126 mg/dl u pacjentów z NSTEMI i 127 mg/dl u pacjentów z STEMI. Ocenę efektów leczenia hipolipemizującego przeprowadzono u 27,8% pacjentów przyjętych do ośrodka. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto założony cel leczenia podczas rocznego okresu obserwacji wyniósł od 27,1% w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową do 32,4% w grupie pacjentów ze STEMI. Większość pacjentów po zawale serca przyjmowała statyny (91,8% w grupie NSTEMI i 92,9% w grupie STEMI) (Dyrbus 2017, Dyrbus 2019).

Ryc. 12. Początkowe stężenie LDL-C pacjentów włączonych do rejestru TERCET (Dybrus 2019).



2.1.4.3 Obciążenia społeczno-ekonomiczne

Na podstawie badań genetycznych, patologicznych, obserwacyjnych i interwencyjnych udowodniono, iż dyslipidemia, a zwłaszcza hipercholesterolemia, odgrywa kluczową rolę w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (ESC/EAS 2019, ESC 2016).

Według oszacowania WHO podwyższony poziom cholesterolu jest przyczyną 2,6 mln zgonów na świecie (4,5% wszystkich zgonów) oraz 29,7 mln utraconych DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *disability adjusted life-years*). (GHO) Zgony z powodów sercowo-naczyniowych stanowią obecnie jedną z najważniejszych przyczyn zgonów również w Polsce, mimo trwającego od 2003 roku Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego - POLKARD. Celem programu na lata 2003-2012 było obniżenie umieralności u osób poniżej 65 r.ż. o 30% do 2012 roku. Choć ryzyko zgonu z powodu CV stale się zmniejsza, nadal jest to najważniejsza przyczyna zgonu w Polsce. **Zgodnie z danymi WHO w Polsce w 2016 roku zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowiły ok. 46% wszystkich zgonów** (180 tys. z 392 tys. zgonów, Ryc. 13). Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny, w 2010 roku standaryzowany wg wieku współczynnik zgonu na choroby układu krążenia (ICD 10: I00-I99) wyniósł 336,8 na 100 000 mieszkańców. (NIZP 2012)

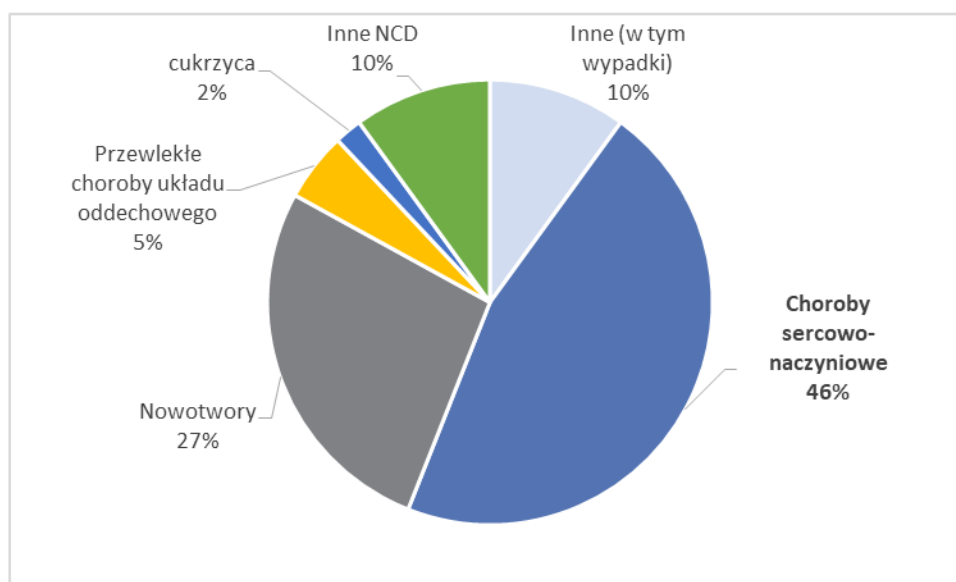
Według oszacowań amerykańskiego instytutu *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)* w 2017 roku w Polsce choroby sercowo-naczyniowe były przyczyną 42,8% wszystkich zgonów oraz utraty 22,1% DALYs. (IHME 2017)

W 2009 koszty związane z CVD wynosiły 106 mld euro, stanowiąc ok. 9% całkowitych wydatków przeznaczonych na ochronę zdrowia w Unii Europejskiej. Choroby sercowo-naczyniowe odpowiadają za znaczące obciążenie ekonomiczne dla społeczeństwa, w związku z czym konieczne są skuteczne środki prewencyjne. W raporcie NICE podkreślono, że obniżenie w brytyjskim, narodowym programie ryzyka sercowo-naczyniowego o 1% pozwoliłoby zapobiec wystąpieniu 25 000 przypadków CVD i przyniosłoby oszczędności sięgające 40 mln euro/rok. Wskaźniki śmiertelności w wyniku choroby wieńcowej mogłyby ulec zmniejszeniu o połowę w wyniku niewielkiej redukcji czynników ryzyka. Zmniejszenie śmiertelności z przyczyn ser-

cowo-naczyniowych w ostatnich 30 latach wynika z modyfikacji czynników ryzyka w populacji, w tym głównie z obniżenia wartości cholesterolu i ciśnienia tętniczego oraz ograniczenia palenia tytoniu. (ESC 2016)

Choroby układu sercowo-naczyniowego są nie tylko przyczyną zgonów, ale również przyczyną inwalidztwa lub czasowej niezdolności do pracy. Szacuje się, że pracę zawodową po zawale mięśnia sercowego podejmuje około 50-60% chorych. Choroby serca i układu krążenia stanowią w Polsce około 30% przypadków orzeczeń niezdolności do pracy (Kamińska 2018). Na podstawie wyników badania przeprowadzonego na terenie siedmiu krajów europejskich w tym Polski oszacowano, że w pierwszym roku od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (zawału serca) chorzy opuszczają średnio 59 dni a ich opiekunowie średnio 11 dni roboczych. Oszacowano, że w Polsce pacjenci po ostrym zespole wieńcowym w pierwszym roku opuszczają średnio 91 dni roboczych co wiąże się z kosztami pośrednimi związanymi ze spadkiem produktywności rzędu około 13 tys. euro. Wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego wiązało się z równoczesną absencją w pracy opiekunów tych chorych (Kosteva 2019).

Ryc. 13. Przyczyny zgonów w Polsce zgodnie z oszacowaniami WHO w 2016 roku (WHO 2018).



2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

2.1.5.1 Leczenie hipercholesterolemii

Zidentyfikowano wytyczne praktyki klinicznej postępowania w hipercholesterolemii w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego następujących towarzystw naukowych lub grup ekspertów:

- polskie wytyczne:
 - III Deklaracja Sopocka Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2018 (III Deklaracja Sopocka),
 - Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2016 (PTLK/KLRwP/ PTK 2016),
 - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2016 (PTK 2016),

- stanowisko grupy ekspertów Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej i Asocjacje Interwencji Sercowo-Naczyniowych PTK (SFSN i AISN 2016)
- europejskie wytyczne:
 - *European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society 2019 (ESC/EAS 2019)*,
 - *European Society of Cardiology 2019 (ESC 2019)*,
 - konsensus ekspertów *European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society 2017 (ESC 2017)*,
 - Wspólna Grupa Robocza Towarzystw Europejskich dot. prewencji CVD, *European Society of Cardiology 2016 (ESC 2016)*,
 - *National Institute for Health and Care Excellence 2016 (NICE 2016)*,
- amerykańskie, kanadyjskie i międzynarodowe wytyczne:
 - *American Heart Association/ American College of Cardiology 2018 (AHA/ACC 2018)*,
 - konsensus eksperów *American College of Cardiology 2017 (ACC 2017)*,
 - *American Association of Clinical Endocrinologists , American College of Endocrinology 2017 (AACE/ACE 2017)*,
 - rekomendacja panelu ekspertów *National Lipid Association 2017 (NLA 2017)*,
 - *Canadian Cardiovascular Society 2016 (CCS 2016)*,
 - *Canadian Consensus Working Group 2016 (CCWG 2016)*,
 - *National Lipid Association 2015 (NLA 2015)*
 - *International Atherosclerosis Society 2014 (IAS 2014)*.

Ponadto w aneksie 8.2 przedstawiono wytyczne polskie, europejskie i amerykańskie dotyczące postępowania w cholesterolemii w populacji pacjentów z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym.

Polskie, europejskie, amerykańskie, kanadyjskie oraz międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia hipercholesterolemii zestawiono w Tab. 6, Tab. 7 i Tab. 10 uwzględniając wskazanie do leczenia farmakologicznego, cel leczenia oraz rekomendowane terapie. Poniżej w formie opisowej przedstawiono podsumowanie zidentyfikowanych wytycznych.

Hipercholesterolemia związana jest ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, a w tym przedwczesnych zgonów sercowo-naczyniowych. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi strategię leczenia hipercholesterolemii określa się na podstawie oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz poziomu LDL-C (Tab. 3 oraz Tab. 4, rozdział 2.1.2). Głównym celem leczenia w przypadku większości strategii leczenia dyslipidemii jest redukcja poziomu LDL-C.

Leczenie niefarmakologiczne opiera się na zmianie stylu życia, a przede wszystkim diety. W celu redukcji stężenia LDL-C zaleca się:

- zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych,

- zmniejszenie spożycia tłuszczów trans,
- zwiększenie spożycia błonnika,
- zmniejszenie spożycia cholesterolu,
- zastosowanie żywności funkcjonalnej bogatej w fitosterole.

Ponadto zaleca się zwiększenie aktywności fizycznej oraz w przypadku nieprawidłowej masy ciała jej redukcję. Obniżenie masy ciała, nawet jeśli jest niewielkie (5-10% podstawowej masy ciała), poprawia profil lipidowy i korzystnie wpływa na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do najważniejszych leków obniżających stężenie LDL-C w osoczu należą:

- statyny,
- ezetymib,
- inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab).

We wszystkich odnalezionych wytycznych w pierwszej linii leczenia hipercholesterolemii rekomendowane jest stosowanie statyn w maksymalnie tolerowanych dawkach, zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych. Statyny stanowią grupę leków o udowodnionej skuteczności zarówno w zakresie leczenia hipercholesterolemii (redukcja stężenia LDL-C), jak i redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych (III Deklaracja Sopotcka). Poszczególne statyny różnią się pomiędzy sobą pod względem skuteczności obniżania poziomu LDL-C. Najsilniejsze działanie wykazują rosuwastatyna i atorwastatyna. Według wytycznych amerykańskich *American Heart Association/American College of Cardiology* oraz *National Lipid Association* wysokie dawki statyn zdefiniowano jako atorwastatyna w dawce 40-80 mg i rosuwastatyna w dawce 20-80 mg (AHA/ACC 2018, NLA 2015). Simwastatyna w wysokich dawkach została negatywnie zaopiniowana przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków ze względu na zwiększone ryzyko miopatii (III Deklaracja Sopotcka).

Najbardziej aktualne europejskie wytyczne *European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society (ESC/EAS 2019)*, dotyczących postępowania w dyslipidemii w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, uwzględniają wyniki najnowszych badań klinicznych inhibitorów PCSK9 w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych (badanie ODYSSEY OUTCOMES dotyczące alirokumabu i FOURIER dotyczące ewolokumabu). W wytycznych ESC/EAS 2019 pacjenci z udokumentowaną, kliniczną chorobą wieńcową klasyfikowani są jako pacjenci o bardzo wysokim ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz Tab. 3, rozdział 2.1.2). U pacjentów w prewencji wtórnej zaleca się zmianę stylu życia i rozpoczęcie farmakoterapii gdy wyjściowy poziom LDL-C ≥ 55 mg/dl podczas gdy u pozostałych chorych w prewencji pierwotnej rozpoczęcie leczenia hipolipemizującego uzależnione jest od ryzyka sercowo-naczyniowego i wyjściowego poziomu LDL-C na poziomie co najmniej ≥ 70 mg/dl (patrz tabela Tab. 8). **Pierwszorzędowym celem leczenia w prewencji wtórnej jest $\geq 50\%$ redukcja LDL-C w odniesieniu do wartości początkowej i uzyskanie wartości LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) (klasa I, poziom A) a u pacjentów z ASCVD, u których wystąpiło drugie zdarzenie naczyniowe w ciągu dwóch lat, można rozważyć poziom docelowy LDL-C < 40 mg/dl (klasa IIb, poziom B) (Tab. 9, ESC/EAS 2019).** Wytyczne ESC/EAS z 2019 roku wskazują, że u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych w pierwszej linii leczenia rekomendowane jest najwcześniejsze rozpoczęcie lub kontynuowanie leczenia za pomocą wysokich dawek statyn (klasa I, poziom A).

U wielu chorych docelowe stężenie LDL-C można osiągnąć poprzez monoterapię statynami, jednak niektórzy pacjenci charakteryzujący się wysokim stężeniem LDL-C i/lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wymagają dodatkowego leczenia hipolipemizującego. W przypadku braku osiągnięcia celu leczenia, rekomendowane jest stosowanie terapii skojarzonej statyn z innymi lekami hipolipemizującymi. **Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi europejskimi i amerykańskimi w pierwszej kolejności do terapii statynami rekomenduje się dodanie ezetymibu (klasa I, poziom B wg ESC/EAS 2019, rekomendacja I wg AHA/ACC 2018).** Ezetymib jest pierwszym lekiem hipolipemizującym hamującym wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach, prowadząc do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby, a w dalszej kolejności zmniejszenia stężenia LDL-C we krwi. Terapia skojarzona ezetymibem ze statyną pozwala na dodatkową redukcję stężenia LDL-C o ok. 15-20%.

Według wytycznych ESC/EAS 2019 jeśli nadal nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C pomimo stosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyn i ezetymibu, w prewencji wtórnej rekomenduje się dodanie do schematu leczenia inhibitora PCSK9 (klasa I, poziom B). Zalecane jest jak najszybsze rozpoczęcie leczenia inhibitorem PCSK9 po zdarzeniu związanym z OZW - jeśli to możliwe jeszcze podczas hospitalizacji (klasa IIa, poziom C). Najnowsze wytyczne *European Society of Cardiology* z 2019 roku (ESC 2019) dotyczące pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym, są spójne z wytycznymi ESC/EAS 2019 i zalecają przyjmowanie inhibitorów PCSK9, w przypadku gdy nie osiągnięto celu leczenia pomimo stosowania statyn z ezetymibem w maksymalnie tolerowanych dawkach (klasa I, poziom A).

Ponadto w wytycznych ESC/EAS 2019 zawarto rekomendacje dotycząc stosowania inhibitorów PCSK9 w prewencji pierwotnej. Stosowanie inhibitorów PCSK9 może być rozważone u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka, ale bez FH, jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego podczas leczenia intensywnego leczenia statynami i ezetymibem (klasa IIb, poziom C) oraz jest rekomendowane w populacji pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka i z FH, u których nie osiągnięto celu terapeutycznego podczas leczenia intensywnego leczenia statynami i ezetymibem (klasa I, poziom C). W przypadku nietolerancji statyn powinna być rozważona terapia ezetymibem (klasa IIa, poziom C), oraz może być również rozważone dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu (klasa IIb, poziom C).

W chwili obecnej na stronie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) nie opublikowano tłumaczenia najnowszych wytycznych ESC/EAS jednak PTK przyjmuje najbardziej aktualne wytyczne ESC/EAS jako obowiązujące. Według interdyscyplinarnego stanowiska grupy ekspertów, wspartego przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2018 roku, pacjenci po przebytych ostrym zespole wieńcowym znajdują się w grupie ekstremalnego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (III Deklaracja Sopocka). Celem terapeutycznym u pacjentów z grupy ekstremalnego i bardzo wysokiego ryzyka jest poziom LDL-C odpowiednio < 35 mg/dl oraz < 55 mg/dl. Pacjenci charakteryzujący się bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, osoby z heterozygotyczną FH, osoby przyjmujące maksymalnie tolerowane dawki leków pierwszego i drugiego rzutu i/lub leczone aferезą, jak również osoby, które nie tolerują statyn, z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C są kandydatami do leczenia inhibitorem PCSK9 (III Deklaracja Sopocka).

W tabeli Tab. 6 przytoczono pozostałe odnalezione polskie wytyczne dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych (PTLK/KLRwP/ PTK 2016, PTK 2016) w tym u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (SFSN i AISN 2016). Zaznaczyć należy, że wytyczne te opublikowano w 2016 roku, w związku z tym nie odnoszą się do najbardziej aktualnych dowodów z randomizowanych badań klinicznych inhibitorów PCSK9. Ponadto odwołują się one najczęściej do wytycznych ESC/EAS z 2016 roku, w których definiowano wyższe niż aktualnie poziomy docelowe LDL-C w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego i w których nie wyróżniono kategorii prewencji wtórnej (wytyczne ESC/EAS z 2016 roku poglądowo zamieszczono w aneksie 8.3). Podsumowując pozostałe polskie wytyczne wskazują, że inhibitory PCSK9 można rozważyć u pacjentów z bardzo wysokim i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym hipercholesterolemią rodzinną, z utrzymującym się wysokim stężeniem LDL-C pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanym dawkami statyn, w połączeniu z ezetymibem lub u pacjentów z nietolerancją statyn (PTLK/KLRwP/ PTK 2016, PTK 2016) oraz u pacjentów po OZW jeżeli cel terapeutyczny nadal nie został osiągnięty podczas intensywnego leczenia statynami i ezetymibem (SFSN i AISN 2016).

W tabeli Tab. 7 i Tab. 10 przytoczono odpowiednio pozostałe odnalezione europejskie oraz amerykańskie i kanadyjskie wytyczne dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych. Wyłącznie wytyczne amerykańskie *American Heart Association/American College of Cardiology*, opublikowane w 2018 uwzględniają wyniki badania klinicznego, dotyczącego alirokumabu stosowanego u pacjentów po OZW (ODYSSEY OUTCOMES). Pozostałe wytyczne, w tym konsensusy ekspertów europejskich *European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society* z 2017 roku (ESC/EAS 2017) oraz amerykańskich *American College of Cardiology* z 2017 roku (ACC 2017) i *National Lipid Association* z roku 2017 (NLA 2017), dotyczących stosowania inhibitorów PCSK9, ukazały się przed publikacją badania ODYSSEY OUTCOMES.

Wytyczne *American College of Cardiology / American Heart Association* z 2018 oraz *American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology* 2017 zalecają stosowanie inhibitorów PCSK9 u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji maksymalnych dawek statyn w połączeniu z ezetymibem (AHA/ACC 2018, AACE/ACE 2017).

Konsensus *European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society* dotyczący stosowania inhibitorów PCSK9 (ESC/EAS 2017) w przypadku pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub po stwierdzonym OZW z utrzymującym się wysokim stężeniem LDL-C pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub w przypadku nietolerancji statyn, a także w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną z potwierdzoną CVD lub bardzo wysokim ryzykiem CHD, którzy nie osiągnęli celu leczenia pomimo terapii wysokimi dawkami statyn, zwykle w skojarzeniu z ezetymibem. W przypadku chorych z nietolerancją statyn zalecane jest stosowanie inhibitorów PCSK9 w skojarzeniu z ezetymibem lub w monoterapii (ESC/EAS 2017).

Zgodnie z konsensusem ekspertów *American College of Cardiology* 2017 inhibitory PCSK9 rekomendowane są jako III linia leczenia u pacjentów, którzy nie osiągnęli celu leczenia pomimo stosowania terapii skojarzonej statynami i ezetymibem, a także u pacjentów z nietolerancją statyn, którzy nie osiągnęli celu leczenia pomimo stosowania optymalnej terapii hipolipemizującej. U pacjentów z cukrzycą inhibitory PCSK9 są rekomendowane tylko, jeśli zdiagnozowana została hipercholesterolemia rodzinna i ASCVD (ACC 2017).

Według rekomendacji panelu ekspertów *National Lipid Association* 2017 inhibitory PCSK9 rekomendowane są u pacjentów nie osiągniętych celu leczenia pomimo umiarkowanej/intensywnej terapii statynami ± ezetymibem. Dodatkowo wskazaniem do stosowania inhibitorów PCSK9 jest stabilna lub postępująca ASCVD i LDL-C ≥ 70 mg/dl lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl. Ponadto wskazaniem do stosowania inhibitorów PCSK9 jest poziom LDL-C ≥ 190 mg/dl pomimo stosowania intensywnej terapii statynami ± ezetymib u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka. Stosowanie inhibitorów PCSK9 można rozważyć u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka z nietolerancją statyn. Poza wyżej wymienionymi terapiami u osób z ciężką hipercholesterolemią rodzinną (homo- i heterozygotyczną) z bardzo wysokim stężeniem LDL-C możliwe jest stosowanie LDL-aferezy w celu redukcji poziomu LDL-C (NLA 2017).

W wytycznych *Canadian Cardiovascular Society* 2016 eksperci wskazują inhibitory PCSK9, jako opcję terapeutyczną u pacjentów, którzy nie osiągnęli celu leczenia pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn i ezetymibu, a także u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, z utrzymującym się podwyższonym poziomem LDL-C pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn oraz u pacjentów z ASCVD i utrzymującym się podwyższonym poziomem LDL-C pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn z/bez ezetymibu (CCS 2016).

Wytyczne *Canadian Consensus Working Group* 2016 dotyczące terapii hipolipemizujących w przypadku nietolerancji statyn wskazują, iż inhibitory PCSK9 są dobrym rozwiązaniem w przypadku, gdy stężenie LDL-C jest wyższe od założonego celu leczenia o ponad 20%. Inhibitory PCSK9 mogą obniżać poziom LDL-C o 50-70%, natomiast pozostałe leki hipolipemizujące, w tym ezetymib, żywice jonowymiennne, czy niacyna, cechują się niższą skutecznością (CCWG 2016).

Spośród interwencji rekomendowanych w leczeniu hipercholesterolemii, w Polsce, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r., aktualnie refundowane są:

- statyny (atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna i simwastatyna)
- ezetymib,
- preparat złożony ezetymib + atorwastatyna,

W Polsce alirokumab jest refundowany ze środków publicznych i wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”.

Szczegółowe dane na temat refundowanych leków przedstawiono w rozdziale 3.2.5.

2.1.5.2 Prewencja wtórna MI/ACS

Do dnia 16.10.2019r. zidentyfikowano wytyczne/przeglądy wytycznych dotyczące prewencji wtórnej po zawale serca/ostrym zespole wieńcowym następujących towarzystw naukowych lub grup ekspertów:

- NICE 2013 (wytyczne brytyjskie),
- AHA/ACCF 2006 (wytyczne amerykańskie),
- ACCP 2012 (wytyczne amerykańskie),
- ESC 2015/2017 (wytyczne europejskie),

- ACCF/AHA 2013/2014 (wytyczne amerykańskie).

Wytyczne dotyczące prewencji wtórnej zawałów serca/ostrych zespołów wieńcowych zestawiono w Tab. 11, uwzględniając rekomendowane terapie, schematy leczenia oraz zalecenia dotyczące zmiany stylu życia.

Zidentyfikowane wytyczne wskazują nie tylko na wdrożenie skutecznych terapii farmakologicznych, ale zwracają również uwagę na aspekty związane ze zmianą dotychczasowego stylu życia.

W zaleceniach rekomendowane jest stosowanie leków tj.:

- beta-blokery, które zapobiegając przyśpieszeniu częstości serca, skurczom naczyń krwionośnych, przez co również wysokiemu ciśnieniu krwi, prowadzą do zmniejszenia zużycia tlenu przez mięsień sercowy,
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) zmniejszające ciśnienie tętnicze oraz hamujące powiększanie się lewej komory i jej włóknienie,
- blokery receptora angiotensyny zapobiegające m.in. wzrostowi ciśnienia tętniczego oraz przerostowi lewej komory serca,
- statyny redukujące poziom cholesterolu LDL we krwi,
- inhibitory P2Y₁₂ (tikagrelor, prasugrel, kłopidogrel), mające działanie przeciwzakrzepowe,
- antagoniści aldosteronu - blokując aktywację receptorów aldosteronu przeciwdziałają pobudzeniu włóknienia mięśnia sercowego,
- kwas acetylosalicylowy (ASA, aspiryna), mający działanie przeciwzakrzepowe.

Ponadto, pacjentom po zawale serca/oстрыm zespole wieńcowym zalecana jest zmiana dotychczasowego trybu życia związana m.in. z podjęciem rehabilitacji kardiologicznej, rzuceniem palenia tytoniu w przypadku osób palących, zastosowaniem odpowiedniej diety, aktywnością fizyczną oraz ścisłym kontrolowaniem stanu zdrowia.

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

2.1.6.1 Leczenie hipercholesterolemii

W Tab. 6, Tab. 7 i Tab. 10 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych

Tab. 6. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu hipercholesterolemii wg polskich wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
Wytyczne opublikowane po publikacji wyników z badania alirokumabu w prezencji wtórnej po ostrym zespole wieńcowym (ODYSSEY OUTCOMES)			
<p>III Deklaracja Sopotcka Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 2018 (III Deklaracja Sopotcka) leczenie dyslipidemii</p>	<p>Stężenie LDL-C powyżej docelowego poziomu zakładanego dla danej kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego oraz występowanie innych klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.</p> <p>Ryzyko sercowo-naczyniowe określono jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ekstremalnie wysokie w przypadku pacjentów, którzy wielokrotnie doznawali incydentów sercowo-naczyniowych i/lub po rewaskularyzacjach, przeszli przeszłorne stentowanie pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej lub/i wielonaczyniową chorobę wieńcową, mają uogólnioną miażdżycę, oraz doznali progresji choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym gdy osiągnięto i stale utrzymywano poziom LDL-C < 55 mg/dl (<1,4 mmol/l), – bardzo wysokie w przypadku pacjentów, u których rozpoznano ostry zespół wieńcowy, chorobę tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych, występuje powyżej 20% ryzyko w skali Pol-SCORE, są po rewaskularyzacji, cierpią na cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek lub hipercholesterolemię rodzinną oraz doznali progresji choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym gdy osiągnięto i stale utrzymywano poziom LDL-C < 70 mg/dl (<1,8 mmol/l), – wysokie w przypadku pacjentów, u których rozpoznano cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek w stadium 3. lub 4., co najmniej 2 czynniki ryzyka oraz powyżej 10% ryzyko w skali Pol-SCORE, – umiarkowane w przypadku pacjentów, u których występuje maksymalnie jeden czynnik ryzyka oraz ryzyko w skali Pol-SCORE poniżej 10%, – niskie w przypadku pacjentów, u których nie rozpoznano dodatkowych czynników ryzyka. 	<p>Zalecane docelowe wartości parametrów lipidowych w przypadku kategorii ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ekstremalnie wysokiej to stężenie cholesterolu frakcji LDL: < 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l) – bardzo wysokiej to stężenie LDL-C < 55 mg/dl (1,4 mmol/l), – wysokiej to stężenie LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l), – umiarkowanej to stężenie LDL-C < 100 mg/dl (2,6 mmol/l), – niskiej to stężenie LDL-C < 115 mg/dl (3,0 mmol/l). <p>Po uzyskaniu kontroli stężenia LDL-C konieczne jest dążenie do osiągnięcia drugorzędowego celu leczenia – obniżenia stężenia nie-HDL-C.</p>	<p>Pierwszą linią leczenia stanowią statyny przy czym istotne jest dążenie do dawki skutecznej terapeutycznie. Spośród stosowanych w Polsce statyn najsilniejsze działanie hipolipemizujące mają rozuwastatyna i atorwastatyna. Wyższe dawki simwastatyny zostały negatywnie zaopiniowane przez FDA.</p> <p>Jeżeli cel terapii nie został osiągnięty zalecane jest dołączenie ezetymibu.</p> <p>Pacjenci charakteryzujący się bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, osoby z heterozygotyczną FH, osoby przyjmujące maksymalnie tolerowane dawki leków pierwszego i drugiego rzutu i/lub leczone aferezą, jak również osoby, które nie tolerują statyn, z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C są kandydatami do leczenia za pomocą inhibitora PCSK9.</p> <p>Aferezę lipoproteinową, ze względu na swoją inwazyjność, obecnie stosuje się głównie u chorych z rodzinną postacią hipercholesterolemii oraz hiperlipoproteinemią (a).</p>

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
Wytyczne opublikowane przed publikacją wyników z badania alirokumabu w prezencji wtórnej po ostrym zespole wieńcowym (ODYSSEY OUTCOMES)			
<p>Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2016 (PTLK/KLRwP/PTK 2016) postępowanie w zaburzeniach lipidowych</p>	<p>Za nieprawidłowe stężenie LDL-C, kwalifikujące do leczenia, uznaje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LDL-C \geq 115 mg/dl w grupie małego i umiarkowanego ryzyka CV, - LDL-C \geq 100 mg/dl w grupie dużego ryzyka CV, - LDL-C \geq 70 mg/dl w grupie bardzo dużego ryzyka CV. <p>Uznaje się, że stężenie HDL-C wynoszące $<$ 40 mg/dl u mężczyzn oraz $<$ 45 mg/dl u kobiet, a także stężenie TG $>$ 150 mg/dl jest nieprawidłowe.</p>	<p>Najważniejsze jest osiągnięcie celu terapeutycznego dla poziomu LDL-C, który zależy od indywidualnego ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej. Stężenie nie-HDL-C lub ApoB może być drugorzędowym, celem terapii, szczególnie u pacjentów z dużym stężeniem TG.</p> <p>Cele terapii w zależności od ryzyka CV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bardzo duże ryzyko CV: LDL-C $<$ 70 mg/dl lub redukcja o \geq 50%, jeśli wyjściowa wartość wynosi 70-135 mg/dl; nie-HDL-C $<$ 100 mg/dl (dla pacjentów ze zwiększonym, stężeniem TG); ApoB $<$ 80 mg/dl (nie należy do rutynowych oznaczeń w praktyce lekarza rodzinnego); - duże ryzyko CV: LDL-C $<$ 100 mg/dl lub redukcja o \geq 50%, jeśli wyjściowa wartość wynosi 100-190 mg/dl; nie-HDL-C $<$ 130 mg/dl (dla pacjentów ze zwiększonym, stężeniem TG); ApoB $<$ 100 mg/dl (nie należy do rutynowych oznaczeń w praktyce lekarza rodzinnego); - małe i umiarkowane ryzyko CV: LDL-C $<$ 115 mg/dl; nie HDL-C $<$ 145 mg/dl. 	<p>W pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie statyn w najwyższych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach, by osiągnąć cel terapeutyczny.</p> <p>Jeżeli cel terapii nie zostanie osiągnięty, należy rozważyć połączenie statyny z ezetymibem.</p> <p>Jeśli cel terapii nie został osiągnięty, można rozważyć połączenie statyny z żywicą jonowymienną.*</p> <p>U pacjentów z nietolerancją statyn należy rozważyć stosowanie ezetymibu lub żywic jonowymiennych* lub ich połączeń*.</p> <p>Inhibitory PCSK9 (alirokumab i ewolokumab) można rozważyć u pacjentów z bardzo wysokim i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z utrzymującym się wysokim stężeniem LDL-C pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, w połączeniu z ezetymibem lub u pacjentów z nietolerancją statyn, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentów z FH i chorobą sercowo-naczyniową lub innymi czynnikami ryzyka CV, wywiadem rodzinnym wczesnego występowania choroby CV lub wysokim stężeniem Lp(a), - pacjentów z FH bez choroby sercowo-naczyniowej i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka CV, u których pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w połączeniu z ezetymibem nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C, - pacjentów po incydencie sercowo-naczyniowym lub z cukrzycą z powikłaniami i utrzymującym się poziomem LDL-C $>$ 160 mg/dl pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego. <p>U pacjentów z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka z utrzymującym się stężeniem TG</p>

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
			<p>> 200 mg/dl można rozważyć dodanie fenofibratu do terapii statyną.</p> <p>W przypadku pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w pierwszej kolejności zalecane jest intensywne leczenie statynami (atorwastatyna 80 mg/d lub rozuwastatyna 40 mg/d). Jeśli docelowe stężenie LDL-C nie zostanie osiągnięte do terapii statynami zaleca się dodatnie ezetymibu. W przypadku nieuzyskania docelowych wartości LDL-C pomimo terapii dwulekowej, można rozważyć dodanie inhibitorów PCSK9.</p> <p>*w Polsce niestosowane</p>
<p>Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2016 (PTK 2016)</p> <p>ciężka hipercholesterolemia, stanowisko dotyczące stosowania inhibitorów PCSK9</p>	<p>hipercholesterolemia rodzinna, hipercholesterolemia i jednoczesna nietolerancją statyn, rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycy</p>	<p>Celem leczenia wymienionych grup pacjentów jest obniżenie poziomu LDL-C i redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego.</p>	<p>Wskazania do stosowania inhibitorów PCSK9 (alirokumab, ewolokumab) obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hipercholesterolemia rodzinna, u których pomimo intensywnej terapii statynami (atorwastatyna 40-80 mg/d, rosuwastatyna 20-40 mg/d) stężenie LDL-C jest równe lub większe 160 mg/dl (rekomen-dacja IA), - z hipercholesterolemią i nietolerancją statyn z powodu objawów mięśniowych, u których stężenie LDL-C jest równe lub większe 160 mg/dl, - z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy (przebyty zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa przezskórna lub kardiochirurgiczna, przebyty udar mózgu, choroba tętnic obwodowych, rewaskularyzacja obwodowa), u których pomimo intensywnej terapii statynami stężenie LDL-C jest równe lub większe niż 160 mg/dl.-
<p>Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej i Asocjację Interwencji Sercowo-</p>	<p>Przebyty ostry zespół wieńcowy</p>	<ul style="list-style-type: none"> - uzyskanie docelowego stężenia LDL-C, określonego przez wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (wytyczne ESC /EAS 2016) - wg wytycznych ESC/EAS 2016 celem terapeutycznym u pacjentów po przebytym ostrym zespole wieńcowym było stężenie LDL-C < 70 mg/dl 	<p>W fazie leczenia szpitalnego po ostrym zespole wieńcowym lekami pierwszego rzutu są statyny w maksymalnych dawkach.</p> <p>Jeżeli cel terapeutyczny nie został osiągnięty zalecane jest dodanie ezetymibu. Jeżeli cel terapeutyczny nadal nie został osiągnięty zalecane jest rozważenie leczenia inhibitorami PCSK9 w monoterapii, w połączeniu ze statyną</p>

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
Naczyniowych PTK (SFSN i AISN 2016) Osiąganie celu terapeutycznego w zakresie doce- lowego poziomu LDL-C u pacjen- tów po ostrym zespole wieńco- wym			lub ezetymibem w przypadku nietolerancji sta- tyny lub przeciwwskazań do jej przyjmowania.

Tab. 7. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu hipercholesterolemii wg europejskich wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
Wytyczne opublikowane po publikacji wyników z badania alirokumabu w prewencji wtórnej po ostrym zespole wieńcowym (ODYSSEY OUTCOMES)			
<i>European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society 2019 (ESC/EAS 2019)</i> leczenie dyslipidemii: modyfikacja poziomu lipidów w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych	<p>W ramach profilaktyki wtórnej leczenie farmakologiczne obniżające poziom lipidów należy rozpocząć u pacjentów z LDL-C \geq 55 mg/dl (patrz Tab. 7, poniżej).</p> <p>W ramach profilaktyki pierwotnej leczenie farmakologiczne obniżające poziom lipidów należy rozpocząć niezwłocznie w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego i wyjściowego poziomu LDL-C \geq 70 mg/dl (patrz Tab. 8, poniżej).</p>	<p>Pierwszorzędownym celem leczenia w prewencji wtórnej jest \geq50% redukcja LDL-C w odniesieniu do wartości początkowej i uzyskanie wartości LDL-C $<$1,4 mmol/l ($<$55 mg/dl) (patrz Tab. 9, poniżej).</p> <p>Pierwszorzędownym celem leczenia w prewencji pierwotnej jest redukcja poziomu LDL-C w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz Tab. 9, poniżej).</p> <p>Drugorzędownym celem leczenia jest redukcja poziomu nie-HDL-C do $<$2,2 ($<$85), $<$2,6 ($<$100) i $<$3,4 ($<$130) mmol/l (mg/dl) dla pacjentów z odpowiednio bardzo wysokim, wysokim i umiarkowanym ryzykiem CV.</p> <p>Drugorzędownym celem leczenia jest też poziom ApoB $<$65, $<$80 i $<$100 mg/dl odpowiednio u pacjentów bardzo wysokiego, wysokiego i umiarkowanego ryzyka CV.</p>	<p>W populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem z OZW:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przy braku przeciwwskazań zaleca się jak najwcześniejsze rozpoczęcie lub kontynuowanie leczenia za pomocą wysokich dawek statyn, niezależnie od wyjściowego poziomu LDL-C (klasa I, poziom A), - poziom lipidów należy sprawdzić po 4-6 tygodniach po zdiagnozowaniu OZW w celu ustalenia czy osiągnięto $>$50% obniżenie poziomu lipidów w stosunku do wartości początkowej lub docelową wartość LDL-C $<$1,4 mmol/l ($<$55 mg/dl). Wówczas ocenić należy aspekty związane z bezpieczeństwem i odpowiednio dostosować dawki statyn przyjmowanych w czasie leczenia (klasa IIa, poziom C), - jeśli docelowy poziom LDL-C nie został osiągnięty po 4-6 tygodniach pomimo stosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyn, zaleca się wprowadzenie do terapii ezetymibu (klasa I, poziom B), - jeśli nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C po 4-6 tygodniach, pomimo stosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyn i ezetymibu, zaleca się dodanie do schematu leczenia inhibitora PCSK9 (klasa I, poziom B), - w przypadku nietolerancji statyn lub przy przeciwwskazaniu do ich stosowania rozważyć należy przyjmowanie ezetymibu (klasa IIa, poziom C), - u pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C pomimo stosowania maksymalnie tolerowanych dawek statyn i ezetymibu zalecane jest możliwie jak najwcześniejsze przyjęcie inhibitora PCSK9 po

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
			<p>zdarzeniu związanym z OZW (jeśli to możliwe - podczas hospitalizacji) (klasa IIa, poziom C).</p> <p><u>Rekomendacje ogólne, dotyczące farmakologicznego obniżania poziomu LDL-C:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - maksymalne dawki statyn rekomendowane są do obniżania poziomu LDL-C do poziomów rekomendowanych w zależności od wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego (klasa I, poziom A), - jeżeli cel terapeutyczny nie został osiągnięty za pomocą maksymalnych tolerowanych dawek statyn rekomendowane jest dodanie ezetymibu (klasa I, poziom B). <p>Jeżeli cel terapeutyczny nie został osiągnięty podczas leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn i ezetymibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka, ale bez FH w prewencji pierwotnej może być rozważone dodanie inhibitora PCSK9 (klasa IIb, poziom C), - u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka w prewencji wtórnej, rekomendowane jest dodanie inhibitora PCSK9 (klasa I, poziom A), - u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka i z FH, rekomendowane jest dodanie inhibitorów PCSK9 (klasa I, poziom C), - jeżeli statyny nie są tolerowane terapia ezetymibem powinna być rozważona (klasa IIa, poziom C), dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu może być również rozważone (klasa IIb, poziom C), - jeżeli cel leczenia nie został osiągnięty, można rozważyć połączenie statyn z sekwestrantem kwasu żółciowego (klasa IIb, poziom C).

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
<p>European Society of Cardiology 2019 (ESC 2019) diagnoza i leczenie przewlekłych zespołów wieńcowych</p>	<p>Pacjenci ze stabilną chorobą naczyń wieńcowych znajdują się w grupie bardzo wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wg aktualnych wytycznych ESC/EAS 2019 wobec czego wszystkim rekomendowane jest leczenie obniżające poziom LDL-C.</p>	<p>Cel leczenia wyznaczony wg wytycznych ESC/EAS 2019 (patrz poniżej Tab. 9):</p> <ul style="list-style-type: none"> - w grupie pacjentów z bardzo wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych $\geq 50\%$ redukcja LDL-C w odniesieniu do wartości początkowej lub uzyskanie wartości LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl), - u pacjentów z ASCVD, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiło drugie zdarzenie naczyniowe (niekoniecznie tego samego typu co zdarzenie poprzednie) w czasie przyjmowania maksymalnie tolerowanych dawek terapii opartej na statynach należy rozważyć wartość docelową LDL-C $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl). 	<p>U wszystkich pacjentów z przewlekłymi stanami wieńcowymi rekomendowane jest przyjmowanie statyn (klasa I, poziom A).</p> <p>Jeśli nie osiągnięto celu leczenia pomimo stosowania statyn w maksymalnie tolerowanych dawkach rekomendowane jest wprowadzenie do schematu leczenia ezetymibu (klasa I, poziom B).</p> <p>W przypadku pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka, u których nie osiągnięto celu leczenia, pomimo stosowania ezetymibu i statyn w maksymalnie tolerowanych dawkach, rekomendowane jest zastosowanie inhibitora PCSK9 (klasa I, poziom A).</p> <p>U pacjentów, którzy mają inne schorzenia np. niewydolność serca, nadciśnienie czy cukrzyca rekomendowane jest zastosowanie inhibitorów ACE (lub ARBs).</p> <p>Zastosowanie inhibitorów ACE należy rozważyć u pacjentów z CCS z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p>W przypadku pacjentów z dysfunkcją LV lub skurczową niewydolnością serca zalecane jest podanie beta-blokerów.</p> <p>U pacjentów ze STEMI należy rozważyć długoterminowe leczenie beta-blokerami.</p>
Wytyczne opublikowane przed publikacją wyników z badania alirokumabu w prewencji wtórnej po ostrym zespole wieńcowym (ODYSSEY OUTCOMES)			
<p>European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society 2017 (ESC/EAS 2017) konsensus dot. stosowania inhibitorów PCSK9 u pacjentów z bar-</p>	<p>Pacjenci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - miażdżycopodobną chorobą sercowo-naczyniową* (ASCVD, ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>) mający bardzo wysokie ryzyko zdarzeń CV, - ASCVD i pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem, którzy nie tolerują odpowiednich dawek co najmniej trzech statyn i mają podwyższone stężenie LDL-C, 	<p>Cele leczenia zgodne z aktualnymi wówczas wytycznymi ESC/EAS 2016 tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z klinicznie jawną ASCVD redukcja LDL-C o $\geq 50\%$ i docelowy poziom LDL-C < 70 mg/dl, - u pacjentów z FH bez ASCVD redukcja LDL-C o $\geq 50\%$ i docelowy poziom LDL-C < 100 mg/dl. 	<p>Stosowanie inhibitorów PCSK9 (alirokumabu lub ewolokumabu) powinno być rozważone u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z ASCVD, którzy pomimo stosowania maksymalnych dawek statyn z lub bez jednoczesnej terapii ezetymibem** mają stężenie LDL-C $> 3,6$ mmol/l (> 140 mg/dl), lub LDL-C $> 2,6$ mmol/l (> 100 mg/dl) przy jednoczesnych czynnikach wysokiego ryzyka CV takich jak rodzinna hipercholesterolemia, cukrzyca z uszkodzeniem organów lub nadciśnieniem ($\geq 160/100$

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
dzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	- Rodzinna hipercholesterolemia bez klinicznie zdiagnozowanego ASCVD, z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń CV i ze znacznie podwyższonym poziomem LDL-C		mmHg), poważna lub rozległa ASCV (ciężka choroba wielonaczyniowa, rozległa choroba wieńcowa) lub szybko postępującej ASCVD. [†] - z ASCVD z grupy bardzo wysokiego ryzyka, którzy nie tolerują odpowiednich dawek co najmniej trzech statyn i mają podwyższone stężenie LDL-C, - rodzinną hipercholesterolemią bez klinicznie zdiagnozowanego ASCVD u których pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i terapii ezetybnibem poziomem LDL-C > 140 mg/dl przy współwystępowaniu dodatkowych czynników ryzyka pomimo lub LDL-C >180 mg/dl jeżeli nie występują dodatkowo czynniki ryzyka.
Wspólna Grupa Robocza Towarzystw Europejskich dot. prewencji CVD, European Society of Cardiology 2016 (ESC 2016) Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej	Leczenie farmakologiczne należy rozpocząć niezwłocznie u pacjentów z: - dużym ryzykiem CV lub 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej określonym w skali SCORE na >5 i <10%, gdy stężenie LDL-C \geq 100 mg/dl, - bardzo dużym ryzykiem CV lub 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej określonym w skali SCORE na \geq 10%, gdy stężenie LDL-C \geq 70 mg/dl. Leczenie farmakologiczne można rozważyć u pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka (wynik SCORE \geq 1 i < 5%), gdy stężenie LDL-C \geq 100 mg/dl. Ponadto zaleca się rozważenie stosowania statyn u pacjentów z zawalem serca bez względu na stężenie cholesterolu całkowitego. Leczenie hipolipemizujące zaleca się u wszystkich pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną.	Pierwszorzędowym celem leczenia jest redukcja poziomu LDL-C: - u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem CV celem leczenia jest uzyskanie wartości LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) lub \geq 50% redukcja LDL-C, jeżeli wartości początkowe (przed rozpoczęciem leczenia) mieszczą się w zakresie 70-135 mg/dl, - u pacjentów z dużym ryzykiem CV należy rozważyć wartość docelową LDL-C <2,5 mmol/l (<100 mg/dl) lub \geq 50% redukcja LDL-C, jeżeli wartości początkowe mieszczą się w zakresie 100-200 mg/dl, - u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem CV należy rozważyć wartość docelową LDL-C <3,0 mmol/l (<115 mg/dl).	Lekami pierwszego wyboru u pacjentów z hipercholesterolemią i hiperlipidemią mieszaną są statyny. Jeżeli nie osiągnięto celu leczenia można rozważyć dodanie do terapii statynami ezetymibu. Jako leki stosowane w leczeniu hipercholesterolemii wymieniane są także: fibraty, leki wiążące kwasy żółciowe, inhibitory PCSK9.
National Institute for Health and Care Excellence 2014, zaktualizowane w	Profilaktyka pierwotna u pacjentów z co najmniej 10% ryzykiem CVD w ciągu 10 lat. Profilaktyka wtórna - u pacjentów z potwierdzonym CVD.	> 40% redukcja stężenia nie-HDL-C po 3 miesiącach intensywnego leczenia statynami	W profilaktyce pierwotnej zalecane jest rozpoczęcie leczenia od atorwastatyny w dawce 20 mg/d.

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
2016 r. (NICE 2016) prewencja chorób sercowo-naczyniowych			<p>W profilaktyce wtórnej u osób z CVD zalecane jest rozpoczęcie leczenia od atorwastatyny w dawce 80 mg/d. Stosowanie niższej dawki leku jest zalecane w przypadku możliwości wystąpienia interakcji z innymi lekami, wysokiego ryzyka zdarzeń niepożądanych lub preferencji pacjenta.</p> <p>Brak osiągnięcia celu leczenia wiąże się z koniecznością zwiększenia dawki atorwastatyny do 80 mg/d, o ile pacjent otrzymywał dotychczas mniejszą dawkę.</p> <p>U pacjentów z nietolerancją wysokich dawek statyn zaleca się stosowanie maksymalnej tolerowanej dawki statyny.</p> <p>Nie rekomenduje się rutynowego stosowania fibratów w profilaktyce CV.</p> <p>Nie rekomenduje się stosowania żywic anionowymiennych i kwasu nikotynowego w profilaktyce CV.</p> <p>Nie rekomenduje się stosowania terapii skojarzonej fibratami, żywicami anionowymiennymi lub kwasem nikotynowym ze statynami.</p> <p>U pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną należy rozważyć stosowanie ezetymibu w monoterapii w przypadku nietolerancji statyn.</p> <p>Terapia skojarzona statynami i ezetymibem jest rekomendowana dla pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym stężeniem LDL-C.</p>

* ASCVD obejmuje przebyty zawał serca, ostry zespół wieńcowy, procedurę rewaskularyzacji wieńcowej, niedokrwienny udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny, tętniak aorty, chorobę tętnic obwodowych

** stosowany zgodnie z oceną kliniczną i lokalnymi wytycznymi

¹ szybko postępująca ASCVD obejmuje powtarzający się epizod ostrego zespołu wieńcowego, powtarzającą się nieplanowaną procedurę rewaskularyzacji wieńcowej lub powtarzający się niedokrwienny udar mózgu w ciągu 5 lat od wystąpienia pierwszego zdarzenia

Tab. 8. Strategia interwencji w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia LDL-C na podstawie wytycznych ECS/EAS (2019).

Całkowite ryzyko CV (SCORE)	Wyjściowe stężenie LDL-C					
	< 1,4 mmol/l (55 mg/dl)	1,4 do < 1,8 mmol/l (55 do < 70 mg/dl)	1,8 do < 2,6 mmol/l (70 do < 100 mg/dl)	2,6 do < 3,0 mmol/l (100 do < 116 mg/dl)	3,0 do < 4,9 mmol/l (116 do < 190 mg/dl)	≥ 4,9 mmol/l (≥ 190 mg/dl)
Prewencja pierwotna						
< 1% niskie ryzyko	Brak interwencji dotyczącej lipidów			Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli	Zmiana stylu życia i rozpoczęcie farmakoterapii	
Klasa*/poziom**	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A
≥ 1% i < 5% lub umiarkowane ryzyko	Brak interwencji dotyczącej lipidów			Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli	Zmiana stylu życia i rozpoczęcie farmakoterapii	
Klasa*/poziom**	I/C	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	Ila/A
≥ 5% i < 10% lub duże ryzyko	Brak interwencji dotyczącej lipidów		Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli	Zmiana stylu życia i rozpoczęcie farmakoterapii		
Klasa*/poziom**	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A
≥ 10% lub bardzo duże ryzyko	Brak interwencji dotyczącej lipidów	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli	Zmiana stylu życia i rozpoczęcie farmakoterapii			
Klasa*/poziom**	Ila/B	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Prewencja wtórna						
Bardzo duże ryzyko	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli	Zmiana stylu życia i rozpoczęcie farmakoterapii				
Klasa*/poziom**	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

* klasa zaleceń (patrz aneks 8.2)

** poziom wiarygodności danych (patrz aneks 8.2)

Tab. 9. Cele terapeutyczne w zależności od oceny czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wg wytycznych ESC/EAS (2019).

Populacja	Cel terapeutyczny	Klasa*	Poziom**
Prewencja wtórna u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem	Redukcja wyjściowego poziomu LDL-C o $\geq 50\%$	I	A
Prewencja pierwotna u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem ale bez rodzinnej postaci hipercholesterolemii	Docelowy poziom LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl)	I	C
Prewencja pierwotna u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią z grupy bardzo wysokiego ryzyka		IIa	C
U pacjentów z ASCVD, u których wystąpił drugie zdarzenie naczyniowe w ciągu ostatnich 2 lat (niekoniecznie tego samego typu co pierwsze) przy jednoczesnym przyjmowaniu największych tolerowanych dawek statyn	Docelowy poziom LDL-C $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl) może być rozważony	IIb	B
Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka	Redukcja wyjściowego poziomu LDL-C $\geq 50\%$ Rekomendowany poziom docelowy LDL-C $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl)	I	A
U chorych z grupy umiarkowanego ryzyka	Docelowy poziom LDL-C $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl) powinien być rozważony	IIa	A
U chorych z grupy niskiego ryzyka	Docelowy poziom LDL-C $< 3,0$ mmol/l (< 116 mg/dl) może być rozważony	IIb	A

* klasa zaleceń (patrz aneks 8.2)

** poziom wiarygodności danych (patrz aneks 8.2)

Tab. 10. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu hipercholesterolemii wg amerykańskich, kanadyjskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Wskaźniki do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
Wytyczne opublikowane po publikacji wyników z badania alirokumabu w prewencji wtórnej po ostrym zespole wieńcowym (ODYSSEY OUTCOMES)			
<i>American Heart Association/American College of Cardiology 2018, (AHA/ACC 2018)</i> profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy poprzez kontrolę poziomu frakcji cholesterolu	<p>Profilaktyka wtórna u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka: wielokrotne miażdżycopochodne zdarzenia sercowo-naczyniowe (tj. ACS w ciągu ostatnich 12 mies., zawał serca lub udar niedokrwieny w wywiadzie lub objawowa choroba tętnic obwodowych) lub co najmniej jedno zdarzenie ASCVD oraz co najmniej jeden czynnik wysokiego ryzyka (wiek ≥ 65 lat, heterozygotyczna FH, pomostowanie tętnic wieńcowych lub przeszklona interwencja wieńcowa, cukrzyca, nadciśnienie, niewydolność nerek, palenie tytoniu, LDL-C ≥ 100 mg/dl pomimo intensywnego leczenia statynami i ezetymibem).</p> <p>Profilaktyka pierwotna u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z LDL-C ≥ 190 mg/dl - z cukrzycą w wieku 40-75 lat i LDL-C 70-189 mg/dl. - bez cukrzycy w wieku 40-75 lat i LDL-C 70-189 mg/dl i z ryzykiem sercowo-naczyniowym ocenionym na $\geq 7,5\%$. <p>Leczenie może być rozważone u niektórych pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej i cukrzycy w wieku 40-75 lat i LDL-C 70-189 mg/dl i ryzykiem sercowo-naczyniowym powyżej 7,5%.</p>	<p>Wytyczne zalecają jak największe (powyżej 50%) obniżenie poziomu LDL-C u pacjentów z ryzykiem sercowo naczyniowym podczas intensywnego leczenia statynami u pacjentów z klinicznym ASCVD.</p> <p>Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym powinni być leczeni do obniżenia poziomu LDL-C poniżej 70 mg/dl.</p> <p>Nie wskazano wartości docelowej LDL-C w prewencji wtórnej oraz w prewencji pierwotnej u pacjentów z LDL-C 70-189 mg/dl. Wskazano natomiast poziomy intensywności leczenia statynami i docelową procentową redukcję LDL-C w zależności od czynników współwystępujących oraz kategorii ryzyka CVD związanej z miażdżycą.</p> <p>W profilaktyce pierwotnej w grupie pacjentów z LDL-C ≥ 190 mg/dl celem leczenia jest uzyskanie co najmniej 50% redukcji stężenia LDL-C.</p>	<p>U pacjentów z kliniczną ASCVD w grupie bardzo wysokiego ryzyka we wtórnej prewencji zalecane jest stosowanie statyn w maksymalnej tolerowanej intensywności jako leki pierwszego wyboru (rekomendacja I/silna). Jeżeli cel terapeutyczny nie został osiągnięty uzasadnione jest dodanie terapii ezetymibem (rekomendacja IIa/umiarkowana). Zalecane jest dodanie ezetymibu do intensywnego leczenia statynami przed dodaniem inhibitorów PCSK9 (rekomendacja I/silna). Jeżeli nadal nie osiągnięto celu terapeutycznego uzasadnione jest stosowanie inhibitorów PCSK9 (rekomendacja IIa/umiarkowana).</p> <p>W prewencji pierwotnej wysokie dawki statyn zalecane są w u pacjentów z LDL-C ≥ 190 mg/dl (rekomendacja I/silna). Jeżeli LDL-C utrzymuje się ≥ 100 mg/dl pomimo dodania ezetymibu, może być rozważone dodanie inhibitorów PCSK9. U pacjentów z grupy ryzyka pośredniego zaleca się statyny w umiarkowanych dawkach (rekomendacja I/silna), w grupie wysokiego ryzyka leczenie statynami w celu redukcji LDL-C o co najmniej 50% (rekomendacja I/silna).</p> <p>Intensywne leczenie statynami zdefiniowano jako atorwarstatyna 40-80 mg lub rosuwastatyna 20-40 mg.</p>
Wytyczne opublikowane przed publikacją wyników z badania alirokumabu w prewencji wtórnej po ostrym zespole wieńcowym (ODYSSEY OUTCOMES)			

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
American College of Cardiology 2017 (ACC 2017) konsensus ekspertów dotyczący roli terapii hipolipemizujących innych niż maksymalne tolerowane dawki statyn	Pacjenci w wieku ≥ 21 lat ze stabilną, kliniczną ASCVD bez chorób współistniejących ¹ leczeni za pomocą maksymalnej tolerowanej dawki statyny.	Redukcja poziomu LDL-C o co najmniej 50% lub redukcja poziomu LDL-C < 70 mg/dl lub nie-HDL-C < 100 mg/dl	W pierwszej linii zaleca się dodanie terapii ezetymibem. Jeżeli nadal nie osiągnięto celu leczenia zaleca się dodanie do ezetymibu inhibitorów PCSK9 lub monoterapię inhibitorami PCSK9. Inhibitory PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab) zalecane są w przypadku nietolerancji statyn.
	Pacjenci w wieku ≥ 21 lat z kliniczną ASCVD z chorobami współistniejącymi leczeni za pomocą maksymalnej tolerowanej dawki statyny.		Zaleca się dodanie terapii ezetymibem lub inhibitorami PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab). Inhibitory PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab) preferowane są jeżeli do osiągnięcia celu leczenia wymagane jest obniżenie poziomu LDL-C o $> 25\%$ lub występuje nietolerancja statyn a próby obniżenia LDL-C za pomocą terapii ezetymibem lub substancjami wiążącymi kwasy żółciowe nie doprowadziły do osiągnięcia celu terapeutycznego.
	Pacjenci w wieku ≥ 21 lat z kliniczną ASCVD i wyjściowym LDL-C ≥ 190 mg/dl niespowodowanym przyczynami wtórnymi, leczeni za pomocą maksymalnej tolerowanej dawki statyny.		
	Pacjenci w wieku ≥ 21 lat z wyjściowym LDL-C ≥ 190 mg/dl niespowodowanym przyczynami wtórnymi, leczeni za pomocą maksymalnej tolerowanej dawki statyny.	Redukcja poziomu LDL-C o co najmniej 50% oznaczająca redukcję poziomu LDL-C < 100 mg/dl lub nie-HDL-C < 130 mg/dl	
	Pacjenci w wieku 40-75 lat, bez klinicznego ASCVD, z cukrzycą i wyjściowym LDL-C 70-189 mg/dl, leczeni za pomocą umiarkowanej dawki statyny.		Zaleca się dodanie terapii ezetymibem lub substancji wiążących kwasy żółciowe, jeżeli występuje nietolerancja na ezetymib i poziom triglicerydów < 300 mg/dl.
	Pacjenci w wieku 40-75 lat, bez klinicznego ASCVD i cukrzycy, wyjściowym LDL-C 70-189 mg/dl i 10-letnim ryzykiem ASCVD $\geq 7,5\%$, leczeni za pomocą umiarkowanej dawki statyny.		
American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology (AACE/ACE 2017) Leczenie dyslipidemii i prewencja chorób sercowo-naczyniowych	Pacjenci ekstremalnego ryzyka: postępująca ASCVD w tym niestabilna dławica piersiowa po osiągnięciu LDL-C < 70 mg/l; stabilna CVD u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, wczesna postać ASCVD; Pacjenci bardzo wysokiego ryzyka: niedawna hospitalizacja z powodu ACS, CVD, choroby naczyń obwodowych, lub sztywnych, 10-letnie ryzyko $> 20\%$; cukrzyca lub przewlekła niewydolność nerek z ≥ 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka; heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii;	Redukcja poziomu LDL-C i nie-HDL-C w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego: - ekstremalne: LDL-C < 55 mg/l, nie-HDL-C < 80 mg/dl, - bardzo wysokie: LDL-C < 70 mg/dl, nie-HDL-C < 100 mg/dl, - wysokie: LDL-C < 100 mg/dl, nie-HDL-C < 130 mg/dl	Leczenie statynami stanowi pierwszą linię leczenia w celu osiągnięcia redukcji LDL-C w populacji pacjentów z wysokiego, bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka (rekomendacja A; BEL 1). Ezetymib w monoterapii może być rozważony w przypadku nietolerancji statyn (rekomendacja B; BEL 2) lub może być użyty jako terapia skojarzona ze statynami do dalszego obniżania LDL-C (rekomendacja A; BEL 1). Fibraty, niacyna zalecane głównie jako leki wspomagające redukcję TG (rekomendacja A; BEL 1). Sekwestranty kwasu żółciowego mogą być rozważone do redukcji LDL-C i apoB, ale powodują

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
	<p>Pacjenci wysokiego ryzyka: ≥ 2 czynniki ryzyka i 10-letnie ryzyko 10-20%</p>		<p>wzrost poziomu nie-HDL-C i TG (rekomendacja A; BEL 1).</p> <p>Inhibitory PCSK9 powinny być rozważone w populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentów z rodzinną postacią hipercholesterolemii w terapii skojarzonej ze statynami (rekomendacja A; BEL 1) - pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową, u których nie można osiągnąć poziomu docelowego LDL-C/nie-HDL-C podczas intensywnego leczenia statynami, w monoterapii wyłącznie przy nietolerancji statyn (rekomendacja A; BEL 1). <p>Terapia skojarzona leków hipolipemizujących powinna być rozważona gdy poziom LDL-C/nie-HDL-C jest znacząco podniesiony i monoterapia statynami jest niewystarczająca do osiągnięcia celu terapeutycznego (rekomendacja A; BEL 1).</p>
<p>National Lipid Association 2017 (NLA 2017) rekomendacje panelu ekspertów dot. stosowania inhibitorów PCSK9</p>	<ul style="list-style-type: none"> - choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycy w szczególności z dodatkowymi czynnikami ryzyka*, - chorzy z poziomem LDL-C ≥ 190 mg/dl (w tym z hipercholesterolemię wielogenową, heterozygotyczną HF, homozygotyczną HF), - bardzo wysokie ryzyko i nietolerancja statyn. 	<p>Zgodne z wytycznymi NLA 2015: redukcja poziomu LDL-C i nie-HDL-C w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niskie, umiarkowane i wysokie ryzyko: LDL-C < 100 mg/dl, HDL-C < 130 mg/dl, - bardzo wysokie ryzyko: LDL-C < 70 mg, nie-HDL-C < 100 mg/dl. 	<p>Inhibitory PCSK9 zalecane są pacjentom nie osiągnięciem celu leczenia pomimo umiarkowanej/intensywnej terapii statynami \pm ezetymibem oraz z:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stabilną ASCVD, a w szczególności z dodatkowymi czynnikami ryzyka* i poziomem LDL-C ≥ 70 mg/dl lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl (sita A, jakość wysoka), 2. postępującą ASCVD i poziomem LDL-C ≥ 70 mg/dl lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl pomimo maksymalnych tolerowanych dawek statyn \pm ezetymibu (sita B, jakość umiarkowana), 3. wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 190 mg/dl i: <ol style="list-style-type: none"> a. w wieku 40-79 lat bez niekontrolowanego ASCVD oraz dodatkowych czynników ryzyka* i poziomem LDL-C ≥ 100 mg/dl lub nie-HDL-C ≥ 130 mg/dl (sita B, jakość umiarkowana),

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
			<ul style="list-style-type: none"> b. w wieku 40-79 lat z niekontrolowaną ASCVD, dodatkowymi czynnikami ryzyka* lub FH i poziomem LDL-C \geq 70 mg/dl lub nie-HDL-C \geq 100 mg/dl (sita B, jakość umiarkowana), c. w wieku 19-39 lat z niekontrolowaną ASCVD, dodatkowymi czynnikami ryzyka* lub FH i poziomem LDL-C \geq 100 mg/dl lub nie-HDL-C \geq 130 mg/dl (sita E, jakość niska), d. z homozygotyczną FH leczonych i poziomem LDL-C \geq 70 mg/dl lub nie-HDL-C \geq 100 mg/dl (sita B, jakość umiarkowana), <p>- bardzo wysokim ryzykiem i nietolerancją statyn (sita C, jakość niska).</p>
<p>Canadian Cardiovascular Society 2016 (CCS 2016) Leczenie dyslipidemii i prewencja chorób sercowo-naczyniowych</p>	<p>Pacjenci z wysokim ryzykiem wg modyfikowanej skali Framingham (FRS \geq 20%). Pacjenci z umiarkowanym wysokim ryzykiem wg modyfikowanej skali Framingham (FRS 10-19%) oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poziomem LDL-C \geq 3,5 mmol/l (~135 mg/dl), lub - nie-HDL-C \geq 4,3 mmol/l, lub - ApoB \geq 1,2 g/l, lub - mężczyźni w wieku > 50 lat, kobiety w wieku > 60 lat z dodatkowym czynnikiem ryzyka CVD. <p>Pacjenci z kliniczną miażdżycą, tętniakiem aorty brzusznej, przewlekłą chorobą nerek (wiek \geq 50 lat, eGFR < 60 ml/min/1,73m² lub ACR > 3 mg/mmol).</p> <p>Pacjenci z cukrzycą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w wieku \geq 40 lat, - trwającą co najmniej 15 lat u pacjentów w wieku \geq 30 lat (cukrzyca typu 1), - z choroba mikronaczyniową. 	<p>Celem leczenia jest redukcja poziomu LDL-C < 2,0 mmol/l (~77 mg/dl) lub o więcej niż 50%.</p> <p>W przypadku pacjentów z LDL-C \geq 5 mmol/l (~193 mg/dl) celem leczenia jest redukcja poziomu LDL-C o co najmniej 50%.</p> <p>Dla pacjentów z OZW w ciągu ostatnich 3 miesięcy celem leczenia jest poziom LDL-C < 1,8 mmol/l (~70 mg/dl).</p> <p>Jako cel leczenia wskazano także poziom ApoB < 0,8 g/l lub nie-HDL-C < 2,6 mmol/l.</p>	<p>Zalecanymi lekami w pierwszej linii leczenia są statyny w populacji pacjentów z wysokiego ryzyka (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody). W przypadku nieosiągnięcia celu leczenia zalecane jest dodanie do terapii statynami ezetymibu.</p> <p>Jeżeli nie osiągnięto celu leczenia pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn i ezetymibu zalecane jest dodanie do terapii inhibitorów PCSK9.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których celem leczenia jest redukcja poziomu LDL-C o co najmniej 50% w drugiej linii leczenia może być stosowany ezetymib (lub leki wiążące kwasy żółciowe) lub inhibitory PCSK9.</p> <p>Sugeruje się stosowanie inhibitorów u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się podwyższonym poziomem LDL-C pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn (rekomendacja warunkowa, niskiej jakości dowody) oraz u pacjentów z ASCVD i utrzymującym się podwyższonym</p>

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
	Pacjenci z LDL-C \geq 5 mmol/l (~193 mg/dl).		poziomem LDL-C pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn z/bez ezetymibu statyn (rekomendacja warunkowa, umiarkowanej jakości dowody).
Canadian Consensus Working Group 2016 (CCWG 2016) Pacjenci z nietolerancją statyn	Pacjenci, którzy nie osiągają celu leczenia z powodu nietolerancji statyn zdefiniowanej jako: stan kliniczny charakteryzujący się zespołem objawów i/lub nieprawidłowości biomarkerów, które uniemożliwiają długotrwałe stosowanie i przestrzeganie zasad przyjmowania statyn, udokumentowane przez testowanie metodą CDR (ang. <i>challenge/dechallenge/rechallenge</i>) z zastosowaniem co najmniej 2 statyn, w tym atorwastatyny i rozuwastatyny, oraz które występują nie ze względu na interakcje z innymi lekami lub występowanie nieleczonych czynników nietolerancji (al. niedoczynność tarczycy) i prowadzą do braku osiągnięcia celu leczenia.	Celem leczenia jest redukcja poziomu LDL-C.	Stwierdzona nietolerancja statyn po stosowaniu atorwastatyny 10-80 mg/d i rozuwastatyny 5-40 mg/d. Jeżeli poziom LDL-C jest wyższy od założonego celu leczenia o mniej niż 20% zaleca się stosowanie ezetymibu. Jeżeli poziom LDL-C jest wyższy od założonego celu leczenia o więcej niż 20% zaleca się: - dodawanie kolejno do terapii ezetymibu, żywic jonowymiennych, niacyny, - stosowanie inhibitorów PCSK9 , - w HoFH stosowanie mimopersenu lub lomitapidu, - w miarę możliwości LDL-aferezę, - polifarmakoterapię.
National Lipid Association 2015 (NLA 2015) pacjenci nie osiągający celu leczenia pomimo stosowania terapii statynami	Pacjenci z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem nie osiągający celu leczenia pomimo umiarkowanej/intensywnej terapii statynami. Pacjenci z powracającym zdarzeniami sercowo-naczyniowymi lub postępującą miążdżycą. Pacjenci z FH, a w szczególności z towarzyszącą ASCVD nie osiągający celu leczenia pomimo intensywnej terapii statynami. Pacjenci po ostrym zespole wieńcowym przyjmujący umiarkowaną/intensywną terapię statynami.	Głównym celem leczenia jest redukcja poziomu nie-HDL-C i LDL-C w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego: - niskie, umiarkowane i wysokie ryzyko: nie HDL-C <130 mg/dl, LDL-C <100 mg/dl, - bardzo wysokie ryzyko: nie HDL-C <100 mg/dl, LDL-C <70 mg/dl. Dodatkowym celem leczenia może być obniżenie poziomu ApoB do <90 mg/dl u pacjentów z niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem oraz <80 mg/dl u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CV.	Wprowadzenie terapii skojarzonej statynami i innym lekiem hipolipemizującym. NLA zaleca stosowanie terapii skojarzonych w następującej kolejności: - statyna + ezetymib, - statyna + kolesewelam, - statyna + niacyna. Dodatkowo w niektórych przypadkach można rozważyć stosowanie innych terapii skojarzonych: - statyna + fenofibrat - u pacjentów z cukrzycą typu 2 z nieodpowiednim poziomem nie-HDL-C z towarzyszącą retinopatią i/lub mikroalbuminurią, którzy nie mają CKD w stopniu 3B lub gorszym, - statyna + kwasy omega-3 - u pacjentów z bardzo wysokim poziomem TG. Do czasu zakończenia badań klinicznych dotyczących inhibitorów PCSK9, powinny one być rozważone w pierwszej kolejności u pacjentów z:

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
			<p>- ASCVD, u których podczas stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn z/bez ezetymibu LDL-C \geq 100 mg/dl lub u pacjentów z heterozygotyczną FH bez ASCVD, u których podczas stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn z/bez ezetymibu LDL-C \geq 130 mg/dl (siła zaleceń B, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Ponadto inhibitory PCSK9 mogą być rozważone u:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentów z ASCVD i dodatkowymi czynnikami ryzyka (np. nawracającymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi na tle miażdżycy), u których LDL-C jest powyżej celu terapeutycznego (tj. \geq 70 mg/dl) (siła zaleceń C, jakość dowodów niska), - pacjentów z grupy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego z nietolerancją statyn, którzy wymagają dalszego obniżania LDL-C (siła zaleceń C, jakość dowodów niska). <p>Intensywne leczenie statynami zdefiniowano jako atorwastatyna 40-80 mg i rozuwastatyna 20-40 mg.</p>
<p>International Atherosclerosis Society 2014 (IAS 2014) leczenie dyslipidemii</p>	<p>Zalecane w grupie pacjentów z umiarkowanie dużym ryzykiem (25-40%) i dużym ryzykiem (>40%) wystąpienia ryzyka choroby sercowo-naczyniowej do 80. r.ż. w tym cukrzycy i osoby z przewlekłą chorobą nerek. Do rozważenia w grupie pacjentów z umiarkowanym ryzykiem (15-24%).</p>	<p>Celem leczenia jest redukcja poziomu LDL-C <70 mg/dl w profilaktyce wtórnej oraz <100 mg/dl w profilaktyce pierwotnej. Nie-HDL-C wskazany jako cel leczenia, który zastąpi LDL-C w przyszłości.</p>	<p>Profilaktyka pierwotna</p> <p>Statyny są lekami pierwszego rzutu, dawka statyn powinna być optymalna do założonego celu leczenia. U pacjentów z nietolerancją statyn zalecane jest zastosowanie innej statyny, redukcja dawki, zastosowanie innych leków hipolipemizujących (ezetymib, niacyna, żywice wiążące kwasy żółciowe) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym.</p> <p>W przypadku ciężkiej hipercholesterolemii zaleca się stosowanie terapii skojarzonej statynami z innym lekiem hipolipemizującym (ezetymib, żywice wiążące kwasy żółciowe).</p> <p>Profilaktyka wtórna</p> <p>Zalecane jest stosowanie maksymalnej tolerowanej dawki statyny, a w przypadku nieosiągnięcia celu leczenia terapia skojarzona z ezetymibem lub żywicami wiążącymi kwasy żółciowe. Jeżeli poziom nie-HDL-C i trójglicerydów pozostaje pod-</p>

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
			wyższony, pomimo założonej redukcji LDL-C, należy rozważyć dodanie do terapii fibratów, niacyny, wysokie dawki kwasów omega-3.

[†] cukrzyca, zdarzenie ASCVD < 3 mies., ASCVD podczas terapii statynami, słaba kontrola innych poważnych czynników ryzyka ASCVD, podwyższony poziom Lp(a), CDK, objawowa niewydolność serca, hemodializa podtrzymująca, zawał serca w przeszłości lub udar niedokrwienny, palenie papierosów, objawowe PAD z historią zawału serca lub udaru w wywiadzie, rewaskularyzacja wieńcowa niezwiązana z zawałem serca i.in.

* w tym niekontrolowane nadciśnienie w wywiadzie, palenie papierosów, ASCVD w młodym wieku w historii rodzinnej

2.1.6.2 Prewencja wtórna MI/ACS

W Tab. 11 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczących prewencji wtórnej zawałów serca/ostrych zespołów wieńcowych.

Tab. 11 Przegląd rekomendacji dot. prewencji wtórnej zawałów serca/ostrych zespołów wieńcowych.

Organizacja, rok	Zalecane leki i schematy leczenia	Zalecenia dot. stylu życia
ESC 2015/2017	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z UA/NSTEMI zalecane jest stosowanie ASA z inhibitorem P2Y₁₂ tj. tikagrelorem, kłopidogrelem lub prasugrel (do 12 miesięcy), • pacjentom STEMI, którzy nie przyjmowali terapii reperfuzyjnej zalecane jest przyjmowanie ASA, • u pacjentów po fibrynolizie rekomendowane jest przyjmowania podwójnej terapii przeciwplatekowej z ASA i kłopidogrelem, • DAPT z ASA i inhibitorem P2Y₁₂ (tikagrelor, prasugrel lub kłopidogrel) przyjmowany u pacjentów którzy przeszli PCI, bez wszczepionego stentu: u pacjentów przyjmujących ASA i kłopidogrel zalecane jest przyjmowanie riwaroksabanu, • DAPT z ASA i inhibitorem P2Y₁₂ stosowany przez 12 miesięcy u pacjentów z STEMI z wszczepionym stentem, • u pacjentów ze STEMI i wszczepionym stentem uwalniającym leki- DAPT z ASA i inhibitorem P2Y₁₂, stosowane do 12 miesięcy, • beta-blokery, • inhibitory ACE, • blokery receptora angiotensyny, • statyny, • antagoniści aldosteronu. 	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów palących tytoń - rzucenie palenia, • regularna aktywność fizyczna, • redukcja wagi u pacjentów z wysokim BMI, • zmniejszenie spożycia soli i tłuszczów nasyconych, • zwiększenie spożycia owoców, warzyw, produktów pełnoziarnistych, chudego mięsa i ryb.
ACCF/AHA 2013/2014	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z UA/STEMI bez wszczepionego stentu zaleca się przyjmowanie ASA z inhibitorem P2Y₁₂ do 12 miesięcy (kłopidogrel lub tikagrelor), • u pacjentów z UA/NSTEMI z wszczepionym stentem, również tym uwalniającym leki zalecane jest stosowanie terapii ASA z inhibitorem P2Y₁₂ przez co najmniej 12 miesięcy lub więcej (kłopidogrel, tikagrelor lub prasugrel), • pacjentom z STEMI poddanym fibrynolizie bez wszczepionego stentu zaleca się przyjmowanie ASA z kłopidogrelem przez co najmniej 14 dni do 12 miesięcy, • ASA z inhibitorem P2Y₁₂ (kłopidogrel, prasugrel, tikagrelor) przyjmowane przez 12 miesięcy u pacjentów z STEMI po PCI, w przypadku wszczepionego stentu uwalniającego leki inhibitory P2Y₁₂ mogą być przyjmowane powyżej 12 miesięcy, 	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów palących tytoń - rzucenie palenia, • regularna aktywność fizyczna, • redukcja wagi u pacjentów z wysokim BMI, • zmniejszenie spożycia soli i tłuszczów nasyconych, • zwiększenie spożycia owoców, warzyw, produktów pełnoziarnistych, chudego mięsa i ryb.

	<ul style="list-style-type: none"> • beta-blokery, • inhibitory ACE, • blokery receptora angiotensyny, • statyny, • antagoniści aldosteronu. 	
NICE 2013	<ul style="list-style-type: none"> • terapie lekowe zawierające inhibitor ACE (inhibitor konwertazy angiotensyny), • podwójne terapie przeciwplatekcyjne (aspiryna oraz drugi lek antyagregacyjny: klopidogrel, prasugrel lub tikagrelor), • beta-blokery, • statyny, • rewaskularyzacja wieńcowa, • u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory należy rozważyć wszczęcie kardiowerter-defibrylatora. 	<ul style="list-style-type: none"> • rehabilitacja kardiologiczna, którą należy rozpocząć jak najszybciej po przyjęciu do szpitala, • zastosowanie diety śródziemnomorskiej, • w przypadku pacjentów palących tytoń - rzucenie palenia, • zwiększenie aktywności fizycznej.
ACCP 2012	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z UA/NSTEMI i STEMI bez wszczepionego stentu: ASA z tokgrelorem lub klopidogrelem zalecany (stosowanie do 12 miesięcy, następnie ASA lub klopidogrel), • u pacjentów z wszczepionym stentem: ASA, tikagrelor, klopidogrel lub prasugrel przyjmowany do roku, następnie po 1- miesięcznej przerwie ASA i klopidogrel, • u pacjentów z wszczepionym stentem uwalniającym leki: ASA, tikagrelor, klopidogrel lub prasugrel, zalecane przez 12 miesięcy, a następnie po min. 3-6 miesiącach ASA lub klopidogrel, • beta-blokery, • inhibitory ACE, • blokery receptora angiotensyny, • statyny, • antagoniści aldosteronu. 	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów palących tytoń - rzucenie palenia, • regularna aktywność fizyczna, • redukcja wagi u pacjentów z wysokim BMI, • zmniejszenie spożycia soli i tłuszczów nasyconych, • zwiększenie spożycia owoców, warzyw, produktów pełnoziarnistych, chudego mięsa i ryb.
AHA/ACCF 2011	<ul style="list-style-type: none"> • beta-blokery i/lub inhibitory ACE, jeśli to konieczne - w połączeniu z innymi lekami, • statyny, • u pacjentów, po niepowodzeniu terapii statynami, sekwentantami kwasów żółciowych i/lub niacyną zaleca się przyjmowanie ezetymibu, • fibraty lub niacyna po niemożności osiągnięcia docelowego poziomu nie-HDL-C za pomocą statyn, • kwasy tłuszczowe omega-3, 	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie aktywności fizycznej, • kontrola masy ciała, • umiarkowane spożywanie alkoholu, • w przypadku pacjentów palących tytoń - rzucenie palenia, • zwalczanie/przeciwdziałanie depresji, • rehabilitacja kardiologiczna.

	<ul style="list-style-type: none">• zalecane zastosowanie metforminy w pierwszej linii leczenia w przypadku pacjentów z cukrzycą,• leki przeciwplatekcyjne i antykoagulanty tj. aspiryna lub klopidogrel w przypadku nietolerancji aspiryny z antagonistą receptora P2Y₁₂ (u pacjentów z wszczepionym stentem zalecane jest przyjmowanie klopidogrelu, prasugrelu lub tikagreloru),• blokery układu renina-angiotensyna-aldosteron tj. inhibitory ACE, blokery receptora angiotensyny, blokada aldosteronu,• beta-blokery stosowane u wszystkich pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa $\leq 40\%$),• coroczne szczepienia przeciw grypie.	
--	---	--

2.2 Wybór populacji docelowej

Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa niż populacja ujęta we wskazaniu rejestracyjnym alirokumabu i obejmuje dorosłych pacjentów [REDACTED]

Ograniczenie populacji ma na celu zapewnienie dostępności terapii dla najbardziej potrzebujących chorych, z najwyższego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia. Takie ograniczenie jest zgodne z najbardziej aktualnymi wytycznymi ESC/EAS z 2019 roku oraz ze stanowiskiem grupy ekspertów III Deklaracji Sopockiej z 2018 roku.

Według najnowszych wytycznych europejskich dotyczących prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych (ESC/EAS 2019) rekomendowane jest stosowanie inhibitorów PCSK9, wówczas gdy nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C, pomimo stosowania maksymalnie tolerowanej dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem. Stosowanie inhibitorów PCSK9 zalecane jest również w europejskich wytycznych z 2019 roku (ESC 2019) dotyczących pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym oraz pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których stężenie lipidów utrzymuje się na wysokim poziomie pomimo stosowania maksymalnej dawki statyn w połączeniu z ezetymibem. Według III Deklaracji Sopockiej, pacjenci stanowiący populację docelową określani są jako grupa bardzo wysokiego (ostry zespół wieńcowy, choroba tętnic wieńcowy, szjnych lub obwodowych) i ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego (stan po wielokrotnych incydentach sercowo naczyniowych). Pacjenci z występującymi dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, charakteryzujący się bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, przyjmujący maksymalnie tolerowane dawki leków pierwszego i drugiego rzutu i/lub leczeni aferezą, jak również osoby, które nie tolerują statyn, z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C stanowią grupę chorych kwalifikujących się do terapii inhibitorami PCSK9 (III Dekalracja Sopocka). Populacja pacjentów po przebyciu zdarzeniu sercowo-naczyniowym, według aktualnych wytycznych EAS/EAS, została wyodrębniona jako populacja o szczególnych celach terapeutycznych, u których rekomenduje się obniżenie LDL-C do < 55 mg/dl a u pacjentów z ASCVD, u których w ciągu 2 lat wystąpiło kolejne zdarzenie sercowo-naczyniowe do poziomu jeszcze niższego tj. < 40 mg/dl. Ze względu na wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów, u których nie osiągnięto celu terapeutycznego pomimo stosowania maksymalnie tolerowanych dawek statyn i ezetymibu zalecane jest możliwie jak najwcześniejsze przyjęcie inhibitora PCSK9 po zdarzeniu związanym z OZW (jeśli to możliwe - podczas hospitalizacji) (ESC/EAS 2019).

Liczne dowody naukowe wskazują, że początkowe wyższe stężenie LDL-C związane jest z większym ryzykiem ASCVD (ESC/EAS 2019). W przeglądzie systematycznym z metaanalizą 34 RCT dotyczących leczenia hipolipemizującego dowiedziono, że redukcja ryzyka względnego

zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych była tym większa im wyższe było wyjściowe stężenie LDL-C przy czym zależność ta dotyczyła wyłącznie populacji pacjentów z LDL-C \geq 100 mg/dl (Nevarese 2018).

Populacja docelowa kwalifikująca się do wnioskowanego programu lekowego jest więc zawężona względem wskazania rejestracyjnego alirokumabu, tak aby zapewnić finansowanie leczenia ze środków publicznych najbardziej potrzebującej podgrupie chorych o największym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych, odnoszącej największe korzyści z leczenia alirokumabem.

Szczegółowe wyliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w Analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - (Praluent®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu alirokumabu w leczeniu hipercholesterolemii do obrotu została wydana 23 września 2015 roku.

Alirokumab w leczeniu hipercholesterolemii został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 24 lipca 2015 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące alirokumabu (Praluent®). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 12 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 12. Charakterystyka produktu leczniczego Praluent® we wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Praluent® 150 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 05909991236618
Kod ATC i nazwa grupy	C10AX14 (inne leki modyfikujące stężenie lipidów)
Substancja czynna	Alirokumab
Dawkowanie	Zalecane dawkowanie to 150 mg alirokumabu podawane podskórnice co 2 tygodnie, w skojarzeniu ze statyną stosowaną razem z ezetymibem. U pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C (>60%), leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie), podawanych podskórnice. Istnieje możliwość zmiany dawkowania alirokumabu ze 150 mg na 75 mg, jeśli pacjent w jednym z pomiarów osiągnie stężenie LDL-C <25 mg/dl.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania	Alirokumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z proproteinową konwertazą subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin type 9</i> , PCSK9). PCSK9 wiąże się z receptorami lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów, co stymuluje degradację receptorów LDLR w wątrobie. Receptor LDLR jest podstawowym receptorem usuwającym krążący LDL-C, w związku z czym zmniejszenie liczby receptorów LDLR przez PCSK9 prowadzi do zwiększenia stężenia LDL-C we krwi. Alirokumab poprzez zahamowanie wiązania się PCSK9 z receptorami LDLR, powoduje zwiększenie liczby dostępnych receptorów LDLR usuwających LDL, przez co zmniejsza stężenie LDL-C.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 13 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 13. Status rejestracyjny produktu leczniczego Praluent®.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	23 września 2015 roku - EMA 24 lipca 2015 roku – FDA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Praluent® jest wskazany do stosowania u dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nie-rodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety: <ul style="list-style-type: none"> - w skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi, u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, lub - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane; rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny, z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów lub bez nich - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub dla których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy Praluent® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.1.2 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10AX14

Alirokumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z proproteinową konwertazą subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9). PCSK9 wiąże się z receptorami lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów, co stymuluje degradację receptorów LDLR w wątrobie. Receptor LDLR jest podstawowym receptorem usuwającym krążący LDL-C, w związku z czym zmniejszenie liczby receptorów LDLR przez PCSK9 prowadzi do zwiększenia stężenia LDL-C we krwi. Alirokumab poprzez zahamowanie wiązania się PCSK9 z receptorami LDLR, powoduje zwiększenie liczby dostępnych receptorów LDLR usuwających LDL, przez co zmniejsza stężenie LDL-C.

Receptory LDLR wiążą również bogate w triglicerydy lipoproteiny resztkowe VLDL i lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL). W konsekwencji leczenie alirokumabem może prowadzić do zmniejszenia stężenia tych resztkowych lipoprotein, co wykazano na podstawie zmniejszenia przez alirokumab stężenia apolipoproteiny B (Apo B), cholesterolu frakcji lipoprotein nie-dużej gęstości (nie-HDL-C) i triglicerydów (TG). Alirokumab prowadzi również do zmniejszenia stężenia lipoproteiny (a) [Lp(a)], która jest formą LDL związaną z apolipoproteina (a). Wykazano jednak, że receptory LDLR wykazują małe powinowactwo do Lp(a), w związku z

czym dokładny mechanizm zmniejszania stężenia Lp(a) przez alirokumab nie został w pełni wyjaśniony.

3.1.3 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Praluent® jest wskazany do stosowania u dorosłych z:

- hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:
 - w skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi, u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, lub
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
- rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:
 - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny, z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów lub bez nich;
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub dla których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Dawka początkowa produktu leczniczego Praluent® to zazwyczaj 75 mg podawane podskórnice co 2 tygodnie. U pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C (>60%), leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie), podawanych podskórnice.

Dawkę produktu leczniczego Praluent® można dostosowywać indywidualnie, w zależności od profilu pacjenta, i początkowego stężenia LDL-C, celu leczenia i reakcji na leczenie. Stężenie lipidów można zbadać po 4-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub dostosowania dawki i wówczas można odpowiednio skorygować (zwiększyć lub zmniejszyć) dawkę produktu leczniczego. Jeśli konieczna jest dodatkowa redukcja stężenia LDL-C u pacjentów przyjmujących dawkę 75 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie), możliwe jest dostosowanie dawki do maksymalnie 150 mg co 2 tygodnie.

W razie pominięcia dawki pacjent powinien wykonać wstrzyknięcie, gdy tylko będzie to możliwe, a następnie wznowić leczenie po dwóch tygodniach od dnia, w którym przypadła pominięta dawka.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Praluent® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku, z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami wątroby lub nerek. Dawkowanie nie jest zależne od masy ciała pacjenta.

Produkt leczniczy Praluent® wstrzykuje się podskórnie w udo, brzuch lub ramię. Dawkę 300 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach po 150 mg, wykonanych kolejno w dwa różne miejsca wstrzyknięcia. Zaleca się każdorazową zmianę miejsca wstrzyknięcia. Produktu leczniczego Praluent® nie należy wstrzykiwać w okolice zajęte przez aktywne choroby lub urazy skóry, takie jak oparzenia słoneczne, wysypki skórne, zapalenia lub zakażenia skórne.

Po przeszkoleniu z prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego, pacjent może wstrzykiwać produkt leczniczy Praluent® samodzielnie lub produkt ten może być podawany przez opiekuna.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono wpływu na bezpieczeństwo stosowania, gdy produkt stosowano z większą częstością niż w zalecanym schemacie dawkowania, czyli co 2 tygodnie. Nie istnieje swoiste leczenie w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Praluent®. W razie przedawkowania, pacjenta należy leczyć objawowo i w razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające.

3.1.7 Działania niepożądane

W dziesięciu kontrolowanych badaniach klinicznych 3 fazy, z udziałem pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną i dyslipidemią mieszaną, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych oraz świąd. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u pacjentów stosujących produkt leczniczy Praluent były reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Jedynym działaniem niepożądanym zidentyfikowanym w badaniu ODYSSEY OUTCOMES (długoterminowe badanie oceniające wpływ na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych) była reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

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

Działania niepożądane zidentyfikowanych na podstawie badań klinicznych, obliczone w oparciu o ich występowanie w połączonych danych z badań klinicznych fazy 3, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wymieniono w Tab. 14. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu nie może zostać ustalona, ponieważ pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych. W związku z tym częstość tych zdarzeń niepożądanych jest kwalifikowana jako „nieznana”.

Tab. 14. Działania niepożądane opisywane u pacjentów leczonych alirokumabem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania		
	Często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość, alergiczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd	pokrzywka, wyprysk pienneżkowaty	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia**		choroba grypopodobna

* w tym przede wszystkim ból w części ustnej gardła, katar,

** w tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i (lub) tkliwość

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i/lub tkliwość były opisywane u 6,1% pacjentów leczonych alirokumabem w porównaniu do 4,1% w grupie kontrolnej (otrzymującej wstrzyknięcia placebo). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia miało charakter przemijający i łagodne nasilenie. Częstość przerywania leczenia z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia była porównywalna pomiędzy dwiema grupami (0,2% w grupie otrzymującej alirokumab w porównaniu do 0,3% w grupie kontrolnej). W badaniu oceniającym wpływ na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych (ODYSSEY OUTCOMES) reakcje w miejscu wstrzyknięcia również występowały częściej u pacjentów leczonych alirokumabem niż u pacjentów otrzymujących placebo (3,8% alirokumab wobec 2,1% placebo).

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne były opisywane częściej w grupie otrzymującej alirokumab (8,1% pacjentów) niż w grupie kontrolnej (7,0% pacjentów), głównie ze względu na różnicę w częstości występowania świądu. Obserwowane przypadki świądu miały na ogół charakter łagodny i przemijający. Dodatkowo w kontrolowanych badaniach klinicznych opisywano występowanie rzadkich i niekiedy ciężkich reakcji alergicznych, takich jak nadwrażliwość, wyprysk pienneżkowaty, pokrzywka i alergiczne zapalenie naczyń. W badaniu oceniającym wpływ na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych (ODYSSEY OUTCOMES) ogólnoustrojowe reakcje alergiczne były podobne u pacjentów leczonych alirokumabem i tych otrzymujących placebo (7,9% alirokumab wobec 7,8% placebo). Nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania świądu.

3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego Praluent® do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.1.9 Kompetencje personelu

Po przeszkoleniu z prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego, pacjent może wstrzykiwać produkt leczniczy Praluent® samodzielnie lub produkt ten może być podawany przez opiekuna.

3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach klinicznych opisywano występowanie ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym świądu, a także rzadkich i niekiedy ciężkich reakcji alergicznych, takich jak nadwrażliwość, wyprysk pienneżkowaty, pokrzywka i alergiczne zapalenie naczyń. W razie wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych ciężkich reakcji alergicznych, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Praluent® i rozpocząć właściwe leczenie objawowe.

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

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

Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1181.0 Alirocumab
[Redacted]	[Redacted]

Tab. 16. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[Redacted]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]

	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
Określenie czasu leczenia w programie:	[REDACTED]
Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla Alirokumabu (Praluent®)

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania alirokumabu (Praluent®) w postaci wstrzyknięć podskórnych ze środków publicznych w leczeniu pacjentów po świeżym zawale w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”.

Zgodnie z al. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

Natomiast zgodnie z al. 15 ust. 3 po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r. preparat leczniczy Praluent® jest refundo-

wany ze środków publicznych i wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)” w grupie limitowej 1181.0 Alirocumab. W związku z powyższym przyjęto, iż nie jest wymagane tworzenie nowej grupy limitowej.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce, a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii hipercholesterolemii oraz zawałów serca/ostrych zespołów wieńcowych przedstawiono odpowiednio w Tab. 17 oraz Tab. 18.

Alirokumab (Praluent®) w styczniu 2018 roku został pozytywnie oceniony przez AOTMiT w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)” i jest objęty refundacją w ramach tego programu od 1 listopada 2018 r.

W roku 2019 ewllokumab (Repatha®) został pozytywnie oceniony przez Prezesa AOTMiT w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”.

Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia hipercholesterolemii.

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Inhibitory PCSK9			
<p>Stanowisko RP nr 112/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 112/2019 z dnia 19 grudnia 2019 r.</p>	<p>Repatha® (ewolokumab) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</p>	<p>Rada przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”. Jednocześnie Rada uznaje za zasadne opracowanie jednego programu lekowego „Leczenie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i/lub bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej” obejmującej oba dostępne w Polsce inhibitory PCSK9.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Wyniki badań klinicznych przemawiają za objęciem refundacją ewolokumabu w grupie chorych najwyższego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, nie ma jednak uzasadnienia, aby dostępne w Polsce inhibitory PCSK9 stosowane były w kilku odrębnych programach lekowych.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej” pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu oraz wprowadzania instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy maksymalne wydatki płatnika.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Wnioskowana populacja jest nie jest w pełni zgodna z populacją przedstawioną w analizie klinicznej. Wniosek dotyczy pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej w zdefiniowanych populacjach. Odnalezione rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania ewolokumabu, jednak zwracają uwagę na wysokie koszty leczenia. Podobnie jak Rada Przejrzystości Prezes sugeruje rozważenie jednego programu lekowego, obejmujący wnioskowany lek oraz alirokumab finansowany w hipercholesterolemii rodzinnej.</p>
<p>Stanowisko RP nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 9/2018 z dnia 17 stycznia 2018 r.</p>	<p>Praluent® (alirokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent® (alirokumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)” pod warunkiem zmiany tytułu programu lekowego na „leczenie hipercholesterolemii rodzinnej”, ograniczenia populacji chorych do leczonych LDL aferezami, sprecyzowania warunków zakończenia udziału w programie oraz obniżenia kosztów leku lub zaproponowania korzystniejszego RSS.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Rada argumentuje swoją decyzję udowodnioną skutecznością stosowania alirokumabu u chorych z dużym lub bardzo dużym ryzykiem</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent® (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)” pod warunkiem zapewnienia użyteczności kosztowej terapii.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji argumentuje swoją decyzję udowodnioną skutecznością alirokumabu w obniżaniu stężenia cholesterolu. Jednak włączone badania dotyczyły szer-</p>

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		powikłań sercowo-naczyniowych pod względem obniżenia stężenia LDL-C. Nie udowodniono jednak wpływu alirokumabu na twarde punkty końcowe (powikłania sercowo-naczyniowe, śmiertelność al.). Nie są dostępne dowody długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa alirokumabu.	szej populacji niż wnioskowana. Prezes Agencji zaznacza również, że model ekonomiczny charakteryzuje się wieloma ograniczeniami.
Stanowisko RP nr 35/2019 z dnia 6 maja 2019 r. Rekomendacja nr 33/2019 Prezesa AOTM z dnia 7 maja 2019 r.	Repatha® (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha® w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)” Uzasadnienie: Umiarkowanej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność ewolokumabu w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL oraz korzystny wpływ leku na występowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W chwili obecnej na liście leków znajduje się inny inhibitor PCSK9. Zasadne jest, aby oba preparaty stosowane były w ramach jednego programu lekowego.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha® w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)” Uzasadnienie: Wytyczne kliniczne w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej zakładają stosowanie innych leków hipolipemizujących w tym inhibitorów PCSK9 w przypadku nieskuteczności leczenia statynami. W tym zakresie wytyczne wymieniają na równi ewolokumab i alirokumab. Alirokumab jest obecnie refundowany w tożsamym wskazaniu.
Stanowisko RP nr 167/2015 z dnia 28 grudnia 2015 r. Rekomendacja nr 105/2015 Prezesa AOTM z dnia 30 grudnia 2015 r.	Repatha® (ewolokumab) w hipercholesterolemii	RP uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab) we wskazaniach: hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP). Uzasadnienie: Rada uważa, że finansowanie ze środków publicznych leku, który nie posiada istotnych klinicznych dowodów korzystnego działania, jest przedwczesne. W żadnej z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie wskazuje się na inhibitory PCSK-9 (ewolokumab, alirokumab) jako na opcję terapeutyczną leczenia hipercholesterolemii. We wszystkich wytycznych praktyki klinicznej wskazuje się, iż obniżanie poziomu LDL-C stanowi jeden z podstawowych celów leczenia oraz prewencji zarówno pierwotnej jak i wtórnej u pacjentów z hipercholesterolemią. Należy jednak podkreślić, iż związek pomiędzy redukcją LDL-C a ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych jest jednoznacznie potwierdzony tylko dla statyn.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab) we wskazaniach: hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP). Uzasadnienie: Wskazać należy, że badania włączone do przeglądu obejmowały populację szerszą niż określona wnioskiem, zatem niepewne jest wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa w danych grupach pacjentów. Należy dodać, że przedstawiona ocena kliniczna nie zawierała badań, których celem była ocena klinicznych punktów końcowych dla wnioskowanych populacji. Warto także zwrócić uwagę, że nieznanym jest dokładny profil bezpieczeństwa ewolokumabu w długim okresie,

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>Specyfika choroby w większość przypadków narzuca długotrwałe stosowanie wnioskowanej technologii, w związku z czym, powyższe zalety przyjęcia LDL-C jako pierwszorzędownego punktu końcowego powodują, iż równocześnie ocena bezpieczeństwa odbywa się w ograniczonym i krótkim horyzoncie czasowym. Uniemożliwia to jednoznaczne określenie działań niepożądanych pojawiających się przy długotrwałej terapii. Jest to szczególnie istotne ze względu na brak jednoznacznych dowodów na brak ciężkich zdarzeń niepożądanych w długim okresie obserwacji.</p> <p>Wyniki obliczeń własnych Agencji, testujących wpływ arbitralnych założeń BIA Wnioskodawcy wskazują na ryzyko dużego niedoszacowania kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, co jest związane z możliwym znacznym niedoszacowaniem liczebności populacji docelowej.</p>	<p>co wynika z długości okresów obserwacji we włączonych do przeglądu badaniach (dla większości było to 12 tyg.). Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazała, że stosowanie ewolokumabu jest droższe i skuteczniejsze niż dotychczas stosowane terapie we wszystkich wskazaniach. Należy jednak zwrócić uwagę, że analiza ekonomiczna charakteryzowała się założeniami, które wpływają na obniżenie jej wiarygodności, obejmującymi ekstrapolację danych poza okres obserwacji przyjęty w badaniach oraz uwzględnienie gotowych kosztów poszczególnych stanów bez uwzględnienia kosztów leków na podstawie aktualnych danych NFZ i MZ.</p> <p>Przyjęte w analizie wpływu na budżet założenia dotyczące populacji mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów, która zostałaby poddana leczeniu ewolokumabem po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Ponadto założone w analizach tempo wysycania rynku wnioskowanym lekiem wydaje się być zbyt wolne.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że w odnalezionych rekomendacjach klinicznych nie wskazuje się na stosowanie ewolokumabu jako opcji terapeutycznej leczenia hipercholesterolemii, co prawdopodobnie związane jest z datą dopuszczenia do obrotu ocenianego leku (dopuszczenie do obrotu po dacie publikacji wytycznych).</p>
Statyny			
Opinia RP nr 40/2016 z dnia 1 lutego 2016 r.	Leki zawierające substancje czynną atorwastatyna/lowastatyna/ simwastatyna we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<p>RP uważa za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną lowastatyna we wskazaniach: ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo – naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepieniu narządów.</p> <p>RP uważa za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną atorwastatyna i simwastatyna we wskazaniach: ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań</p>	-

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>sercowo – naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Lovastatinum jest pierwszym preparatem statyn, obecnie stosowanym bardzo rzadko. Ma podobne działanie do nowszych leków z tej grupy, ale słabsze niż szeroko stosowane na świecie simvastatinum i atorvastatinum. Jej metabolizm i interakcje oraz działania niepożądane są podobne do nowszych statyn. Nie ma więc potrzeby refundowania starej i prawie niestosowanej lovastatinum.</p> <p>Simvastatinum ma wiele generyków, zwiększa się również liczba odtwórczych preparatów atorvastatinum - leku nie wymagającego obniżania dawki w niewydolności nerek.</p>	
<p>Opinia RP nr 383/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p> <p>Opinia RP nr 408/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p> <p>Opinia RP nr 420/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p>	<p>Produkty lecznicze zawierające substancję czynną atorwastatyna/lowastatyna/ simwastatyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>RP uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: atorwastatyna/lowastatyna/ simwastatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania w odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie niefarmakologiczne zostało uznane na nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Nie ma uzasadnienia aby stosować statyny u wszystkich dzieci do 18 roku życia z hipercholesterolemią wtórną. Przesłankę do stosowania statyn w ściśle wyselekcjonowanej grupie starszych dzieci i nastolatków, z przewlekłą chorobą nerek/zespołem nerczycowym i/lub cukrzycą typu 1 przebiegającą ze zmianami narządowymi, stanowią wyniki badań prowadzonych na dorosłych, z wymienionymi wyżej zespołami chorobowymi, potwierdzające skuteczność statyn w tej po-</p>	-

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		pulacji. Zbliżone zalecenia sformułowano w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia hiperlipidemii u osób dorosłych.	
Stanowisko RP nr 4/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	Zahron® (rozuwastatyna) we wskazaniach: „pierwotna hipercholesterolemia (typu lia) lub mieszana dyslipidemia (typu lib), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych 81anish8181kologicznych sposobów leczenia jest niewystarczające” i „rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów, lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe”	<p>RP uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Zahron® (rozuwastatyna), tabletki powlekane: 5 mg 10 mg, 20 mg, 40 mg (opakowania po 28 tabletek powlekanych), we wskazaniach: „pierwotna hipercholesterolemia (typu lia) lub mieszana dyslipidemia (typu lib), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (al. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające” i „rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (al. afera LDL), lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Jest to jedna z najsilniej działających statyn, o udowodnionym działaniu w leczeniu różnego typu hipercholesterolemii.</p>	-
Stanowisko RK nr 13/2011 z dnia 30 stycznia 2012 r.	Roswera® (rozuwastatyna) we wskazaniach rejestracyjnych	<p>RK uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Roswera® (rozuwastatyna) we wskazaniu: leczenie hipercholesterolemii: pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych (typu lia, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu lib) – jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (al. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające; rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia – jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów lub, jeśli inne sposoby le-</p>	-

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>czenia są niewłaściwe; zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże wraz z działaniami mającymi na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka; jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Rozuwastatyna jest najmocniejszą z aktualnie dostępnych na rynku statyn. Skuteczność kliniczna rozuwastatyny jest dobrze udokumentowana i porównywalna do skuteczności innych statyn. Stosowanie rozuwastatyny wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podobnej skali i nasileniu jak w przypadku innych statyn. Zaproponowana cena produktu Roswera® jest korzystna z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Terapia z wykorzystaniem rozuwastatyny jest tańsza od leczenia innymi, powszechnie stosowanymi statynami.</p>	
Stanowisko RK nr 8/2010 z dnia 23 stycznia 2012 r.	Zaranta® (rozuwastatyna) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIA, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii)	<p>RK uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Zaranta® (rosuvastatinum) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIA, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii), jako świadczenia gwarantowanego z odpłatnością 30% limitu finansowania.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Produkt leczniczy Zaranta® (rozuwastatyna) jest najmocniejszą z aktualnie dostępnych na rynku statyn. Jest lekiem o dobrze udokumentowanej skuteczności klinicznej. Jej stosowanie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podobnej skali i nasileniu jak w przypadku innych leków z grupy statyn. Terapia z wykorzystaniem rozuwastatyny jest tańsza w porównaniu z komparatorami przy zapewnieniu porównywalnej skuteczności klinicznej.</p>	-
Stanowisko RK nr 76/23/2010 z dnia 8 listopada 2010 r.	Rozuwastatyna (Rosucard®) we wskazaniach: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIA bez heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej) lub mieszana dyslipidemia (typu IIB) jako leczenie dodatkowe do	<p>RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Rosucard® (rosuvastatin) w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Radzie nie przedstawiono przekonywujących danych na wystarczające bezpieczeństwo stosowania rozuwastatyny w szerokiej populacji pacjentów z hipercholesterolemią o dowolnym podłożu, stąd Rada uznała za uzasadnione finansowanie rozuwastatyny w przypadkach hipercholesterolemii pierwotnej.</p>	-

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	diety, gdy stosowanie diety i innych kologicznych sposobów leczenia (al. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające oraz rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (al. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe		
Stanowisko RK nr 29/10/210 z dnia 26 kwietnia 2010 r.	Rosuwastatyna (Crestor®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIA, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszanej dyslipidemii (typu IIB) oraz rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii, jako świadczenia gwarantowanego.	<p>RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku rosuwastatinum (Crestor®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu II a, w tym rodzinnej hipercholesterolemii) jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Skrajne ryzyko wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego pacjentów z genetycznie uwarunkowaną hipercholesterolemią powoduje, że finansowanie rosuwastatyny ze środków publicznych w tych populacjach jest akceptowalne. Jednocześnie, Radzie nie przedstawiono przekonujących danych na wystarczające bezpieczeństwo stosowania rosuwastatyny w szerokiej populacji pacjentów z hipercholesterolemią o dowolnym podłożu, stąd nie jest obecnie uzasadnione finansowanie rosuwastatyny ze środków publicznych w tych populacjach pacjentów.</p>	-
Ezetymib			
Stanowisko RK nr 72/22/2010 z	Ezeterol® (ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C	<p>RK uważa za zasadne usunięcie świadczenia „Ezetrol® (ezetymib)” z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>Uzasadnienie:</p>	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Ezetrol®

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>dnia 18 października 2010 r.</p> <p>Rekomendacja nr 36/2010 Prezesa AOTM z dnia 18 października 2010 r.</p>	<p>>130 mg/dl, utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przełukowej lub kardiologicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej</p>	<p>Ezetymib obniża stężenie cholesterolu LDL-c w surowicy krwi, ale jak dotąd, nie wykazano jego pozytywnego wpływu na twarde punkty końcowe, dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych ani na rozwój miażdżycy. Wobec tego, koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację ezetymibu nie są obecnie uzasadnione</p>	<p>(ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii LDL-c powyżej 130 mg/dl, utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przełukowej lub kardiologicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej”.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>„Z uwagi na brak dowodów na efektywność ezetymibu w terapii schorzeń sercowo-naczyniowych wyrażoną za pomocą twardej punktów końcowych, będącym jedynym prawdziwym wyznacznikiem skuteczności terapii stosowanych w tych schorzeniach, uważam za niezasadne dalsze ponoszenie przez płatnika publicznego kosztów refundacji produktu leczniczego Ezetrol, które mogą sięgnąć kwoty ok. 25mln złotych w ciągu trzech lat.</p> <p>Nie widzę ponadto potrzeby ponownego rozpatrywania wniosku o finansowanie ze środków publicznych do czasu opublikowania wyników badań z zastosowaniem ezetymibu, oceniających twarde punkty końcowe związane ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi.”</p>
Żywnice jonowymienne			
<p>Stanowisko RP nr 14/2018 z dnia 22 stycznia 2018 r.</p> <p>Rekomendacja nr 13/2018 z dnia 30 stycznia 2018 r.</p>	<p>Vasosan S, Vasosan P, Quantalan, Questran, Questran Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (cholestyramina) we wskazaniach: biegunka przewlekła w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego,</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację leków: Vasosan S, Vasosan P, Quantalan, Questran, Questran Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (cholestyramina) we wskazaniach: biegunka przewlekła w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu żółciowego zapalenia żołądka, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemią w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn; pierwotna żółciowa marskość wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; świąd skóry w przebiegu: cholestazycznego polekowego zapalenia wątroby.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych: Vasosan S, Vasosan P, Quantalan, Questran, Questran Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (cholestyramina) we wskazaniach: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu żółciowego zapalenia żołądka, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemią w tym hipercholesterolemia u osób, gdy nie występuje podwyższony poziom stężenia trójglicerydów; pierwotna żółciowa marskość wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; postępująca</p>

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>biegunka w przebiegu żółciowego zapalenia żółądka, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; świąd skóry w przebiegu: cholestazy polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy będąca następstwem zakażenia wirusem HCV</p>	<p>Jednocześnie RP uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację ww. leków we wskazaniu: dyslipidemia w tym hiperlipidemia mieszana.</p> <p>Jednocześnie RP uważa za zasadne sprowadzenie cholestyraminy z zagranicy w ramach importu docelowego we wskazaniach: przewłokła biegunka chologenna, świąd skóry w cholestazie wewnątrzwątrobowej, hipercholesterolemia u osób, które nie mogą przyjmować statyn.</p> <p>Uzasadnienie: Cholestyramina jest żywicą jonowymienną skuteczną we wnioskowanych stanach chorobowych. Mimo braku dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność leku jest on w Polsce stosowany w wymienionych sytuacjach klinicznych opornych na inne leki.</p>	<p>rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; świąd skóry w przebiegu: cholestazy polekowego zapalenia wątroby.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację ww. produktów leczniczych we wskazaniu: dyslipidemia, w tym hiperlipidemia mieszana w przypadku, gdy występuje podwyższony poziom stężenia trójglicerydów.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko RP nr 88/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 65/2013 Prezesa AOTM z dnia 10 czerwca 2013 r.</p>	<p>Vasosan P (cholestyramina) we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, celiakia, hipercholesterolemia rodzinna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, Dyslipidemia, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych</p>	<p>RP wydaje pozytywną opinię w sprawie zasadności refundacji produktu leczniczego Vasosan P we wskazaniach choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjentów po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów nietolerujących statyn lub w przypadku braku możliwości osiągnięcia celów leczenia hipolipemizującego w monoterapii.</p> <p>RP wydaje negatywną opinię w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Vasosan P we wskazaniach: celiakia, autoimmunologiczne zapalenie wątroby.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Stosowanie cholestyraminy może być wskazane w leczeniu zaburzeń lipidowych oraz hipercholesterolemii rodzinnej, jednakże wydają się, że stosowanie powinno być ograniczone do przypadków osób nietolerujących statyn lub u których nie uzyskuje się właściwej kontroli lipemii przy pomocy standardowo stosowanego leczenia.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Vasosan P (Colestyraminum) we wskazaniach choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjentów po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, pierwotne żółciowa marskość wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów nietolerujących statyn lub w przypadku braku możliwości osiągnięcia założonych celów leczenia hipolipemizującego w monoterapii.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Vasosan P (Colestyraminum) we wskazaniach celiakia i autoimmunologiczne zapalenie wątroby.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Stosowanie cholestyraminy może być wskazane w leczeniu zaburzeń lipidowych oraz hipercholesterolemii rodzinnej, jednakże wydają się, że stosowanie powinno być ograniczone do przypadków osób nietolerujących statyn lub u których nie uzyskuje się właściwej kontroli lipemii przy pomocy standardowo stosowanego leczenia.</p>
Leczenie skojarzone			
<p>Stanowisk RP nr 83/2016 oraz 84/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 r.</p>	<p>Atozet® (ezetymib + atorwastatyna) we wskazaniu „Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca</p>	<p>RP uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Atozet® (ezetymib + atorwastatyna) we wskazaniu hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby</p>	<p>Prezes AOTMiT rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Atozet® we wskazaniu hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji</p>

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 50/2016 Prezesa AOTMiT z dnia 8 sierpnia 2016 r.</p>	<p>się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej”</p>	<p>miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością w wysokości 30%.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>RP zwraca uwagę, iż urzędowa cena powyższego leku powinna być znacznie niższa niż obecnie proponowana przez wnioskodawcę, gdyż na rynku są bardzo podobne w działaniu preparaty, których cena ze 100% odpłatnością dla pacjenta jest nawet nieco niższa niż proponowana 30% cena refundowanego produktu Atozet®. Przy pozytywnej ocenie preparatu RP nie rekomenduje Prezesowi AOTMiT refundacji produktu leczniczego Atozet®.</p>	<p>obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej pod warunkiem ustalenia ceny leku uwzględniającej dopłaty pacjentów na poziomie nie wyższym niż obecnie (przy stosowaniu terapii skojarzonej ezetymib + statyna).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym (ezetymib + atorwastatyna) a obecnie refundowanym komparatorem, tj. terapią skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna). Analiza ekonomiczna (z perspektywy NFZ) wykazała, że stosowanie ezetymibu z atorwastatyną w ramach terapii złożonej jest tańsze od terapii skojarzonej osobnymi produktami jednoskładnikowymi. Szczególnie istotne jest uwzględnienie dopłat pacjentów, które w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii mogą ulec podwyższeniu. W związku z powyższym Prezes Agencji sugeruje takie skalkulowanie ceny produktu leczniczego Atozet®, które pozwoli na zachowanie obecnej wysokości dopłat pacjentów do terapii skojarzonej dwoma osobnymi preparatami.</p> <p>Wnioskowana technologia medyczna stanowić może pożądaną przez pacjentów opcję terapeutyczną, ze względu na jednotabletkową postać leku.</p>
<p>Stanowisko RP nr 55/2015 oraz 56/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r.</p> <p>Rekomendacja nr 34/2015 Prezesa AOTMiT z dnia 27 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Rosulip Plus (rozuwastatyna + ezetymib) we wskazaniu: hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej</p>	<p>RP uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), we wskazaniu: „hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej - u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym”. Lek powinien być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej (48.0, Leki hamujące</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Rosulip Plus (rozuwastatyna + ezetymib) we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wskazuje, że objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii może być zasadne z uwagi na fakt, że oceniana technologia stanowi połączenie dwóch terapii o poznanej już skuteczności i stanowi opcję tańszą niż aktualnie finansowane leczenie.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej - u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym	<p>wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego), na poziomie odpłatności 30%.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Dowody naukowe wskazują, że terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii istotnie redukuje stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C i apolipoproteiny B.</p> <p>Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie terapii skojarzonej statyną z ezetymibem, głównie w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią, którzy nie mogli osiągnąć zamierzonego celu terapeutycznego statyną w monoterapii. Objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego popierają również eksperci kliniczni.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w najbardziej prawdopodobnym wariantcie rozwoju wydarzeń, koszty leczenia produktem złożonym Rosulip Plus mogą być niższe niż terapią skojarzoną rozuwastatyną i ezetymibu w oddzielnych produktach, zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej, a tym samym może prowadzić do oszczędności.</p>	<p>Jednocześnie przedstawione dowody naukowe nastrożają szereg wątpliwości, które rozstrzygnąć może jedynie weryfikacja stosowania terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Po pierwsze, nie udowodniono poprawy compliance, zatem połączenie obu substancji czynnych w jednym produkcie może nie wpłynąć na poprawę zachowań w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich.</p> <p>Terapia lekiem Rosulip Plus jest tańsza niż leczenie skojarzone i stanowi tańsze leczenie niż monoterapia ezetymibem, co z punktu widzenia kosztów terapii ponoszonych przez NFZ wydaje się być korzystną alternatywą. Niemniej z drugiej strony należy wskazać, że nie ma wytycznych i zaleceń określających po jakim czasie stosowania monoterapii należy rozważyć u pacjenta stosowanie leczenia skojarzonego (wskazuje się, że może to być indywidualna kwestia pacjenta), a ocena bezpieczeństwa terapii złożonej opiera się głównie na krótkoterminowych obserwacjach. Zatem nie można na chwilę obecną określić jaki może być stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego ocenianej terapii</p>
LDL-afereza			
Stanowisk RP nr 114/2017 dnia 8 sierpnia 2017 r.	LDL-afereza, stosowana w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia dietą i lekami obniżającymi stężenie cholesterolu	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie LDL-aferezy w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia dietą i lekami obniżającymi stężenie cholesterolu.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Dobrej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność zabiegów LDL-aferezy w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL, a dowody słabej jakości na ich wpływ na występowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie LDL-aferezą zaawansowanych postaci rodzinnych hipercholesterolemii monogenowych stanowi uznany sposób interwencji, po nieskuteczności leków hipolipemizujących.</p>	-

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		Rada zwraca uwagę, że wyniki najnowszych badań klinicznych sugerują jednak, że wprowadzone do użytku klinicznego nowe leki hypolipemizujące (inhibitory PCSK9) mogą zwiększać skuteczność zabiegów LDL-aferezy, ograniczać częstość ich wykonywania, a nawet prowadzić do odstąpienia od zabiegów (u części chorych). Stosowanie nowych leków hipolipemizujących u chorych z monogenowymi postaciami hipercholesterolemii może zatem zmieniać kwalifikację i sposób wykonywania zabiegów LDL-aferezy.	

Tab. 18 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia zawału serca/ostrych zespołów wieńcowych.

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Rivaroxabanum			
Stanowisko RP nr 53/2019 z dnia 1 lipca 2019 r. Rekomendacja nr 51/2019 Prezesa AOTMiT z dnia 4 lipca 2019 r.	Xarelto (rivaroxabanum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies.	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xarelto (rivaroxabanum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies. Uzasadnienie: Brak przekonujących danych, iż korzyści z proponowanej technologii nie zostaną zniwelowane przez działania uboczne pod postacią krwawień. Brak wpływu proponowanej technologii na przeżycia pacjentów. Zbyt wysoka proponowana cena leku, nie odpowiadająca jego małej dawce.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xarelto (rivaroxabanum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies., pod warunkiem zaproponowania dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) opartego o wolumen sprzedaży. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendację refundacyjną uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.
Empagliflozyna			
Stanowisko RP nr 43/2017 z dnia 4 maja 2017 roku Rekomendacja nr 27/2017 Prezesa AOTMiT z	Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi, udar mózgu	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi, udar mózgu	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozium we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, choroba niedokrwienna

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
dnia 5 maja 2017 r.	wystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego	<p>lub choroba zarostowa tętnic obwodowych), w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem obniżenia jego ceny, do spełniającej warunki ustawy refundacyjnej. Jednocześnie Rada zwraca uwagę na konieczność dokonania ponownej oceny po dwóch latach.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Empagliflozynę oceniono w randomizowanym badaniu klinicznym które wykazało, że empagliflozina zmniejszyła statystycznie znamienne śmiertelność, zarówno ogólną, jak też z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wyniki badań śmiertelności we wnioskowanej grupie nie zostały wprawdzie dotąd opublikowane (poza abstraktem konferencyjnym), ale zleceniodawca udostępnił autorom analizy klinicznej oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji pełen dokument Clinical Trial Report (CTR), wraz z załącznikiem zawierającym pełną dokumentację analizy statystycznej. Nie zachodzi zatem ryzyko wybiórczego dostępu, ograniczonego do wyników korzystnych dla ocenianego leku. Autorzy włączyli do analizy klinicznej wyniki wszystkich zidentyfikowanych w CTR analiz, przeprowadzonych w subpopulacji chorych nieleczonych insuliną.</p>	<p>serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi, udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych), w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanego za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem obniżenia jego ceny, do spełniającej warunki ustawy o refundacji w zakresie tego poziomu odpłatności.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p>
Ranolazyna			
<p>Stanowisko RP nr 346/2014 z dnia 24 listopada 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 247/2014 Prezesa AOTMiT z dnia 24 listopada 2014 r.</p>	<p>Ranexa (ranolazyna) wskazanie jako lek dodatkowy, stosowany maksymalnie przez rok, w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, którzy spełniają jednocześnie dwa warunki: u których wystąpił w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem stosowania ranolazyny ostry zespół wieńcowy typu</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ranexa (ranolazyna) we wskazaniu: leczenie objawowe dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, którzy spełniają jednocześnie dwa warunki: u których wystąpił w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem stosowania ranolazyny ostry zespół wieńcowy typu NSTEMI lub UA u których objawy nie ustępują pomimo stosowania lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych takich jak leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanałów wapniowych lub długodziałające azotany.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Ranexa (Ranolazyna) jest pochodną piperazyny o nie w pełni poznanym mechanizmie działania. Lek jest stosowany wspomagająco w chorobie niedokrwiennej serca w leczeniu dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. Nie wykazano wpływu leku na przeżycie. Lek ma częste działania niepożądane, a margines jego bezpieczeństwa jest wąski.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ranexa (ranolazyna) w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, którzy spełniają jednocześnie dwa warunki: u których wystąpił w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem stosowania ranolazyny ostry zespół wieńcowy typu NSTEMI lub UA u których objawy nie ustępują pomimo stosowania lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych takich jak leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanałów wapniowych lub długodziałające azotany.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ranexa (ranolazyna). Wyniki badań porównujących ranolazynę z placebo nie wykazały istotnych statystycznie różnic względem istotnych kli-</p>

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>NSTEMI lub UA u których objawy nie ustępują pomimo stosowania lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych tj. leki beta-adrenolityczne, antagonisty kanałów wapniowych lub długodziałające azotany</p>		<p>nicznie punktów końcowych: zgonów z dowolnej przyczyny, nagłej śmierci sercowej, hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub ciężkie nawracające niedokrwienie). Spośród odnalezionych rekomendacji, trzy negatywnie odniosły się do finansowania wnioskowanej technologii powołując się na: brak wystarczających danych umożliwiających potwierdzenie skuteczności, wąski margines bezpieczeństwa, zbyt wysoki koszt terapii. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że refundacja ranolazyny w omawianym wskazaniu wiązałaby się ze znacznym obciążeniem budżetu płatnika publicznego.</p>
Zofenopryl			
<p>Stanowisko RP nr 149/2014 z dnia 26 maja 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 129/2014 Prezesa AOTMiT z dnia 26 maja 2014 r.</p>	<p>Zofenil (zofenopryl) we wskazaniach: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego; leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zofenil (zofenopryl) we wskazaniu: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. Lek powinien być dostępny w ramach grupy limitowej „44.0, Inhibitory angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone” z odpłatnością, pod warunkiem, że koszt leczenia, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta nie będzie wyższy niż koszt leczenia innymi lekami z tej samej grupy limitowej.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zofenil (zofenopryl) we wskazaniu: leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich (podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>We wskazaniu łagodnego i umiarkowanego leczenia samoistnego nadciśnienia tętniczego: w rekomendacjach narodowych i międzynarodowych towarzystw inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) są zalecane do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach, bez wymieniania konkretnego preparatu. W badaniach klinicznych na małych/umiarkowanych liczebnie grupach chorych nie wykazano zasadniczych różnic pomiędzy skutecznością wpływu zofenoprylu a jego komparatorów na zastępcze punkty końcowe.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zofenil (zofenoprylilum calcium), we wskazaniach: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego; leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich. Substancja zofenopryl powinna zostać umieszczona w grupie limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na co najmniej podobną skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu do komparatorów we wskazaniu: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. Jednocześnie Prezes Agencji, uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują również na co najmniej podobną skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu do komparatorów we wskazaniu: leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>Wnioskowany zgodnie z CHPL okres leczenia: „wczesnej fazy ostrego zawału serca” (6 tygodni) nie obejmuje długoterminowego leczenia inhibitorem ACE w prewencji wtórnej i lek nie byłby z takich wskazań refundowany (pomimo dowodów naukowych wskazujących na nie gorszość zofenoprylu w tym wskazaniu w porównaniu z komparatorami). Koszt dalszego długoterminowego leczenia zofenoprylem byłby po upływie tego okresu z perspektywy pacjenta wyższy, co mogłoby powodować przerwanie leczenia (lub stwarzać konieczność zamiany na inny, objęty refundacją inhibitor ACE), stwarzając ryzyko gorszego przestrzegania zaleceń dotyczących prewencji wtórnej. Zgodnie z CHPL i z wynikami badań SMILE wskazania do stosowania leku ograniczałyby się do grupy chorych, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego. Ograniczenie takie oznacza wykluczenie z grupy objętej refundacją chorych poddawanych zabiegom PCI, dla których z kolei brak jest jednoznacznych dowodów naukowych na skuteczność zofenoprylu.</p>	
Tikagrelor			
<p>Stanowisko RP nr 46/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 42/2014 Prezesa AOTMiT z dnia 10 lutego 2014 r.</p>	<p>Brilique (tikagrelor) we wskazaniu: u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Brilique (tikagrelor) we wskazaniu: dorośli pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Stanowisko opiera się na trzech głównych przesłankach: w całej populacji chorych na OZW, leczenie tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem wiąże się z mniejszą śmiertelnością, co wykazano w badaniu PLATO, a korzyść wzrasta wraz z obniżeniem wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min; ryzyko zgonu chorych na OZW oraz ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min w ciągu roku jest w porównaniu do chorych ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) powyżej 60 ml/min trzykrotnie zwiększone (polski rejestr OZW); oporność na kłopidogrel obserwowana jest u 53-89% chorych ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min i nie daje się jej przetamać zwiększeniem dawki kłopidogrelu.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Brilique (tikagrelor) u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe w postaci wyników badania RCT PLATO potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu. Ryzyko zgonów z OZW oraz ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min jest w porównaniu do chorych z eGFR powyżej 60 ml/min trzykrotnie większe, natomiast tikagrelor istotnie statystycznie zmniejsza szansę wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału</p>

Nr dokumentu i data wydania	Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
			<p>serca, udaru oraz zgonu z każdej przyczyny w porównaniu do kłopidogrelu. Zarówno opinie ekspertów klinicznych, jak i znakomita ilość międzynarodowych wytycznych klinicznych i rekomendacji finansowych są pozytywne dla wnioskowanej technologii.</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla alirokumabu (Praluent®) dotyczących prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia – <http://www.kunnskapsenteret.no/en/publications>

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dla alirokumabu w przedmiotowym wskazaniu (Tab. 19). Francuski HAS rekomenduje refundowanie alirokumabu w profilaktyce wtórnej u pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym, u których stężenie lipidów nie może być kontrolowane pomimo zoptymalizowanego leczenia hipolipemizującego za pomocą co najmniej jednej statyny, przyjmowanej w maksymalnej tolerowanej dawce. Nowozelandzka komisja PTAC odroczyła wydanie rekomendacji do stosowania alirokumabu w populacji pacjentów po ACS i z cukrzycą, do czasu przeprowadzenia wstępnej analizy efektywności kosztowej inhibitorów PCSK9. Rekomendacja australijskiego PBAC odnosiła się do populacji znacznie szerszej niż wnioskowana w Polsce, przy czym zwrócono uwagę, że nieodpowiednio zdefiniowano grupę wysokiego ryzyka, a współczynnik ICER obarczony jest niepewnością, w związku czym podjęto decyzję negatywną. Szkocka agencja nie wydała rekomendacji, z uwagi na niezłożenie stosownego wniosku przez producenta leku (SMC 2019). Holenderska agencja ZIN wydała pozytywną rekomendację do stosowania alirokumabu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią nierodzinną w populacjach pacjentów po incydencie sercowo-naczyniowym lub z nawracającymi incydentami sercowo-naczyniowymi, z cukrzycą typu 2, którzy doznali incydentów sercowo-naczyniowych oraz po incydencie sercowo-naczyniowym przy jednoczesnej nietolerancji statyn (ZIN 2016).

Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla alirokumabu dotyczące finansowania alirokumabu w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Organi- zacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Aktualność rekomendacji*	Treść i uzasadnienie
SMC 2019	choroba sercowo-naczyniowa (miażdżycyca)	Nie wydano rekomendacji	po opublikowaniu wyników badania ODYSSEY OUTCOMES	Szkocki NHS nie wydał rekomendacji dotyczącej finansowania alirokumabu u dorosłych pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową (miażdżycą) w celu obniżenia poziomu LDL-C, jako terapii uzupełniającej w połączeniu z maksymalnie tolerowaną dawką statyn z lub bez udziału innych terapii obniżających poziom lipidów, jako monoterapii lub w połączeniu z terapią obniżającą poziom lipidów u pacjentów, którzy nie wykazują tolerancji na statyny, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku dla produktu leczniczego w tym wskazaniu. W związku z powyższym nie wydano rekomendacji stosowania ww. produktu leczniczego, poza populacją wskazaną przy zleceniu z 2016 roku tj. populacji z pierwotną hipercholesterolemią lub mieszaną dyslipidemią (SMC 2016)
PHARMAC 2019	ostry zespół wieńcowy i cukrzyca	Rekomendacja odroczone	po opublikowaniu wyników badania ODYSSEY OUTCOMES	Subkomitet PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) rekomenduje finansowanie alirokumabu u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i cukrzycą nisko priorytetowo w oparciu o korzyści zdrowotne wynikające z leczenia tej grupy pacjentów oraz jednocześnie ryzyko finansowe związane z leczeniem dużej populacji pacjentów. Podkomitet zalecił aby finansowanie dla tej grupy pacjentów podlegało szczególnym kryteriom tj. aby leczenie przebiegało w połączeniu z odpowiednią dietą i ćwiczeniami oraz przyjmowaniem statyn i/lub innych terapii obniżających stężenie lipidów, u pacjentów, którzy było hospitalizowani z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego lub niestabilnej dusznicy bolesnej, u pacjentów z cukrzycą i z poziomem cholesterolu LDL powyżej 2,59 mmol/litr, u pacjentów, którzy leczeni byli statynami i ezetymibem przez co najmniej 3 miesiące w maksymalnie tolerowanej dawce w połączeniu z odpowiednią dietą i ćwiczeniami albo u pacjentów którzy przez co najmniej 3 mie-

Organi- zacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Aktualność rekomendacji*	Treść i uzasadnienie
				<p>siące przyjmowali ezetymib i doświadczyli zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przy stosowaniu co najmniej dwóch różnych statyn.</p> <p>Komitet PTAC odroczył zatwierdzenie zaleceń subkomitetu dotyczących alirokumabu w oparciu o prawdopodobny wysoki koszt terapii tym lekiem i niepewną opłacalność, a także zalecił przeprowadzenie wstępnej analizy efektywności kosztowej inhibitorów PCSK9, która będzie wsparciem do wydania rekomendacji.</p>
HAS 2019	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka wtórna po ostrym zespole wieńcowym 	Pozytywna	po opublikowaniu wyników badania ODYSSEY OUTCOMES	Komisja wydała pozytywną opinię w sprawie włączenia alirocumabu do wykazu leków refundowanych wyłącznie w połączeniu z zoptymalizowanym leczeniem obniżającym stężenie lipidów u dorosłych pacjentów z niedawno przeżytym ostrym zespołem wieńcowym (prewencja wtórna), u których stężenie lipidów nie może być kontrolowane (LDL-C $\geq 0,7$ g/L) pomimo zoptymalizowanego leczenia obniżającego ich poziom, w tym za pomocą co najmniej jednej statyny przyjmowanej w maksymalnie tolerowanej dawce.
PBAC 2019	<ul style="list-style-type: none"> nierodzinna hipercholesterolemia u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i z cukrzycą 	Negatywna	po opublikowaniu wyników badania ODYSSEY OUTCOMES	PBAC nie rekomenduje refundacji alirokumabu u pacjentów z nie-rodziną hipercholesterolemią z ostrym zespołem wieńcowym i cukrzycą w oparciu o nieodpowiednio zdefiniowaną populację wysokiego ryzyka oraz wysoki, obciążony niepewnością inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER).
ZIN 2016	<ul style="list-style-type: none"> hipercholesterolemia nierodzinna w populacjach chorych: <ul style="list-style-type: none"> po incydencie CV lub nawracającymi CV, z cukrzycą typu 2, którzy doznali incydentów CV, 	Pozytywna	przed opublikowaniem wyników badania ODYSSEY OUTCOMES	Alirokumab razem z ewolukumabem refundowany jest w ramach listy 1A w populacji pacjentów z hipercholesterolemią (rodziną i nierodziną) i wysokim ryzykiem zdarzeń CV jeżeli podczas leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn bez lub z ezetymibem nie osiągnięto określonego celu terapeutycznego. Inhibitory PCSK9 stosowane są równolegle ze statynami i ezetymibem lub z ezetymibem w monoterapii jeżeli u chorego wystąpiła mialgia (ostabienie siły mięśniowej lub bóle mięśni) w trakcie stosowania 3 kolejnych statyn.

Organi- zacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Aktualność rekomendacji*	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> • po incydencie CV i z udokumentowaną nietolerancją statyn • heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 			

*rekomendacja przed lub po opublikowaniu wyników badania ODYSSEY OUTCOMES (7 listopada 2018r.), które jednoznacznie wskazały na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alirokumabu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią po przebytych ACS w porównaniu do placebo.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu hipercholesterolemii w Polsce są:

- statyny (atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna i simwastatyna),
- ezetymib,
- preparat złożony ezetymib + atorwastatyna.

Wszystkie wyżej wymienione produkty lecznicze refundowane są przy odpłatności 30%. Większość interwencji refundowana jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Wyjątek stanowi ezetymib, który jest refundowany we wskazaniu: hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej. Ponadto niektóre preparaty statyn (z wyjątkiem rozuwastatyny) są refundowane we wskazaniu pozarejestrowanym: ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo – naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek) lub otrzymujących terapię antyretrowirusową lub po przeszczepianiu narządów.

Szczegółowe dane dotyczące refundowanych preparatów przedstawiono w aneksie 8.2.

4 Komparator

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii - inną technologią opcjonalną. (Rozporządzenie MZ 2012) Technologią opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) wersja 3.0, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję). (AOTMiT 2016)

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Pierwszorzędownym celem leczenia pacjentów po przebytych świeżym zawale serca z hipercholesterolemią jest redukcja poziomu LDL-C, jako jednego z głównych czynników podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia hipercholesterolemii rekomendowane jest stosowanie statyn, a w przypadku braku osiągnięcia celu leczenia, zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej statyn z ezetymibem. W pierwszej kolejności rekomendowane jest dodanie do statyn terapii ezetymibem. Ezetymib rekomendowany jest jako lek II wyboru w skojarzeniu ze statyną, gdy nie można osiągnąć celu leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyny lub w monoterapii u pacjentów nietolerujących statyn, bądź z przeciwwskazaniami do stosowania tych leków.

W Polsce we wskazaniu hipercholesterolemia aktualnie refundowane są:

- statyny (atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna i simwastatyna),
- ezetymib,
- preparat złożony ezetynib i rozuwastatyna.



W związku z powyższym wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje pacjentów, u których alirokumab będzie stosowany w III linii leczenia. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi jedyną farmakoterapią dostępną w ramach III linii leczenia są inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab) w skojarzeniu ze statynami i ezetymibem (lub inną terapią hipolipemizującą). Ewolokumab nie jest refundowany w Polsce w ocenianym wskazaniu, więc nie został przyjęty jako komparator dla alirokumabu.

W związku z przedstawionymi wytycznymi klinicznymi oraz sytuacją refundacyjną w Polsce, ze względu na brak alternatywnych farmakoterapii w III linii leczenia, jako główną interwencję porównawczą dla alirokumabu przyjęto brak dodatkowego leczenia przy jednoczesnej

kontynuacji terapii statynami i ezetymibem. Przyjęte jako komparator placebo można traktować jako odpowiadające optymalnej dostępnej terapii hipolipemizującej. Charakterystykę komparatora przedstawiono w aneksie 8.6.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być dokonywana przez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej, a w tym punktów końcowych odnoszących się do:

- śmiertelności,
- przebiegu i/lub nasilenia choroby,
- zależnej od zdrowia jakości życia.

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Zgodnie z wytycznymi EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*), w leczeniu zaburzeń lipidowych klinicznie istotnymi punktami końcowymi są zgony, zgony z powodów sercowo-naczyniowych, a także zdarzenia sercowo-naczyniowe takie jak: zawał serca, niedokrwienny udar mózgu, niestabilna dławica piersiowa, rewaskularyzacja wieńcowa. Jako pozostałe punkty końcowe oceniane w leczeniu zaburzeń lipidowych wskazano zmianę parametrów lipidowych, w tym: LDL-C, nie-HDL-C, trójglicerydów, HDL-C, apolipoproteiny A1, apolipoproteiny B oraz lipoproteiny(a).

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

- zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca,
- zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem,
- udar niedokrwienny zakończony lub niezakończony zgonem,
- niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji,
- przypadki choroby wieńcowej (zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej spowodowany niedokrwieniem),
- poważna choroba wieńcowa (zgon z powodu choroby wieńcowej serca lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem),
- wszelkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienny bez zawału, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej z powodu niedokrwienia),
- udar niedokrwienny niezakończony zgonem,
- zgon z powodu choroby wieńcowej,
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny,
- zabieg rewaskularyzacji wieńcowej spowodowany niedokrwieniem,
- hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca,

- bezpieczeństwo terapii.

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

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 20) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 20. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie <i>pretest/posttest</i> (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie <i>posttest</i> (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania alirokumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań (produkt leczniczy Praluent®) w leczeniu dorosłych pacjentów

[Redacted text block]

placebo tj. optymalnej dostępnej terapii hipolipemizującej.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują dostępność terapii alirokumabem (produkt leczniczy Praluent®) w ramach istniejącej grupy limitowej 1181.0 Alirocumab. Preparat Praluent® w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatny.

Refundacja preparatu Praluent® umożliwi pacjentom po przebytych zawałach serca na skuteczne obniżenie ryzyka wystąpienia kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku ograniczonej skuteczności dostępnej terapii hipolipemizującej. Obniżenie ryzyka wystąpienia kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych pozwoli na ograniczenie ryzyka zgonu wśród pacjentów.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	[Redacted]
Interwencja (I)	Alirokumab w dawce 150 mg podawany podskórnie co 2 tygodnie
Komparator (C)	Placebo, rozumiane jako optymalna dostępna terapia hipolipemizująca
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, • zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, • śmiertelny lub niezakończony zgonem udar niedokrwienno-ny, • niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji, • przypadki choroby wieńcowej (zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej spowodowany niedokrwieniem), • poważna choroba wieńcowa (zgon z powodu choroby wieńcowej serca lub zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem), • wszelkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar niedokrwienno-ny bez zawału, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji lub zabieg rewaskularyzacji wieńcowej z powodu niedokrwienia), • zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, • udar niedokrwienno-ny niezakończony zgonem, • zgon z powodu choroby wieńcowej, • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, • zgon z jakiegokolwiek przyczyny, • zabieg rewaskularyzacji wieńcowej spowodowany niedokrwieniem, • hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca, • bezpieczeństwo terapii.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • Efektywność eksperymentalna - prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych • Efektywność praktyczna - pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów

8 Aneks

8.1 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 06.11.2019 r. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.10.2019 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2.1
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 2.1.5, 4, 8.6
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

8.2 Wytyczne dotyczące postępowania w hipercholesterolemii u pacjentów z cukrzycą

W Tab. 22 zamieszczono treść odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia hipercholesterolemii odnoszących się do populacji pacjentów z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym:

- Polskie:
 - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2019 (PTD 2019)
- Europejskie:
 - European Society of Cardiology we współpracy z *European Association for the Study of Diabetes* (ESC/EASD 2019)
- Amerykańskie
 - *American Diabetes Association* 2018 (ADA 2018),
 - *American Association of Endocrinologists , American College of Endocrinology* 2018 (AAE/ACE 2018).

Tab. 22. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu hipercholesterolemii u pacjentów z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
<p>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2019 (PTD 2019) Zalecenia kliniczne u chorych na cukrzycę</p>	<p>Chorzy z cukrzycą i jednoczesną obecnością powikłań naczyniowych (przebyty zawał serca, ostry incydent wieńcowy, rewaskularyzacje naczyń wieńcowych i inne procedury rewaskularyzacyjne, udar, przejściowy atak niedokrwienności, tętniak aorty i choroba naczyń obwodowych) lub obecnymi innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (albuminuria, nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią, palący tytoń czy z rodzinnym występowaniem chorób sercowo-naczyniowych) traktowany jest jako pacjent bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.</p> <p>W przypadku braku przewlekłych powikłań cukrzycy i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego ryzyko to określane jest jako wysokie.</p> <p>Jedynie u młodych chorych na cukrzycę typu 1 bez przewlekłych powikłań cukrzycy i obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego ryzyko to jest umiarkowane lub małe.</p>	<p>Celem leczenia jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, natomiast stężenie nie-HDL stanowi wtórny cel leczenia.</p> <p>Zalecane docelowe wartości parametrów lipidowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – stężenie cholesterolu frakcji LDL: < 70 mg/dl (< 1,9 mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50%, jeżeli wyjściowo stężenie LDL-C wynosiło 70-135 mg/dl (1,9-3,5 mmol/l) u osób z cukrzycą bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, – stężenie LDL-C < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50%, jeżeli wyjściowo stężenie LDL-C wynosiło 100-200 mg/dl (2,6-5,2 mmol/l) u osób z cukrzycą wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, – stężenie LDL-C < 115 mg/dl (3,0 mmol/l) u osób małego i umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego. 	<p>Pierwszą linią leczenia stanowią statyny przy czym istotne jest dążenie do dawki skutecznej terapeutycznie.</p> <p>Jeżeli cel terapii nie został osiągnięty lub nie uzyskano 50% redukcji LDL-C zalecane jest stosowanie statyn o silniejszym działaniu lub dołączenie ezetymibu lub inhibitora PCSK9.</p> <p>Przy osiągniętym docelowym stężeniu LDL-C ale TG > 200 mg/dl i/lub HDL-C < 35 mg/dl zalecana jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> - intensyfikacja modyfikacji stylu życia, - kontrola stosowanych dawek leków, - stosowanie fenofibratu, - kontrola stosowania się do zaleceń lekarzy, - wykluczenie wtórnych przyczyn dyslipidemii.
<p>European Society of Cardiology we współpracy z European Association for the Study of Diabetes 2019 (ESC/EASD 2019) stan przedcukrzycowy, cukrzyca oraz choroby sercowo-naczyniowe</p>	<p>Pacjenci z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cukrzycą typu 2 i umiarkowanym ryzykiem CV, - pacjentami z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem CV, - pacjentami z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem CV. 	<p>Pierwszorzędowym celem leczenia jest redukcja poziomu LDL-C:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowanym ryzykiem CV celem leczenia jest uzyskanie wartości LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl), - u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem CV celem leczenia jest uzyskanie wartości LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) oraz ≥ 50% redukcję LDL-C, 	<p>U pacjentów z cukrzycą i wysokim poziomem LDL-C, jako leki pierwszego wyboru, mające na celu obniżenie poziomu lipidów, rekomendowane są statyny.</p> <p>W przypadku nie osiągnięcia docelowej wartości poziomu LDL-C, pomimo intensywnego leczenia statynami, zalecane jest dodanie do schematu leczenia ezetymibu.</p> <p>U pacjentów z wysokim ryzykiem CV, u których stężenie lipidów utrzymuje się na wysokim poziomie pomimo stosowania maksymalnej dawki statyn i ezetymibu, zalecane jest stosowanie inhibitora PCSK9.</p>

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
		<p>- u pacjentów z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem CV celem leczenia jest uzyskanie wartości LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) oraz \geq50% redukcję LDL-C,</p> <p>Drugorzędowym celem leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 jest uzyskanie poziomu nie-HDL-C <2,2 mmol/l (<85 mg/dl) w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem CV oraz <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) w przypadku pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem CV.</p>	<p>U pacjentów z niskim stężeniem HDL-C oraz wysokim poziomem triglicerydów rekomendowane jest stosowanie fibratów.</p> <p>Stosowanie statyn powinno być rozważone u pacjentów z cukrzycą typu 1 z wysokim ryzykiem CV, niezależnie od początkowej wartości LDL-C, a także u bezobjawowych pacjentów z cukrzycą typu 1 przed ukończeniem 30 roku życia.</p>
<p>American Association of Endocrinologists , American College of Endocrinology 2019 (AAEA/ACE 2019) pacjenci z cukrzycą typu 2</p>	<p>Stwierdzona cukrzyca typu 2 z uwagi na towarzyszące wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, oraz poziom ryzyka zdarzeń CV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - skrajnie wysokie ryzyko (postępująca ASCVD w tym niestabilna dławica piersiowa u chorych z LDL-C <70 mg/dl; kliniczna CVD u chorych z cukrzycą, przewlekła choroba nerek lub HeFH; ASCVD w młodym wieku w historii rodzinnej), - bardzo wysokie ryzyko (hospitalizacja z powodu ASC, choroby naczyń wieńcowych, tętnic szyjnych lub naczyń obwodowych; cukrzyca lub przewlekła choroba nerek z 1 lub więcej czynnikami ryzyka; HeFH), - wysokie ryzyko (\geq 2 czynniki ryzyka i 10-letnie ryzyko CVD >10% lub występowanie czynnika ryzyka choroby wieńcowej serca w tym cukrzycy lub przewlekłej choroby nerek bez dodatkowych czynników ryzyka). 	<p>Cel leczenia zależy od kategorii ryzyka zdarzeń CV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - skrajnie wysokie ryzyko: LDL-C <55 mg/dl, nie-HDL-C <80 mg/dl, ApoB <70 mg/dl, - bardzo wysokie ryzyko: LDL-C <70 mg/dl, nie-HDL-C <100 mg/dl, ApoB <80 mg/dl, - wysokie ryzyko: LDL-C <100 mg/dl, nie-HDL-C <130 mg/dl, ApoB <90 mg/dl. 	<p>W pierwszej linii leczenia zalecane jest stosowanie statyn (umiarkowana lub wysoka dawka).</p> <p>W przypadku nietolerancji statyn zaleca się podanie innej statyny lub zmniejszenie dawki leku lub podanie innej terapii hipolipemizującej.</p> <p>W przypadku nie osiągnięcia założonego poziomu LDL-C zaleca się zwiększenie dawki statyny, a w dalszej kolejności terapię skojarzoną z ezetymibem/inhibitorem PCSK9/kolesewelamem/niacyną.</p> <p>U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną zaleca się stosowanie terapii skojarzonej statynami i inhibitorem PCSK9.</p>
<p>American Diabetes Association 2018 (ADA 2018) pacjenci z cukrzycą</p>	<p>Stwierdzona cukrzyca oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ASCVD bez względu na wiek, - występowanie czynników ryzyka ASCVD w wieku <40 lat, - wiek 40-75 lat i brak ASCVD. 	<p>U chorych z cukrzycą i ASCVD, leczonych maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, celem leczenia jest LDL-C \leq 70 mg/dl.</p>	<p>U chorych z cukrzycą i ASCVD, bez względu na wiek zaleca się intensywną terapię statynami.</p> <p>U chorych z cukrzycą w wieku > 40 lat bez ASCVD lub w wieku < 40 lat i czynnikami ryzyka ASCVD zaleca się umiarkowaną terapię statynami.</p> <p>U chorych z ASCVD, u których nie osiągnięto celu leczenia podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny,</p>

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
			zaleca się dodanie innej terapii hipolipemizującej (ezetymibu lub inhibitorów PCSK9).

8.3 Wytyczne *European Society of Cardiology* (ESC) i *European Atherosclerosis Society* (EAS) z 2016 roku

Poniżej informacyjnie przedstawiono główne zalecenia dotyczące postępowania w hipercholesterolemii w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego wydane przez *European Society of Cardiology* (ESC) i *European Atherosclerosis Society* (EAS) w 2016 roku (obecnie nieaktualne, zastąpione wytycznymi ESC/EAS 2019).

Tab. 23. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology i European Atherosclerosis Society z 2016 roku.

Organizacja, rok	Wskazania do leczenia farmakologicznego	Cel leczenia	Zalecane leki i schematy leczenia
<i>European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society 2016 (ESC/EAS 2016)</i> leczenie dyslipidemii	<p>Leczenie farmakologiczne należy rozpocząć niezwłocznie u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dużym ryzykiem CV lub 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej określonym w skali SCORE na >5 i <10%, gdy stężenie LDL-C \geq100 mg/dl, - bardzo dużym ryzykiem CV lub 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej określonym w skali SCORE na \geq10%, gdy stężenie LDL-C \geq70 mg/dl. <p>Leczenie farmakologiczne można rozważyć u pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka (wynik SCORE \geq 1 i < 5%), gdy stężenie LDL-C \geq100 mg/dl.</p> <p>Ponadto zaleca się rozważenie stosowania statyn u pacjentów z zawałem serca bez względu na stężenie cholesterolu całkowitego.</p> <p>Wszyscy chorzy z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną powinni być traktowani jak pacjenci z grupy dużego ryzyka i poddani leczeniu u hipolipemizującemu.</p>	<p>Pierwszorzędowym celem leczenia jest redukcja poziomu LDL-C:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem CV celem leczenia jest uzyskanie wartości LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) lub \geq 50% redukcja LDL-C, jeżeli wartości początkowe (przed rozpoczęciem leczenia) mieszczą się w zakresie 70-135 mg/dl, - u pacjentów z dużym ryzykiem CV należy rozważyć wartość docelową LDL-C <2,5 mmol/l (<100 mg/dl) lub \geq 50% redukcja LDL-C, jeżeli wartości początkowe mieszczą się w zakresie 100-200 mg/dl - u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem CV należy rozważyć wartość docelową LDL-C <3,0 mmol/l (<115 mg/dl). <p>Drugorzędowym celem leczenia jest redukcja poziomu nie-HDL-C do <100, <130 i <145 mg/dl dla pacjentów z odpowiednio bardzo wysokim, wysokim i umiarkowanym ryzykiem CV.</p> <p>Drugorzędowym celem leczenia może być też poziom ApoB <80 mg/dl u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka i <100 mg/dl u pacjentów wysokiego ryzyka.</p>	<p>Leczenie należy rozpocząć od terapii statynami w najwyższej rekomendowanej lub maksymalnej tolerowanej dawce.</p> <p>W przypadku nietolerancji statyn powinno się rozważyć zastosowanie ezetymibu lub leku wiążącego kwasy żółciowe lub terapii skojarzonej tymi lekami.</p> <p>Jeżeli nie osiągnięto celu leczenia należy rozważyć terapię skojarzoną statynami i inhibitorem wchłaniania cholesterolu (ezetymib).</p> <p>Jeśli nie osiągnięto stężenia docelowego, można rozważyć skojarzenie statyny z lekiem wiążącym kwasy żółciowe.</p> <p>W przypadku pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym z utrzymującym się wysokim stężeniem LDL-C pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki w skojarzeniu z ezetymibem lub w przypadku nietolerancji statyn, należy rozważyć leczenie inhibitorami PCSK9.</p> <p>W przypadku pacjentów po stwierdzonym OZW zalecane jest leczenie statynami, ezetymibem i inhibitorami PCSK9, jeżeli nie osiągnięto celu leczenia pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn i ezetymibu.</p> <p>W przypadku chorych z nietolerancją statyn zalecane jest stosowanie inhibitorów PCSK9 w skojarzeniu z ezetymibem lub w monoterapii.</p>

8.4 Klasa zaleceń i poziom wiarygodności wytycznych

Tab. 24. Klasa zaleceń wg wytycznych ESC/EAS (2019).

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca stosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest rekomendowane /jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Tab. 25. Poziom wiarygodności danych wg wytycznych ESC/EAS (2019).

Poziom	Definicja
Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

Ryc. 14. Klasa (siła) rekomendacji i poziom (jakość) dowodów wg wytycznych AHA/ACC z 2018 r.

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: ■ Is recommended ■ Is indicated/useful/effective/beneficial ■ Should be performed/administered/other ■ Comparative Effectiveness Phrases†: ○ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B ○ Treatment A should be chosen over treatment B	LEVEL A ■ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT ■ Meta-analyses of high-quality RCTs ■ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS IIa (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: ■ Is reasonable ■ Can be useful/effective/beneficial ■ Comparative Effectiveness Phrases†: ○ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B ○ It is reasonable to choose treatment A over treatment B	LEVEL B-R (Randomized) ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs ■ Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS IIb (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: ■ May/might be reasonable ■ May/might be considered ■ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established	LEVEL B-NR (Nonrandomized) ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies ■ Meta-analyses of such studies
CLASS III: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk (Generally, LOE A or B use only) Suggested phrases for writing recommendations: ■ Is not recommended ■ Is not indicated/useful/effective/beneficial ■ Should not be performed/administered/other	LEVEL C-LD (Limited Data) ■ Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution ■ Meta-analyses of such studies ■ Physiological or mechanistic studies in human subjects
CLASS III: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: ■ Potentially harmful ■ Causes harm ■ Associated with excess morbidity/mortality ■ Should not be performed/administered/other	LEVEL C-EO (Expert Opinion) Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).
 A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.
 * The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).
 † For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.
 ‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.
 COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Ryc. 15. Siła dowodów naukowych wg AACE/ACE z 2017 r.

Numerical descriptor (evidence level) ^b	Semantic descriptor
1	Meta-analysis of randomized controlled trials (MRCT)
1	Randomized controlled trial (RCT)
2	Meta-analysis of nonrandomized prospective or case-controlled trials
2	Nonrandomized controlled trial (NRCT)
2	Prospective cohort study (PCS)
2	Retrospective case-control study (RCCS)
3	Cross-sectional study (CSS)
3	Surveillance study (registries, surveys, epidemiologic study, retrospective chart review, mathematical modeling or database) (SS)
3	Consecutive case series (CCS)
3	Single case report (SCR)
4	No evidence (theory, opinion, consensus, review, or preclinical study) (NE)

^a Adapted from: *Endocr Pract.* 2014;20:692-702 (9 [EL 4; NE]).
^b 1 = strong evidence; 2 = intermediate evidence; 3 = weak evidence; 4 = no evidence.

Ryc. 16. Siła rekomendacji wg AACE/ACE z 2017 r.

Best evidence level	Subjective factor impact	Two-thirds consensus	Mapping	Recommendation grade
1	None	Yes	Direct	A
2	Positive	Yes	Adjust up	A
2	None	Yes	Direct	B
1	Negative	Yes	Adjust down	B
3	Positive	Yes	Adjust up	B
3	None	Yes	Direct	C
2	Negative	Yes	Adjust down	C
4	Positive	Yes	Adjust up	C
4	None	Yes	Direct	D
3	Negative	Yes	Adjust down	D
1, 2, 3, 4	NA	No	Adjust down	D

^a Starting with the left column, best evidence levels (BELs), subjective factors, and consensus map to recommendation grades in the right column. When subjective factors have little or no impact (“none”), then the BEL is directly mapped to recommendation grades. When subjective factors have a strong impact, then recommendation grades may be adjusted up (“positive” impact) or down (“negative” impact). If a two-thirds consensus cannot be reached, then the recommendation grade is D. NA, not applicable (regardless of the presence or absence of strong subjective factors, the absence of a two-thirds consensus mandates a recommendation grade D).

Ryc. 17. Ocena siły zaleceń i jakości dowodów wg NLA z 2015 r.

Evidence grading: strength of recommendation*	
Grade	Strength of recommendation
A	Strong recommendation There is high certainty based on the evidence that the net benefit [†] is substantial
B	Moderate recommendation There is moderate certainty based on the evidence that the net benefit is moderate to substantial, or there is high certainty that the net benefit is moderate
C	Weak recommendation There is at least moderate certainty based on the evidence that there is a small net benefit
D	Recommend against There is at least moderate certainty based on the evidence that it has no net benefit or that the risks/harms outweigh benefits
E	Expert opinion There is insufficient evidence or evidence is unclear or conflicting, but this is what the expert panel recommends
N	No recommendation for or against There is insufficient evidence or evidence is unclear or conflicting

Evidence grading: quality of evidence	
Type of evidence	Quality rating [‡]
Well-designed, well-executed RCTs that adequately represent populations to which the results are applied and directly assess effects on health outcomes Well-conducted meta-analyses of such studies Highly certain about the estimate of effect; further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect	High
RCTs with minor limitations affecting confidence in, or applicability of, the results Well-designed, well-executed nonrandomized controlled studies and well-designed, well-executed observational studies Well-conducted meta-analyses of such studies Moderately certain about the estimate of effect; further research may have an impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	Moderate
RCTs with major limitations Nonrandomized controlled studies and observational studies with major limitations affecting confidence in, or applicability of, the results Uncontrolled clinical observations without an appropriate comparison group (eg, case series, case reports) Physiological studies in humans Meta-analyses of such studies Low certainty about the estimate of effect; further research is likely to have an impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate	Low

RCT, randomized controlled trial.
 This was the system used in the new American Heart Association/American College of Cardiology cholesterol guidelines³ that were published in the 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report from the Panel members appointed to the Eighth Joint National Committee.³
 *The system was adapted as a hybrid of the National Heart Lung and Blood Institutes (NHLBI) rating System (NHLBI cardiovascular-based methodology) used in the new American Heart Association/American College of Cardiology cholesterol guidelines³ and adapted from the original GRADE system of evidence rating.⁴
 †Net benefit is defined as benefits minus risks/harms of the service/intervention.
 ‡The evidence quality rating system used in this guideline was developed by the National Heart Lung, and Blood Institute's (NHLBI's) Evidence-Based Methodology Lead (with input from NHLBI staff, external methodology team, and guideline panels and work groups) for use by all the NHLBI cardiovascular disease guideline panels and work groups during this project. As a result, it includes the evidence quality rating for many types of studies, including studies that were not used in this guideline.

8.5 Refundowane technologie medyczne

Tab. 26. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu na podstawie (Obwieszczenia MZ z dnia 23.10.2019 r.).

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ, PLN	Cena detaliczna, PLN	WLF, PLN	Wskazania objęte refundacją	wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją	PO	WDS, PLN
Atorvastatinum										
Apo-Atorva, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990787586	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,72	9,40	4,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	6,24
Apo-Atorva, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990787609	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	14,47	17,61	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	11,30
Apo-Atorva, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990787647	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	26,30	31,69	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością ne-	30%	19,06

								rek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Atoris, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990991815	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,83	9,51	4,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	6,35
Atoris, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990336647	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	23,44	28,01	13,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	18,54
Atoris, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990991914	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,80	13,77	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	7,46
Atoris, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	05909991013806	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	21,60	26,75	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub	30%	14,12

								cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Atoris, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990419173	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	32,40	39,38	27,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	20,44
Atoris, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	05909990885282	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	14,36	18,48	13,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	9,01
Atoris, tabl. powł., 30 mg	60 tabl.	05909990885299	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	27,22	33,94	27,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	15,00
Atoris, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990623464	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in-	21,38	26,52	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku	30%	13,89

			hibitory re- duktazy HMG- CoA					skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Atoris, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	05909990623471	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	43,20	51,72	36,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	26,46
Atoris, tabl. powł., 40 mg	90 szt. (9 blis. po 10 szt.)	05909990623488	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	62,64	74,06	54,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	36,18
Atoris, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	05909990885336	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	32,40	39,38	27,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	20,44

Atoris, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909990885374	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	43,20	51,72	36,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	26,46
Atorvagen, tabletki powlekane, 20 mg	28 tabl.	05909991385699	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,44	8,01	8,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	2,40
Atorvagen, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990938926	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,80	9,57	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	3,26
Atorvagen, tabletki powlekane, 40 mg	28 tabl.	05909991385675	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,31	14,73	14,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek)	30%	4,42

								rek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Atorvagen, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990938995	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	13,61	18,36	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,73
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	05909991321611	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	5,72	8,43	8,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	2,53
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909991321659	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	17,17	23,39	23,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	7,02
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	05909991321710	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	10,79	15,40	15,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub	30%	4,62

								cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909991321758	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	32,37	42,28	42,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	12,68
Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990887279	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,26	9,00	9,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	2,70
Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990887286	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,20	16,88	16,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,06
Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 10 mg	30 tabl.	05909991382896	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in-	2,92	4,36	4,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku	30%	1,31

			hibitory re- duktazy HMG- CoA					skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	05909991382902	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	5,83	8,55	8,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	2,57
Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	05909991382926	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	11,66	16,31	16,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	4,89
Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990900053	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	3,24	4,69	4,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	1,53

Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990899920	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,70	9,47	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	3,16
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 20 mg	60 tabl.	05909990899951	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,10	16,78	16,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,03
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990899975	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	18,14	24,41	24,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	7,32
Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990900275	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	13,39	18,13	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek)	30%	5,50

								rek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 40 mg	60 tabl.	05909990900305	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	24,19	31,76	31,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	9,53
Atorvastatin Genoptim, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990900336	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	36,29	46,39	46,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	13,92
Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	05909990900459	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	24,62	32,22	32,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	9,67
Atorvastatin Vitama, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991200787	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,09	8,82	8,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub	30%	2,65

								cukrzyca typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Atorvastatin Vitama, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909991201050	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,10	16,78	16,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzyca typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,03
Atorvasterol, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990077847	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,98	9,67	4,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzyca typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	6,51
Atorvasterol, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990077939	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	15,97	19,20	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzyca typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	12,89
Atorvasterol, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990078028	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in-	31,96	37,63	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku	30%	25,00

			hibitory re- duktazy HMG- CoA					skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Atorvasteryl, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909991041298	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	28,26	36,03	36,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	10,81
Atorvox, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	05909990573400	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	7,24	8,89	4,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,73
Atorvox, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	05909990573530	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	12,31	15,36	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	9,05

Atorvox, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573547	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,68	27,88	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	15,25
Atractin, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078141	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,68	7,25	4,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	4,09
Atractin, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078264	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,23	14,22	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	7,91
Atractin, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990078356	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,46	27,65	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek)	30%	15,02

								rek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Atrox, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909991011383	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	32,83	40,83	36,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	15,57
Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124618	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,65	9,33	4,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	6,17
Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	05907695215137	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,34	9,09	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	2,78
Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05907695215359	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	9,16	13,02	13,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub	30%	3,91

								cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124717	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,94	14,97	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	8,66
Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	05907695215144	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,68	17,38	17,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,21
Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05907695215366	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	18,32	24,59	24,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	7,38
Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991124816	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in-	23,90	29,17	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku	30%	16,54

			hibitory re- duktazy HMG- CoA					skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	05907695215151	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	25,36	32,99	32,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	9,90
Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05907695215373	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	36,63	46,75	46,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	14,03
Corator, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (2 blist. po 15 szt.)	05909991150914	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	7,12	8,77	4,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,61

Corator, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991151010	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,02	15,06	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	8,75
Corator, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991151119	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	19,76	24,82	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	12,19
Lambrinex, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990905508	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	4,86	6,39	4,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	3,23
Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	05909990905539	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,16	8,90	8,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek)	30%	2,67

								rek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	05909990905553	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	9,23	13,09	13,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	3,93
Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990905638	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,77	10,59	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	4,28
Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	60 tabl.	05909990905652	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,31	17,00	17,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,10
Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909990905676	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	18,36	24,64	24,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub	30%	7,39

								cukrzyca typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990905782	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	15,53	20,38	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzyca typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	7,75
Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	60 tabl.	05909990905805	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	24,47	32,05	32,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzyca typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	9,62
Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990905867	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	36,72	46,85	46,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzyca typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	14,06
Larus, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990078707	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in-	6,64	9,40	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku	30%	3,09

			hibitory re- duktazy HMG- CoA					skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Olvastim, ta- bletki powle- kane, 10 mg	30 tabl.	05909991345969	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	2,92	4,36	4,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	1,31
Olvastim, ta- bletki powle- kane, 20 mg	30 tabl.	05909991346195	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	5,83	8,55	8,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	2,57
Olvastim, ta- bletki powle- kane, 40 mg	30 tabl.	05909991346379	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	11,66	16,31	16,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	4,89

Storvas CRT, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991042097	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	4,05	5,55	4,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	2,39
Storvas CRT, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991042103	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	8,10	10,94	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	4,63
Storvas CRT, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909991042134	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	16,20	21,08	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	8,45
Storvas CRT, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909991042141	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	31,32	39,25	36,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek)	30%	13,99

								rek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Torvacard, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	05909990957071	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	39,59	47,93	36,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	22,67
Torvacard 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338290	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,67	9,34	4,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	6,18
Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338368	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,02	14,00	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	7,69
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338436	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	19,48	24,53	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub	30%	11,90

								cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990338443	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	59,04	70,28	54,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	32,40
Torvalipin, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990053179	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,24	8,89	4,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,73
Torvalipin, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990053230	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,23	14,22	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	7,91
Torvalipin, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990053278	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in-	19,33	24,37	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku	30%	11,74

			hibitory re- duktazy HMG- CoA					skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Tulip, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	05909990998814	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	7,88	9,56	4,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	6,40
Tulip, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (6 blis. po 10 szt.)	05909990998821	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	15,77	18,99	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	12,68
Tulip, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blis. po 10 szt.)	05909990998838	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	23,22	27,78	13,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	18,31

Tulip, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990998913	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,31	15,36	9,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	9,05
Tulip, tabl. powł., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990998920	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,68	27,88	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	15,25
Tulip, tabl. powł., 20 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990998937	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	33,70	40,75	27,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	21,81
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990810161	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	16,42	21,31	18,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek)	30%	8,68

								rek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	05909990810178	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory re- duktazy HMG- CoA	27,71	35,46	35,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decy- zji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	10,64
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	90 tabl.	05909990810185	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	41,55	51,92	51,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decy- zji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	15,58
Tulip 80 mg, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909990810208	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	42,93	51,44	36,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decy- zji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	26,18
Lovastatinum										
Liprox, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990842315	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in-	12,74	14,45	3,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decy- zji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności	30%	11,83

			hibitory reduktazy HMG-CoA					nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Lovasterol, tabl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990422159	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,96	14,68	3,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	12,06
Lovastin, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990756629	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,99	13,66	3,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	11,04
Rosuvastatinum										
Astrium, tabletki powlekane, 10 mg	28 tabl.	05909991264918	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,44	8,01	8,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	2,40
Astrium, tabletki powlekane, 20 mg	28 tabl.	05909991264994	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,89	15,33	15,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	4,60

Astrium, tabletki powlekane, 40 mg	28 tabl.	05909991265076	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	21,77	28,96	28,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,69
Astrium, tabletki powlekane, 5 mg	28 tabl.	05909991264840	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	2,72	4,06	4,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	1,22
Crosovo, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991021184	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,70	8,29	8,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,49
Crosovo, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991021337	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,56	16,04	16,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,81
Crosovo, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991021375	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,66	29,89	29,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,97
Ridlip, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991000141	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	8,02	10,72	8,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,83
Ridlip, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	05909991375799	46.0, Leki wpływające na gospodarkę	17,50	23,74	23,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,12

			lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA							
Ridlip, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991000158	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	15,69	20,37	16,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	8,58
Ridlip, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909991375812	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	34,99	45,03	45,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	13,51
Ridlip, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991000165	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	23,11	30,37	30,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	9,11
Ridlip, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991000103	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	4,70	6,14	4,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	3,19
Ridlip, tabletki powlekane, 5 mg	90 tabl.	05909991375775	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	8,75	12,59	12,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	3,78
Romazic, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990919604	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in-	6,12	8,86	8,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	2,66

			hibitory re- duktazy HMG- CoA							
Romazic, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990919659	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory re- duktazy HMG- CoA	12,42	17,11	17,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	5,13
Romazic, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990919673	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory re- duktazy HMG- CoA	24,52	32,11	32,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	9,63
Romazic, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990919574	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory re- duktazy HMG- CoA	3,07	4,51	4,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	1,35
Rosugen, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990921997	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory re- duktazy HMG- CoA	5,44	8,01	8,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	2,40
Rosugen, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990922185	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory re- duktazy HMG- CoA	10,89	15,33	15,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	4,60
Rosugen, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909990922406	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory re- duktazy HMG- CoA	21,77	28,96	28,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	8,69

Rosugen, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990921805	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	2,72	4,06	4,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	1,22
Rosutrox, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991085674	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,79	8,38	8,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,51
Rosutrox, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05909991085698	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,58	16,06	16,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,82
Rosutrox, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991085759	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,58	16,06	16,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,82
Rosutrox, tabl. powł., 20 mg	56 szt.	05909991085773	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	23,16	30,42	30,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,13
Rosutrox, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991085841	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	23,16	30,42	30,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,13
Rosutrox, tabl. powł., 40 mg	56 szt.	05909991085865	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	46,31	57,94	57,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	17,38

			lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA							
Rosutrox, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991085599	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	2,88	4,22	4,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	1,27
Rosutrox, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991085636	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	5,79	8,38	8,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	2,51
Roswera, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990895250	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	6,73	9,37	8,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	3,48
Roswera, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	05909990895304	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	18,57	24,86	24,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	7,46
Roswera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909990895380	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	10,10	13,81	12,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	4,97
Roswera, tabl. powł., 15 mg	56 szt.	05909990895403	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in-	25,27	31,63	25,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	13,95

			hibitory re- duktazy HMG- CoA							
Roswera, ta- bletki powle- kane, 15 mg	90 tabl.	05909990895458	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	27,85	36,08	36,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji		30%	10,82
Roswera, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990895533	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	13,47	18,04	16,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji		30%	6,25
Roswera, ta- bletki powle- kane, 20 mg	90 tabl.	05909990895588	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	37,13	47,28	47,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji		30%	14,18
Roswera, tabl., 30 mg	28 szt.	05909990895663	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	20,20	26,32	25,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji		30%	8,64
Roswera, tabl. powł., 30 mg	56 szt.	05909990895687	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	50,54	60,98	50,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji		30%	25,62
Roswera, ta- bletki powle- kane, 30 mg	90 tabl.	05909990895724	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	55,70	68,78	68,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji		30%	20,63

Roswera, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990895786	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	26,95	34,40	33,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,83
Roswera, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	05909990895892	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	74,26	90,19	90,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	27,06
Roswera, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990895106	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	3,37	4,74	4,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	1,79
Roswera, tabletki powlekane, 5 mg	90 tabl.	05909990895182	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	9,29	13,15	13,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,95
Suwardio, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990791743	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,77	8,36	8,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,51
Suwardio, tabletki powlekane, 10 mg	84 tabl.	05909990791781	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	16,61	22,55	22,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,77
Suwardio, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990791873	46.0, Leki wpływające na gospodarkę	11,53	16,01	16,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,80

			lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA							
Suvardio, tabletki powlekane, 20 mg	84 tabl.	05909990791927	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	33,23	42,80	42,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	12,84
Suvardio, tabletki powlekane, 40 mg	28 szt.	05909990792009	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	22,84	30,08	30,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	9,02
Suvardio, tabletki powlekane, 40 mg	84 tabl.	05909990792061	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	66,47	81,50	81,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	24,45
Suvardio, tabletki powlekane, 5 mg	28 szt.	05909990791606	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	2,85	4,19	4,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	1,26
Zahron, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990802623	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	5,70	8,29	8,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	2,49
Zahron, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	05909990802647	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in-	11,45	15,92	15,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	4,78

			hibitory re- duktazy HMG- CoA							
Zahron, tabl. powł., 15 mg	28 szt.	05909991333959	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	8,59	12,22	12,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji		30%	3,67
Zahron, tabl. powł., 15 mg	56 szt.	05909991333973	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	17,16	23,14	23,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji		30%	6,94
Zahron, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990802685	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	12,87	17,41	16,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji		30%	5,62
Zahron, tabl. powł., 20 mg	56 szt.	05909990802708	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	22,68	29,91	29,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji		30%	8,97
Zahron, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	05909991334062	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	17,16	23,14	23,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji		30%	6,94
Zahron, tabl. powł., 30 mg	56 szt.	05909991334086	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	34,33	43,96	43,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji		30%	13,19

Zahron, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909990802753	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,68	29,91	29,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	8,97
Zahron, tabl. powł., 40 mg	56 szt.	05909990802777	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	45,36	56,94	56,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	17,08
Zahron, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990802562	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	2,84	4,18	4,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	1,25
Zahron, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909990802586	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,70	8,29	8,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	2,49
Zaranta, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990777785	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,26	8,87	8,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	2,98
Zaranta, tabletki powlekane, 15 mg	56 tabl.	05997001369333	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	17,14	23,11	23,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	6,93
Zaranta, tabletki powlekane, 15 mg	90 tabl.	05909991347079	46.0, Leki wpływające na gospodarkę	27,54	35,76	35,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	10,73

			lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA							
Zaranta, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990777839	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	12,53	17,07	16,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	5,28
Zaranta, tabletki powlekane, 30 mg	56 tabl.	05997001369340	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	34,27	43,88	43,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	13,16
Zaranta, tabletki powlekane, 30 mg	90 tabl.	05909991347109	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	55,08	68,12	68,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	20,44
Zaranta, tabletki powlekane, 40 mg	28 szt.	05909990777853	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,68	29,91	29,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	8,97
Simvastatinum										
Apo-Simva 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990618279	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,16	7,33	3,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,22

Apo-Simva 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990618286	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,23	13,51	6,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	9,30
Apo-Simva 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990618293	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	18,68	22,68	12,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	14,26
Simcovas, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990649532	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,05	7,95	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	4,02
Simcovas, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991048488	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	2,38	4,21	4,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek)	30%	1,26

								rek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Simcovas, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990649655	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	12,10	15,61	11,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	7,76
Simcovas, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909991048495	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	4,75	8,06	8,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	2,42
Simorion, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990793853	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	3,62	4,60	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	2,63
Simorion, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990794140	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reductazy HMG-CoA	5,91	7,81	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub	30%	3,88

								cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Simorion, tabl. powł., 20 mg	98 szt.	05909990794157	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	17,82	23,01	19,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	9,26
Simorion, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909990794089	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,42	13,84	11,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,99
Simratio 10, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991019723	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,67	6,75	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	4,78
Simratio 20, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991019822	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in-	10,80	12,94	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku	30%	9,01

			hibitory re- duktazy HMG- CoA					skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Simratio 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blis. po 14 szt.)	05909991019945	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	21,60	25,58	11,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	17,73
Simvacard 10, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blis. po 14 szt.)	05909990940110	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	5,29	6,35	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	4,38
Simvacard 20, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blis. po 14 szt.)	05909990940219	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	9,94	12,04	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	8,11

Simvacard 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990940318	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	19,87	23,75	11,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	15,90
Simvachol, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990941025	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	3,56	4,54	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	2,57
Simvachol, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990941124	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,13	9,10	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,17
Simvachol, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990941223	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	14,26	17,87	11,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek)	30%	10,02

								rek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Simvacor, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990336623	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,29	6,41	3,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	4,30
Simvacor, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990336630	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,69	12,94	6,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	8,73
Simvagama 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991146115	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	8,10	10,23	6,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	6,02
Simvagen 20, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990743650	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,08	6,94	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub	30%	3,01

								cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Simvagen 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990743667	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,15	13,56	11,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,71
SimvaHEXAL 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990623273	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,62	6,76	3,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	4,65
SimvaHEXAL 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990623297	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,23	13,51	6,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	9,30
SimvaHEXAL 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990623334	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in-	19,98	24,05	12,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku	30%	15,63

			hibitory re- duktazy HMG- CoA					skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Simvastatin Aurovitas, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990731565	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	1,94	3,64	3,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	1,09
Simvastatin Aurovitas, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909990731671	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	3,89	6,98	6,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	2,09
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990723591	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	2,65	3,58	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	1,61

Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990723812	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	3,99	5,79	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	1,86
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990723829	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	4,27	6,20	6,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	1,99
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909990724031	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	7,96	11,26	11,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	3,41
Simvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05907553016012	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	4,75	6,59	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek)	30%	2,66

								rek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Simvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05907553016029	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	8,64	11,97	11,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	4,12
Simvastatinum Accord, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990706396	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	1,07	1,92	1,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	0,58
Simvastatinum Accord, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990706532	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	2,15	3,86	3,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	1,16
Simvastatinum Accord, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909990706631	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	4,31	7,43	7,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub	30%	2,23

								cukrzyca typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Simvasteryl, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990927616	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,94	7,04	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzyca typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,07
Simvasteryl, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990927715	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,79	13,98	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzyca typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	10,05
Simvasteryl, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990927838	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	22,03	26,03	11,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzyca typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	18,18
Sistat, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991261139	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in-	0,99	1,84	1,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku	30%	0,55

			hibitory re- duktazy HMG- CoA					skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Sistat, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991261184	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	1,99	3,70	3,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	1,11
Sistat, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991261238	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	3,99	7,09	7,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	2,13
Vasilip, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990914012	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - in- hibitory re- duktazy HMG- CoA	5,18	6,24	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań ser- cowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakolo- gicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mi- kroalbuminurią lub niewydolnością ne- rek), lub otrzymujących terapię anty- retrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	4,27

Vasilip, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990914111	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,23	13,39	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	9,46
Vasilip, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909990982714	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	17,82	21,61	11,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	13,76
Vastan, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991073114	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	4,86	5,90	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	3,93
Vastan, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991073213	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,26	12,37	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek)	30%	8,44

								rek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Ximve, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990935116	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,72	6,86	3,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	4,75
Ximve, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990055722	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,58	12,71	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	8,78
Ximve, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990935215	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,34	13,63	6,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	9,42
Ximve, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990935314	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	19,01	23,03	12,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub	30%	14,61

								cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		
Zocor 10, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990365913	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	5,40	6,47	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	4,50
Zocor 20, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990366026	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	10,79	12,93	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	9,00
Zocor 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990769124	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	21,58	25,56	11,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	17,71
Ezetimbum										
Esetin, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909991388669	48.0, Leki hamujące wchłanianie chole-	21,22	25,82	13,75	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub		30%	16,20

			sterolu z przewodu pokarmowego				rewaskularyzacji wieńcowej (przezkómej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej			
Ezehron, tabletki, 10 mg	28 tabl.	05909991347161	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	23,22	27,74	12,83	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezkómej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej		30%	18,76
Ezen, tabletki, 10 mg	28 szt.	05909991096229	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	21,24	25,66	12,83	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezkómej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej		30%	16,68
Ezetimibe Mylan, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991189822	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	23,76	28,31	12,83	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezkómej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej		30%	19,33
Ezoleta, tabletki, 10 mg	30 szt.	05909991311407	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	9,72	13,75	13,75	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezkómej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej		30%	4,13

Ezolip, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909991304416	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	22,57	27,24	13,75	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezkómej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej		30%	17,62
Lipegis, tabletki, 10 mg	30 tabl.	05909990996902	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	21,60	26,22	13,75	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezkómej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej		30%	16,60
Mizetib, tabletki, 10 mg	28 tabl.	05903060613973	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	28,08	32,84	12,83	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezkómej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej		30%	23,86
Symezet, tabletki wblisztrze, 10 mg	30 szt.	05909991347529	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	10,61	14,67	13,75	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezkómej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej		30%	5,05
Rosuvastatinum + Ezetimibum										
Coroswera, tabl. powł., 10 + 10 mg	30 szt.	03838989707057	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	19,36	23,87	13,75	zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii		30%	14,25

			sterolu z przewodu pokarmowego							
Coroswera, tabl. powł., 20 + 10 mg	30 szt.	03838989707064	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	19,36	23,87	13,75	zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii		30%	14,25
Ezehron Duo, tabletki, 10 + 10 mg	28 szt.	05906414003352	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	24,12	28,69	12,83	zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii		30%	19,71
Ezehron Duo, tabletki, 10 + 10 mg	56 szt.	05906414003369	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	48,24	55,96	25,67	zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii		30%	37,99
Ezehron Duo, tabletki, 20 + 10 mg	28 szt.	05906414003383	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	24,12	28,69	12,83	zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii		30%	19,71
Ezehron Duo, tabletki, 20 + 10 mg	56 szt.	05906414003390	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	48,24	55,96	25,67	zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii		30%	37,99
Ezehron Duo, tabletki, 5 + 10 mg	28 szt.	05906414003321	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	24,12	28,69	12,83	zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii		30%	19,71
Ezehron Duo, tabletki, 5 + 10 mg	56 szt.	05906414003338	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	48,24	55,96	25,67	zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii		30%	37,99

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

8.6 Charakterystyka komparatora

8.6.1 Statyny

Informacje dotyczące statyn refundowanych w Polsce (atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna, simwastatyna) przedstawiono na podstawie ChPL wybranych produktów leczniczych.

Tab. 27. Charakterystyka refundowanych w Polsce statyn na podstawie ChPL wybranych produktów leczniczych.

Nazwa międzynarodowa	Atorwastatyna	Lowastatyna	Rozuwastatyna	Simwastatyna
Nazwa handlowa	Atorvox®	Liprox®	Roswera®	Simorion®
Kod ATC	C10AA05 (leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA)	C10AA02 (leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA)	C10AA07 (leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA)	C10AA01 (leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA)
Postać	tabletki powlekane	tabletki	tabletki powlekane	tabletki powlekane
Dawka	10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg	20 mg	5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg	10 mg, 20 mg, 40 mg
Droga podania	doustnie	doustnie	doustnie	doustnie
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	15.03.2006	24.11.2000	16.08.2011	22.06.2010
Podmiot odpowiedzialny	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Biofarm Sp. z o.o.	Krka, d.d., Novo mesto	Orion Corporation

8.6.1.1 Mechanizm działania

Statyny należą do grupy wybiórczych i kompetycyjnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Działają przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

Statyny zwiększają ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości LDL i VLDL.

8.6.1.2 Zarejestrowane wskazania

W Tab. 28 przedstawiono wykaz wskazań rejestracyjnych statyn na podstawie ChPL wybranych produktów leczniczych.

Tab. 28. Wykaz wskazań rejestracyjnych statyn (na podstawie ChPL wybranych produktów leczniczych).

Substancja czynna (produkt leczniczy)	Wskazanie rejestracyjne
atorwastatyna (Atorvox®)	<p><u>Hipercholesterolemia</u></p> <p>Uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, LDL-C, apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą hiperlipidemii typu Iia i Iib wg klasyfikacji Fredrickson'a) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia.</p> <p>Obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i LDL-C u dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej (al. afereza cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.</p> <p><u>Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym</u></p> <p>Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.</p>
lowastatyna (Liprox®)	<p>W pierwotnej hipercholesterolemii (typu Iia i Iib), jednocześnie z odpowiednią dietą w celu zmniejszenia stężenia TC i LDL-C u pacjentów, u których leczenie dietą lub innymi metodami nie było wystarczająco skuteczne,</p> <p>W miażdżycy tętnic wieńcowych u pacjentów ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w surowicy, u których stosowanie diety lub innych metod nie było wystarczająco skuteczne.</p>
rozuwastatyna (Roswera®)	<p><u>Leczenie hipercholesterolemii</u></p> <p>Pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat lub starszych (typu Iia, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu Iib) – jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (al. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.</p> <p>Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia – jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (al. afereza LDL) lub, jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.</p> <p><u>Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym</u></p> <p>Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże wraz z działaniami mającymi na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka.</p>

simwastatyna (Simorion®)	<p>Hipercholesterolemia</p> <p>Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, kiedy reakcja na dietę lub inne nefarmakologiczne leczenie (al. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.</p> <p>Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii jako uzupełnienie diety i innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (al. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niewłaściwe.</p> <p>Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego</p> <p>Zmniejszenie zachorowań i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą naczyń serca lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka lub uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca.</p>
--------------------------	--

8.6.1.3 Dawkowanie

Dawkowanie statyn przedstawiono w Tab. 29 na podstawie ChPL wybranych produktów leczniczych.

Tab. 29. Dawkowanie statyn (na podstawie ChPL wybranych produktów leczniczych).

Substancja czynna (produkt leczniczy)	Dawkowanie
atorwastatyna (Atorvox®)	<p>Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia LDL-C przed rozpoczęciem leczenia oraz założonego celu terapeutycznego i reakcji pacjenta na leczenie.</p> <p>Zwykle stosowana dawka początkowa to 10 mg raz na dobę. Modyfikacji dawek należy dokonywać co 4 tygodnie lub rzadziej. Dawka maksymalna wynosi 80 mg na dobę.</p> <p>Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana dyslipidemia</p> <p>U większości pacjentów wystarcza dawka 10 mg raz na dobę. Skuteczność terapeutyczną obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.</p> <p>Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna</p> <p>Zalecana początkowa dawka wynosi 10 mg/d, Dawki należy ustalać indywidualnie, a zmiany dokonywać co 4 tygodnie, do osiągnięcia dawki 40 mg/d. Następnie można albo zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg/d albo podawać atorwastatynę w dawce 40 mg/d w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.</p> <p>Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna</p> <p>Dawka atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej wynosi od 10 mg do 80 mg na dobę. Atorwastatynę należy stosować u tych pacjentów jako leczenie wspomagające inne sposoby terapii hipolipemizującej (al. aferezę LDL), lub wtedy, gdy takie sposoby leczenia są niedostępne.</p> <p>Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym</p> <p>W badaniach nad prewencją pierwotną dawka podawanej atorwastatyny wynosiła 10 mg/d. Aby uzyskać stężenie LDL-C odpowiadające aktualnym wytycznym konieczne może być stosowanie większych dawek leku.</p>
lowastatyna (Liprox®)	<p>O rozpoczęciu podawania lowastatyny i wielkości dawki decyduje lekarz.</p> <p>Najczęściej zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg raz na dobę (1 tabletka) przyjmowana podczas wieczornego posiłku. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną hipercholesterolemią mogą rozpocząć leczenie od dawki 10 mg. Jeśli dawka ta nie powoduje co najmniej 20% zmniejszenia stężenia LDL-cholesterolu, można ją zwiększać nie częściej niż co 4 tygodnie. Maksymalna zalecana dawka nie może być większa niż 80 mg/dobę (4 tabletki). Lek w dawkach 40 mg/dobę i większych można przyjmować w dwóch równych dawkach podzielonych w czasie porannego i wieczornego posiłku.</p> <p>U pacjentów stosujących jednocześnie leki immunosupresyjne oraz u pacjentów z niewydolnością nerek i zaburzeniami przepływu żółci, nie należy stosować dawki początkowej większej niż 10 mg/dobę (½ tabletki), a podtrzymującej większej niż 20 mg/dobę (1 tabletka).</p>

	Dawkę leku należy zmniejszyć gdy stężenie całkowitego cholesterolu zostanie zredukowane poniżej 140 mg/100 ml (3,6 mmol/l), a stężenie LDL-cholesterolu poniżej 75 mg/100 ml (1,94 mmol/l).
rozuwastatyna (Roswera®)	<p>Dawkę należy ustalać indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie.</p> <p><u>Leczenie hipercholesterolemii</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę, zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak również u pacjentów leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W trakcie ustalania dawki początkowej u każdego pacjenta należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu, czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jak również ryzyko działań niepożądanych. Jeśli jest to konieczne, po 4 tygodniach leczenia można zwiększyć dawkę.</p> <p>Z powodu zwiększonej częstości działań niepożądanych po podaniu dawki 40 mg w porównaniu ze stosowaniem mniejszych dawek, zwiększenie dawki do 30 mg lub do dawki maksymalnej 40 mg, można rozważyć jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (w szczególności u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie uzyskano spodziewanego celu terapii po zastosowaniu dawki 20 mg oraz pozostających pod regularną kontrolą lekarską. Zaleca się, aby wprowadzanie dawki 30 mg lub 40 mg odbywało się pod kontrolą lekarza specjalisty.</p> <p><u>Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym</u></p> <p>W badaniach nad zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowano dawkę 20 mg na dobę.</p>
simwastatyna (Simorion®)	<p>Dawkowanie dla simwastatyny wynosi 5 – 80 mg na dobę podawane doustnie jako dawka pojedyncza, wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dostosowanie dawkowania należy przeprowadzać w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie. Maksymalna dawka wynosi 80 mg na dobę podawane w dawce pojedynczej, wieczorem. Dawka 80 mg na dobę jest zalecana tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, u których nie nastąpiła poprawa podczas stosowania mniejszych dawek i kiedy oczekuje się, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.</p> <p><u>Hipercholesterolemia</u></p> <p>Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia simwastatyną. Zwykła początkowa dawka wynosi 10-20 mg na dobę, podawane jako dawka pojedyncza, wieczorem. Pacjenci, u których konieczne jest znaczne obniżenie cholesterolu LDL (powyżej 45%), mogą rozpocząć od dawki 20-40 mg raz na dobę, podawanej wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dostosowanie dawkowania należy przeprowadzić w sposób opisany powyżej.</p> <p><u>Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym</u></p> <p>U pacjentów z wysokim ryzykiem choroby wieńcowej serca (z hiperlipidemią lub bez) zazwyczaj stosuje się 20 – 40 mg simwastatyny na dobę podawane w pojedynczej dawce, wieczorem. Leczenie może być rozpoczęte jednocześnie ze stosowaniem diety i ćwiczeniami fizycznymi. Jeśli jest to konieczne, dostosowanie dawkowania należy przeprowadzić w sposób opisany powyżej.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u></p> <p>Simwastatyna jest skuteczna w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe. Simwastatynę należy przyjmować nie mniej niż na 2 godziny przed lub nie mniej niż na 4 godziny po przyjęciu leków wiążących kwasy żółciowe.</p> <p>U pacjentów przyjmujących jednocześnie z simwastatyną inne fibraty z wyjątkiem gemfibrozylu oraz fenofibratu dawka simwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg na dobę. U pacjentów przyjmujących amiodaron, amlodypinę, diltiazem lub wera-pamil jednocześnie z simwastatyną, dawka simwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.</p>

8.6.1.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania statyn przedstawiono w Tab. 30 na podstawie ChPL wybranych produktów leczniczych.

Tab. 30. Przeciwwskazania do stosowania statyn (na podstawie ChPL wybranych produktów leczniczych).

Substancja czynna (produkt leczniczy)	Przeciwwskazania do stosowania
atorwastatyna (Atorvox®)	<p>Atorwastatyna jest przeciwwskazana u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, • z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w osoczu przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy, • w ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży, • otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem.
lowastatyna (Liprox)®	<p>Przeciwwskazaniem do stosowania lowastatyny jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, • ciąża i okres karmienia piersią, • czynna choroba wątroby, • utrzymywanie się podwyższonego poziomu aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie przekraczającego normę), • ciężka niewydolność nerek, • choroby mięśni szkieletowych (miopatie), • utrudniony odpływ żółci (cholestaza), • jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP 3A4 (al. itrakonazolu, ketokonazolu, inhibitorów proteazy wirusa HIV, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu), • jednoczesne stosowanie z mibefradilem, antagonistą kanału wapniowego z grupy pochodnych tetralolowych. <p>Produktu nie można przyjmować równocześnie z alkoholem. Przyjmowanie lowastatyny przez osoby nadużywające alkoholu zwiększa ryzyko alkoholowego uszkodzenia wątroby. Osoby uzależnione od alkoholu nie powinny stosować tego produktu leczniczego.</p>
rozuwastatyna (Roswera®)	<p>Stosowanie rozuwastatyny jest przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, • u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym niewyjaśnionym trwałym zwiększeniem stężenia aminotransferaz w surowicy, przekraczającym 3-krotnie górną granicę normy (GGN), • u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), • u pacjentów z miopatią,

	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną, • w ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży. <p>Stosowanie produktu leczniczego w dawce 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami sprzyjającymi miopatii/rabdomiolizie. Do czynników tych zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min), • niedoczynność tarczycy, • choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie osobistym lub rodzinnym, • przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni po stosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA lub fibratów, • nadużywanie alkoholu, • w sytuacjach, gdy możliwe jest zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu, • pochodzenie z Azji, • jednoczesne stosowanie fibratów.
simwastatyna (Simorion®)	<p>Przeciwwskazaniem do stosowania simwastatyny jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na simwastatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą, • czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, • ciąża i okres karmienia piersią, • jednoczesne przyjmowanie silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 (środków zwiększających AUC co najmniej około pięciokrotnie, al. itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, worykonazolu, inhibitorów proteazy HIV (al. nelfinawiru), boceprewiru, telaprewiru, erytromycyny, klarytromycyny, teliromycyny i nefazodonu), • jednoczesne przyjmowanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu.

8.6.1.5 Działania niepożądane

Do najczęściej opisywanych klinicznie istotnych działań niepożądanych statyn należą objawy mięśniowe. Do najcięższych form miopatii spowodowanych stosowaniem statyn należy rabdomioliza, której towarzyszy ból mięśni, martwica mięśni oraz mioglobinuria, która może prowadzić do niewydolności nerek i śmierci. Częstość występowania rabdomiolizy oszacowano na 1-3/100 000 pacjentolat. Do częściej występujących objawów mięśniowych należą ból mięśni oraz mialgia bez podwyższenia poziomu kinazy kreatynowej. Wśród istotnych zdarzeń niepożądanych wymieniane są także podwyższone poziomy enzymów wątrobowych, w tym ALT. Zaburzenia te częściej występują u pacjentów przyjmujących wysokie dawki statyn. Pacjenci stosujący statyny charakteryzują się podwyższonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń glikemii i cukrzycy typu 2 oraz zaburzeń nerek, a przede wszystkim białkomoczem. (ESC/EAS 2016)

Poniżej przedstawiono działania niepożądane na podstawie ChPL analizowanych leków.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących atorwastatyny spośród 16 066 pacjentów leczonych średnio przez 53 tygodnie (8755 w gr. atorwastatyny vs 7311 placebo),

5,2% pacjentów w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 4,0% w grupie placebo przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

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

W badaniu, w którym uczestniczyło 20 536 pacjentów leczonych simwastatyną w dawce 40 mg na dobę (n = 10 269) lub placebo (n = 10 267), profile bezpieczeństwa były porównywalne wśród pacjentów przyjmujących 40 mg simwastatyny i pacjentów przyjmujących placebo, przez średnio 5 lat trwania badania. Wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych były porównywalne (4,8% w grupie pacjentów leczonych preparatem simwastatyny w dawce 40 mg, w porównaniu z 5,1% w grupie pacjentów otrzymujących placebo).

Częstości występowania działań niepożądanych statyn (atorwastatyny, rozuwastatyny i simwastatyny) przedstawiono w Tab. 31 i określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane lowastatyny, ze względu na sposób opisu w ChPL Liprox przedstawiono poniżej w formie opisowej.

Działania niepożądane lowastatyny

Lowastatyna jest na ogół dobrze tolerowana, objawy niepożądane są w większości łagodne i przemijające.

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

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

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

W rzadkich przypadkach stwierdzono znaczne i długotrwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Występowały także niekiedy nieprawidłowe parametry czynności wątroby, w tym zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny. Ponadto zanotowano przypadki zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (dotyczyły

one frakcji pozaserkowej CK). Było ono zwykle nieznaczne i przemijające, większa aktywność tego enzymu występowała rzadko.

Miopatia i rabdomioliza występowały rzadko. Nieznana częstość występowania stwierdzono dla immunozależnej miopatii martwiczej.

W trakcie leczenia niektórymi statynami zgłaszano następujące działania niepożądane:

- utrata pamięci,
- zaburzenia seksualne,
- cukrzyca: częstość występowania zależna od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Tab. 31. Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych atorwastatyną, rozuwastatyną i simwastatyną.

Klasyfikacja układów i narządów	Statyna	Działania niepożądane	Częstość występowania
badania diagnostyczne	atorwastatyna	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi	często
		obecność białych krwinek w moczu	niezbyt często
	simwastatyna	zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy	rzadko
zaburzenia endokrynologiczne	rozuwastatyna	cukrzyca	często
zaburzenia krwi i układu chłonnego	atorwastatyna	małopłytkowość	rzadko
	rozuwastatyna	małopłytkowość	rzadko
	simwastatyna	niedokrwistość	rzadko
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	atorwastatyna	hiperglikemia	często
		hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, anoreksja	niezbyt często
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	atorwastatyna	bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców	często
		ból szyi, zmęczenie mięśni	niezbyt często
		miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, zaburzenia ścięgien czasami powikłane zerwaniem ścięgna	rzadko
		zespół toczniopodobny	bardzo rzadko
		immunozależna miopatia martwicza	nieznana
	rozuwastatyna	bóle mięśni	często
		miopatia (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza	rzadko
		bóle stawów	bardzo rzadko
		immunozależna miopatia martwicza, zaburzenia ścięgien czasami powikłane zerwaniem ścięgna	nieznana
	simwastatyna	miopatia (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza z lub bez ostrej niewydolności nerek, bóle mięśniowe, kurcze mięśni	rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Statyna	Działania niepożądane	Częstość występowania
		zapalenie ścięgna, czasami z powikłaniem jakim jest rozerwanie ścięgna, martwica miopatia o podłożu immunologicznym	nieznana
zaburzenia nerek i układu moczowego	rozuwastatyna	krwiomocz	bardzo rzadko
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	atorwastatyna	złe samopoczucie, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka	niezbyt często
	rozuwastatyna	osłabienie	często
		obrzęk	nieznana
	simwastatyna	astenia, zespół nadwrażliwości	nieznana
Zaburzenia oka	atorwastatyna	nieostre widzenie	niezbyt często
		zaburzenia widzenia	rzadko
zaburzenia psychiczne	atorwastatyna	koszmary senne, bezsenność	niezbyt często
	rozuwastatyna	depresja	nieznana
	simwastatyna	bezsenność	bardzo rzadko
depresja		nieznana	
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	atorwastatyna	pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie	niezbyt często
		obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka	rzadko
	rozuwastatyna	świąd, wysypka, pokrzywka	niezbyt często
		zespół Stevensa-Johnsona	nieznana
	simwastatyna	wysypka, świąd, łysienie	rzadko
zaburzenia ucha i błędnika	atorwastatyna	szumy uszne	niezbyt często
		utrata słuchu	bardzo rzadko
zaburzenia układu immunologicznego	atorwastatyna	reakcje alergiczne	często
		anafilaksja	bardzo rzadko
	rozuwastatyna	reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy	rzadko
zaburzenia układu nerwowego	atorwastatyna	ból głowy	często
		zawroty głowy, parestezja, niedoczulica, zaburzenia smaku, amnezja	niezbyt często
		neuropatia obwodowa	rzadko
	rozuwastatyna	bóle głowy, zawroty głowy	często
		polineuropatia, utrata pamięci	bardzo rzadko
		neuropatia obwodowa, zaburzenia snu (w tym bezsenność oraz koszmary senne)	nieznana
	simwastatyna	ból głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa	rzadko
simwastatyna	zaburzenia pamięci	bardzo rzadko	
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	atorwastatyna	bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa	często
	rozuwastatyna	kaszel, duszności	nieznana
	simwastatyna	śródmiąższowa choroba płuc	nieznana
	atorwastatyna	ginekomastia	bardzo rzadko
	rozuwastatyna	ginekomastia	bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Statyna	Działania niepożądane	Częstość występowania
zaburzenia układu rozrodczego i piersi	simwastatyna	zaburzenia erekcji	nieznana
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	atorwastatyna	zapalenie wątroby	niezbyt często
		cholestaza	rzadko
		niewydolność wątroby	bardzo rzadko
	rozuwastatyna	zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	rzadko
		żółtaczką, zapalenie wątroby	bardzo rzadko
	simwastatyna	zapalenie wątroby/żółtaczką	rzadko
prowadząca lub nieprowadząca do zgonu niewydolność wątroby		bardzo rzadko	
zaburzenia żołądka i jelit	atorwastatyna	zaparcia, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka	często
		wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zapalenie trzustki	niezbyt często
	rozuwastatyna	zaparcia, nudności, bóle brzucha	często
		zapalenie trzustki	rzadko
		biegunka	nieznana
	simwastatyna	zaparcia, ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki	rzadko
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	atorwastatyna	zapalenie błony śluzowej i gardła	często

8.6.2 Ezetymib

Informacje dotyczące ezetymibu przedstawiono na podstawie ChPL Ezechron®.

Tab. 32. Charakterystyka refundowanych w Polsce statyn na podstawie ChPL wybranych produktów leczniczych.

Nazwa międzynarodowa	Ezetymib
Nazwa handlowa	Ezechron®
Kod ATC	C10AX09 (inne leki modyfikujące stężenie lipidów)
Postać	tabletki powlekane
Dawka	10 mg
Droga podania	doustnie
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	15.09.2017
Podmiot odpowiedzialny	Adamed Pharma S.A.

8.6.2.1 Mechanizm działania

Ezetymib należy do nowej grupy leków zmniejszających stężenie lipidów, które wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach. Jego mechanizm działania różni się od mechanizmów działania innych grup leków zmniejszających stężenie cholesterolu (al. statyn, żywic wiążących kwasy żółciowe, pochodnych kwasu fibrynowego i

stanoli pochodzenia roślinnego). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest nośnik steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelicie.

Ezetymib wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu. Prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków możliwe jest uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu.

8.6.2.2 Zarejestrowane wskazania

Hipercholesterolemia pierwotna

Ezetymib podawany w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA (statyna) jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający dietę u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których nie jest możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów przy zastosowaniu samej statyny. Ezetymib w monoterapii jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający dietę u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których stosowanie statyny jest niewskazane lub lek ten nie jest tolerowany.

Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

Ezetymib podawany jako lek uzupełniający pacjentom w trakcie leczenia statyną lub włączany do leczenia jednocześnie ze statyną jest wskazany do stosowania, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową (ang. CHD, *Coronary Heart Disease*) i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie (ang. ACS, *Acute Coronary Syndrome*).

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Ezetymib w skojarzeniu ze statyną jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający dietę u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (al. afereza LDL).

8.6.2.3 Dawkowanie

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Powinien ją kontynuować w okresie stosowania ezetymibu.

Zalecana dawka to jedna tabletką raz na dobę. Ezetymib można przyjmować o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków. W przypadku stosowania ezetymibu w skojarzeniu ze statyną, należy kontynuować stosowanie wskazanej zwykłej dawki początkowej danej statyny lub już ustalonej wyższej dawki danej statyny. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania stosowania danej statyny.

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

W celu dodatkowej redukcji incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, ezetymib może być stosowany ze statyną, gdyż udowodniono korzystny wpływ takiego połączenia.

8.6.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

W przypadku stosowania ezetymibu w skojarzeniu ze statyną należy zapoznać się z ChPL danego produktu leczniczego.

Jednoczesne stosowanie ezetymibu i statyny w okresie ciąży i laktacji jest przeciwwskazane.

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

8.6.2.5 Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem n w monoterapii (n = 2396), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących placebo (n = 1159) lub u pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu ze statyną (n = 11 308), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących jedynie statynę (n = 9361). Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu, pochodzą ze zgłoszeń dotyczących ezetymibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną.

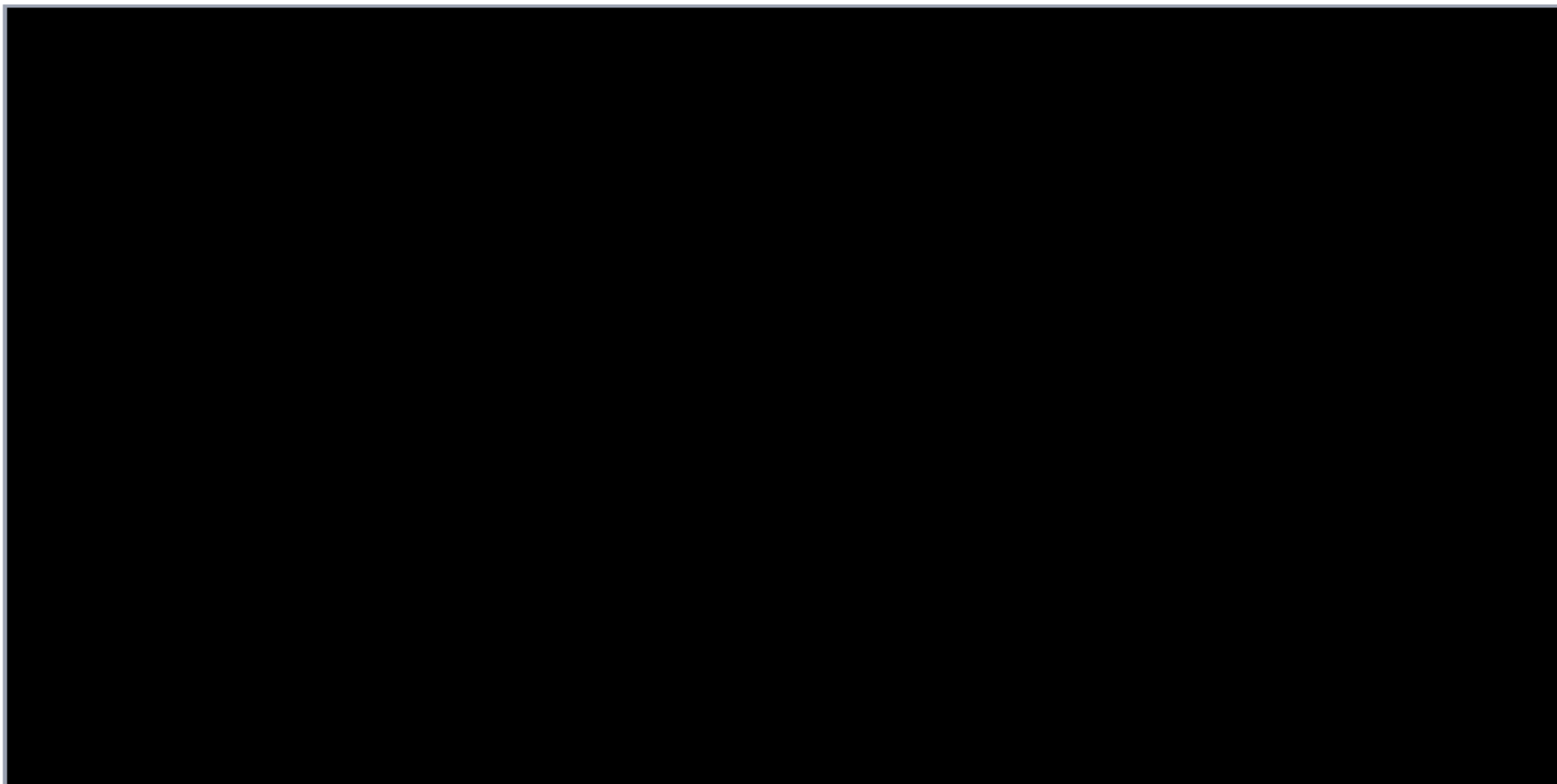
Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych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

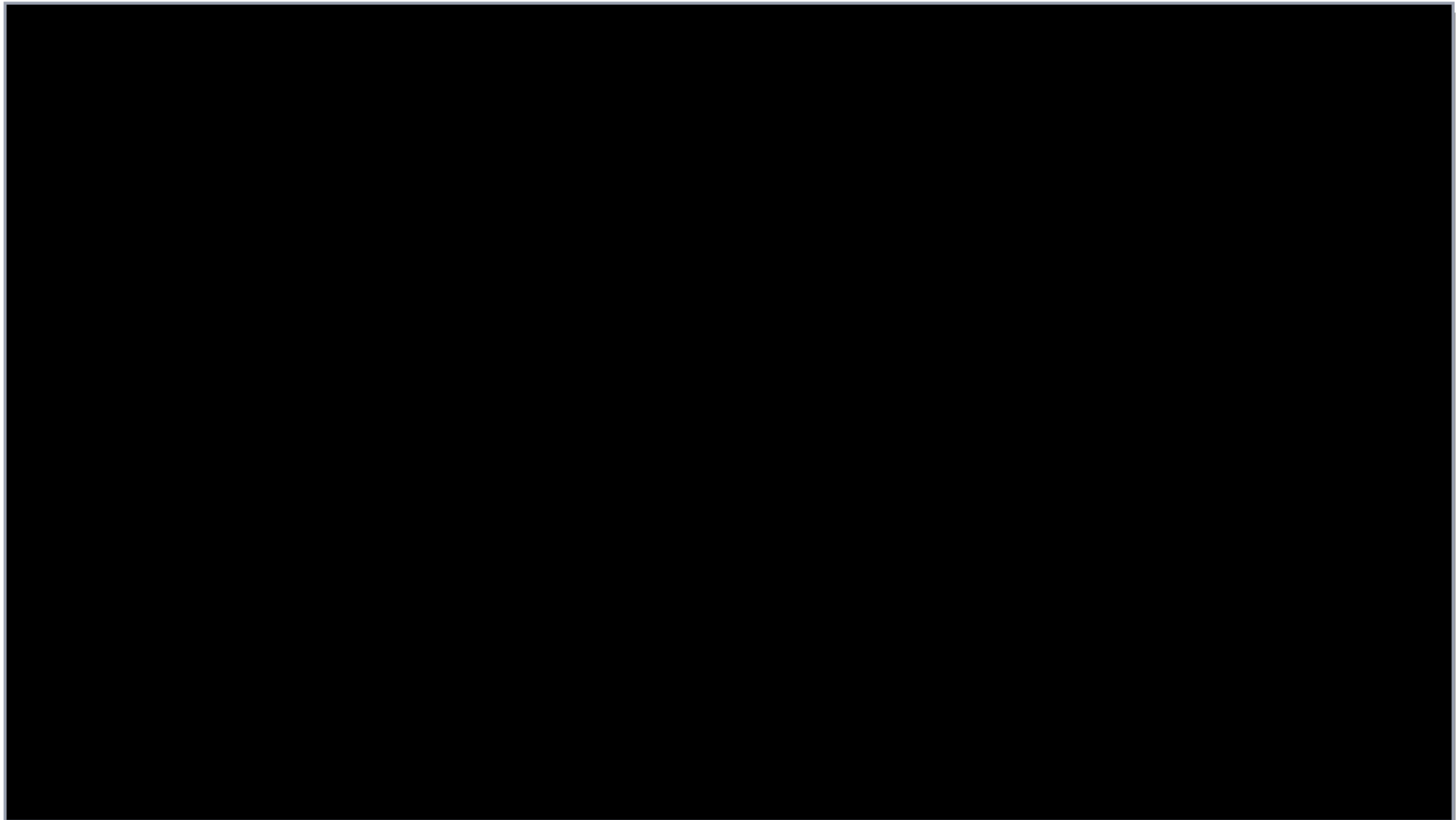
Tab. 33. Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych ezetymibem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Ezetymib w monoterapii		
Badania laboratoryjne	zwiększenie aktywności aminotransferaz; zwiększenie aktywności CK we krwi; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy; nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha; biegunka; wzdęcia z oddawaniem wiatrów	Często
	niestrawność; choroba refluksowa przełyku; nudności	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów; kurcze mięśni; bóle karku	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	nagłe zaczerwienienie twarzy; nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	Często
	bóle w klatce piersiowej; ból	Niezbyt często
Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu w skojarzeniu ze statyną		
Badania laboratoryjne	zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	Często
	parestezje	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w ustach; zapalenie żołądka	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd; wysypka; pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni	Często
	bóle pleców; osłabienie mięśni; bóle kończyn	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie; obrzęki obwodowe	Niezbyt często
Obserwacje po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu (monoterapia lub leczenie skojarzone ze statyną)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, parestezje	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	Nieznana
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	zapalenie trzustki, zaparcie	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rumień wielopostaciowy	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni; mioпатия/rabdomioliza	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby, kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja	Nieznana

8.7 Program lekowy „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”





Spis rycin

Ryc. 1. Tablica SCORE skalibrowana dla polskiej populacji (Pol-SCORE). Liczby w tabeli oznaczają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat. Współczynniki umieralności użyte do analiz pochodzą z populacji generalnej, obejmującej również chorych na cukrzycę i/lub pacjentów po incydentach sercowo-naczyniowych. Może to prowadzić w starszych podgrupach wiekowych do niewielkiego przeszacowania otrzymanych wskaźników. (Zdrojkowski 2016).....	17
Ryc. 2. Ocena jakości życia z wykorzystaniem skali VAS (ang. <i>Visual Analog Scale</i>) w populacji osób zdrowych, chorych z 1 lub 3 czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz populacji chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową. (Pietrasik 2007).....	22
Ryc. 3. Rozpowszechnienie występowania podwyższonego poziomu cholesterolu we krwi (≥ 5 mmol/l) wg WHO w 2008 roku.(WHO 2008b, WHO 2008c)	23
Ryc. 4. Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii w Polsce na podstawie badania WOBASZ (lata 2003-2005) i WOBASZ II (lata 2013-2014).	26
Ryc. 5. Zmiana występowania hipercholesterolemii wśród kobiet i mężczyzn w wieku 20-74 lat między badaniami WOBASZ (2003-2005) i WOBASZ II (2013-2014). (Pająk 2016) ..	26
Ryc. 6. Porównanie skuteczności diagnostyki i skuteczności leczenia hipercholesterolemii w latach 2003-2005 (WOBASZ) i 2013-2014 (WOBASZ II). (Pająk 2016)	27
Ryc. 7. Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii w Polsce na podstawie badania NATPOL 2011.	27
Ryc. 8. Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii w Polsce na podstawie badania POLSCREEN (lata 2002-2005).	27
Ryc. 9. Szacowana liczba przypadków zawału serca w Polsce w 2012 roku, w odniesieniu do wieku i płci. (Gierlotka 2015)	31
Ryc. 10. Średnia liczba odnotowanych przypadków zawałów serca w Polsce na przestrzeni lat 2009-2012, w odniesieniu do wieku i płci. (Gierlotka 2015)	32
Ryc. 11. Umieralność pacjentów w ciągu 12 miesięcy po przebytym zawale serca w 2009 roku w Polsce, w odniesieniu do płci i wieku. (Gierlotka 2015)	33
Ryc. 12. Początkowe stężenie LDL-C pacjentów włączonych do rejestru TERCET (Dybrus 2019).	34
Ryc. 13. Przyczyny zgonów w Polsce zgodnie z oszacowaniami WHO w 2016 roku (WHO 2018).	35
Ryc. 14. Klasa (siła) rekomendacji i poziom (jakość) dowodów wg wytycznych AHA/ACC z 2018 r.	114
Ryc. 15. Siła dowodów naukowych wg AACE/ACE z 2017 r.	115
Ryc. 16. Siła rekomendacji wg AACE/ACE z 2017 r.	115
Ryc. 17. Ocena siły zaleceń i jakości dowodów wg NLA z 2015 r.	116

Spis tabel

Tab. 1. Kliniczna charakterystyka zawału serca według czwartej uniwersalnej definicji zawału serca (ESC/ACC/AHA/WHF 2018).	12
Tab. 2. Charakterystyka monogenowych hipercholesterolemii. (Idzior-Waluś 2009)	14
Tab. 3. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie wytycznych ECS/EAS 2019.	18
Tab. 4. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie polskich rekomendacji. (III Deklaracja Sopocka).....	18
Tab. 5. Rozpowszechnienie hipercholesterolemii w Polsce na podstawie danych z badań epidemiologicznych/przesiewowych.....	28
Tab. 6. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu hipercholesterolemii wg polskich wytycznych praktyki klinicznej.	43
Tab. 7. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu hipercholesterolemii wg europejskich wytycznych praktyki klinicznej.	47
Tab. 8. Strategia interwencji w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia LDL-C na podstawie wytycznych ECS/EAS (2019).....	52
Tab. 9. Cele terapeutyczne w zależności od oceny czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wg wytycznych ESC/EAS (2019).	53
Tab. 10. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu hipercholesterolemii wg amerykańskich, kanadyjskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej.....	54
Tab. 11 Przegląd rekomendacji dot. prewencji wtórnej zawałów serca/ostrych zespołów wieńcowych.....	62
Tab. 12. Charakterystyka produktu leczniczego Praluent® we wskazaniu.	67
Tab. 13. Status rejestracyjny produktu leczniczego Praluent®.	68
Tab. 14. Działania niepożądane opisywane u pacjentów leczonych alirokumabem.	71
Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.	73
Tab. 16. Wnioskowane wskazanie.....	74
Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia hipercholesterolemii.	77
Tab. 18 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia zawału serca/ostrych zespołów wieńcowych.	89
Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla alirokumabu dotyczące finansowania alirokumabu w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych.	95
Tab. 20. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	103
Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	105
Tab. 22. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu hipercholesterolemii u pacjentów z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym wg wytycznych praktyki klinicznej.	108
Tab. 23. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology i European Atherosclerosis Society z 2016 roku.	112
Tab. 24. Klasa zaleceń wg wytycznych ESC/EAS (2019).	113

Tab. 25. Poziom wiarygodności danych wg wytycznych ESC/EAS (2019).	113
Tab. 26. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu na podstawie (Obwieszczenia MZ z dnia 23.10.2019 r.).	117
Tab. 27. Charakterystyka refundowanych w Polsce statyn na podstawie ChPL wybranych produktów leczniczych.....	174
Tab. 28. Wykaz wskazań rejestracyjnych statyn (na podstawie ChPL wybranych produktów leczniczych).....	175
Tab. 29. Dawkowanie statyn (na podstawie ChPL wybranych produktów leczniczych).	176
Tab. 30. Przeciwwskazania do stosowania statyn (na podstawie ChPL wybranych produktów leczniczych).....	178
Tab. 31. Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych atorwastatyną, rozuwastatyną i simwastatyną.	181
Tab. 32. Charakterystyka refundowanych w Polsce statyn na podstawie ChPL wybranych produktów leczniczych.....	183
Tab. 33. Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych ezetymibem.	185

Piśmiennictwo

- AACE/ACE 2017** Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2):1-87.
- AAEA/ACE 2019** Garber AJ., et al. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2019 Executive Summary. *Endocrine Practice*, 2019, 25, 1. 69-204.
- ACC 2017** Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Oct 3;70(14):1785-1822.
- ACC/AHA 2014** O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362-e425.
Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139-e228.
- ACC/AHA 2018** Grundy SM., et al.
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/AphA/ASPC/NLA/PCNA
Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 73, 24, e285-e350.
- ACCP 2012** Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e637S-e668S.
- ADA 2018** American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*, 2018, 41, S86-S104.
- AHA/ACCF 2006** Smith SC, Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention-for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174516.
- AMI-PL 2009-2012** Raport na Podstawie Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL 2009-2012. <http://www.rehabilitacjakardiologicznaptk.pl/wp-content/uploads/2015/02/2014-05-11-Raport-ZS-w-PL-ost.pdf> [dostęp: 10.10.2019]
- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- Austin 2004** Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004 Sep 1;160(5):407-20.
- Benn 2014** Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the 192anish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012

- Nov;97(11):3956-64. doi: 10.1210/jc.2012-1563. Epub 2012 Aug 14. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec;99(12):4758-9.
- Cannon 2015** Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97
- Caro 2012** Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices – overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Health* 2012;15:796-803.
- Catapano 2016** Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulou C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members.; Additional Contributor.. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
- CCS 2016** Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, Francis GA, Genest J Jr, Grover S, Gupta M, Hegele RA, Lau DC, Leiter LA, Lonn E, Mancini GB, McPherson R, Ngui D, Poirier P, Seven-piper JL, Stone JA, Thanassoulis G, Ward R. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol.* 2016 Nov;32(11):1263-1282.
- CCT 2012** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012 Aug 11;380(9841):581-90
- CCWG 2016** Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng D, Pearson GJ, Pope J, Tashakkor AY, Diagnosis, Prevention and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016), *Canadian Journal of Cardiology* (2016).
- Cohen 2006** Cohen, J.C., Boerwinkle, E., Mosley, T.H., Jr., & Hobbs, H.H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 354, 1264-1272 (2006).
- Dyrbus 2017** Dyrbus K, Osadnik T, Desperak P, Desperak A, Gašior M, Banach M. Evaluation of dyslipidaemia and the impact of hypolipidemic therapy on prognosis in high and very high risk patients through the Hyperlipidaemia Therapy in tertiary Cardiological cEnTer (TERCET) Registry. *Pharmacological Research.* 2017; <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.015>.
- Dyrbus 2019** Dyrbus K, Gasior M, Desperak P, Nowak J, Osadnik T, Banach M. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes - Data from the TERCET registry with 19,287 patients. *Pharmacological Research.* 2019;139:460-466.
- ESC 2015/2017** Roffi M, et al. *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.
Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2017;39:119-177.
- ESC 2016** Piepoli F, Hoes AW, Agewall S et al. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiologia Pol.* 2016; 74: 821-936
- ESC 2019** Knuti J et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;00:1-71.

- ESC/ACC/AHA/WHF 2018** Thygesen et al. Czwarta uniwersalna definicja zawału serca (2018). Stanowisko ekspertów ESC/ACC/AHA/WHF. *Kardiologia Polska* 2018; 76, 10: 1383-1415.
- ESC/EAS 2016** Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulou C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members.; Additional Contributor.. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
- ESC/EAS 2017** Landmesser U., et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 2017, 38, 2245-2255.
- ESC/EAS 2019** Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019;00:1-78.
- ESC/EASD 2019** Consentino F et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2019;00:1-69.
- Ference 2012** Ference, B.A. et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 2631-2639 (2012).
- GHO** http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en [dostęp 10.06.2019]
- Gierlotka 2012** Gierlotka M, Gašior M, Wilczek K et al. Temporal Trends in the Treatment and Outcomes of Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Poland from 2004-2010 (From the PL-ACS Registry). *Am J Cardiol.* 2012; 109: 779-86.
- Gierlotka 2015** Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyniak B et al. Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009-2012 – nationwide AMI-PL database. *Kardiologia Polska* 2015;73,3.
- Gould 2007** Gould AL, Davies GM, Alemão E, Yin DD, Cook JR. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther.* 2007 May;29(5):778-94
- HAS 2019** https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/praluent_summary_ct17509.pdf [dostęp 24.01.2020]
- Humphries 2006** Humphries, S.E. et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J. Med. Genet.* 43, 943-949 (2006)
- IAS 2014** Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report. *J Clin Lipidol.* 2014 Jan-Feb;8(1):29-60.
- Idzior-Waluś 2009** Idzior-Waluś B, Sanak M, Starzyk J, Czarnecka D, Waluś-Miarka M. Autosomalna dominująca hipercholesterolemia - niedoceniony problem diagnostyczny i kliniczny. *Kardiologia Polska* 2009; 67: 1015-1022.
- IHME 2016** Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IH-ME, University of Washington, 2016. Available from <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. [dostęp 10.06.2019]
- III Deklaracja Sopocka** Szymański FM., et al. Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce – III Deklaracja Sopocka Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń*, 2018, 15, 4, 199-210.

- Jayaraj 2018** Jayaraj JC, Davatyan K, Subramanian SS, Priya J. Epidemiology of Myocardial Infarction. <https://www.intechopen.com/books/myocardial-infarction/epidemiology-of-myocardial-infarction> [dostęp: 10.10.2019]
- Kamińska 2018** Kamińska M, Rybka M. Jakość życia i aktywność zawodowa pacjenta po przebytym zawale mięśnia sercowego. *Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu*. 4 (3)/2018
- Kopeć 2017** Kopeć G. Zawal serca. <https://www.mp.pl/pacjent/chorobawienkowa/zawal/62035,zawal-serca> [dostęp: 24.10.2019]
- Kotseva 2019** Kotseva K, Gerlier L, Sidelnikov E, et al. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(11):1150-1157.
- Kowalski 2005** Kowalski J, Kos M, Gburek J, Wrocławski W, Pawlicki L. Risk factors and coronary heart disease prevention in selected Łódź population—part II. *Pol Merkur Lekarski*. 2005 Dec;19(114):749-53.
- Lewington 2007** Lewington, S. et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 370, 1829-1839 (2007).
- Lipidogram 2004** Kaess BM, Jozwiak J, Mastej M, Lukas W, Grzeszczak W, Windak A, Piwowarska W, Tykarski A, Konduracka E, Rygiel K, Manasar A, Samani NJ, Tomaszewski M. Association between anthropometric obesity measures and coronary artery disease: a cross-sectional survey of 16,657 subjects from 444 Polish cities. *Heart*. 2010 Jan;96(2):131-5.
- NATPOL 2011** Stępińska J, Solnica B, Kulpa J, Jankowski P, Kalarus Z, Opolski G, Sitkiewicz D. Konieczność ujednoczenia wartości docelowych wyników badań lipidowych w medycznych laboratoriach diagnostycznych w Polsce. *Journal of Laboratory Diagnostics* 2012; Volume 48, Number 4: 473-474.
- Navarese 2018** Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1387]. *JAMA*. 2018;319(15):1566-1579.
- NICE 2013** <https://www.nice.org.uk/guidance/cg172/documents/mi-secondary-prevention-update-nice-version2> [dostęp: 17.10.2019]
- NIZP 2012** Strona Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny. http://wwwold.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/statystyka/Raport_stanu_zdrowia_2012.pdf str. 63 [dostęp: 29.09.2014].
- NIZP-PZH 2016** <http://www.sdgs.pl/wp-content/uploads/2017/06/sytuacja-zdrowotna-ludnosci-w-polsce-2016-s.pdf> [dostęp: 10.10.2019]
- NLA 2015** Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, La Forge R, Daniels SR, Wilson DP, Morris PB, Wild RA, Grundy SM, Daviglius M, Ferdinand KC, Vijayaraghavan K, Deedwania PC, Aberg JA, Liao KP, McKenney JM, Ross JL, Braun LT, Ito MK, Bays HE, Brown WV; NLA Expert Panel. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol*. 2015 Nov-Dec;9(6 Suppl):S1-S122.e1
- NLA 2017** Orringer CE., et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*, 2017, 11, 880-890.
- Nordestgaard 2013** Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(45):3478-90a.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.

<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-pazdziernika-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2019-r> [dostęp: 24.10.2019]

- ODYSSEY OUTCOMES** Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.
- Osadnik 2009** Oadnik T, Polorński L. Rokowanie w zawale serca z uniesieniem i bez uniesienia odcinka ST. Czy nadszedł już czas na zmianę wytycznych? *Choroby Serca i Naczyń* 2009, tom 6, nr 4, 173-179
- OSLO-POL** Filipiak KJ, Szymański FM, Steciwko A, Opolski G. Ocena skuteczności leczenia dyslipidemii w Polsce - wyniki badania OSLO-POL. *Medycyna Faktów* 2011; Vol. 4/ nr 3(12).6-11.
- Pajak 2016** Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, Jankowski P. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci.* 2016 Aug 1;12(4):687-96.
- PBAC 2019** Public Summary Document. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/alirocumab-psd-march-2019.pdf> [dostęp: 24.01.2020]
- PHARMAC 2019** PHARMAC, Nowa Zelandia. <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-Cardiovascular-Subcommittee-Minutes-2019-05.pdf> <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2019-08.pdf> [dostęp: 24.01.2020]
- Pietrasik 2007** Pietrasik A, Filipiak K, Co warto wiedzieć o jakości życia pacjentów z chorobą wieńcową? *Folia Cardiologica Excerpta* 2007; 2: 7-11
- POLKARD 2010** Maniecka-Bryła I, Bryła M, Maciak A. Rozpowszechnienie zaburzeń gospodarki lipidowej wśród uczestników Programu Profilaktyki Wczesnego Wykrywania Chorób Układu Krążenia w mieście średniej wielkości. *Medycyna Ogólna*, 2010, 16 (XLV), 3.
- POLKARD 2011** Pędziński B, Kurianiuk A, Pędziński W, Szpak A. Ocena zagrożenia chorobami układu krążenia w oparciu o realizację programu profilaktyki w podstawowej opiece zdrowotnej. *Probl Hig Epidemiol* 2011, 92(3): 397-402.
- POLKARD 2012** Kozela M, Szafraniec K, Broda G, Cichocka I, Drygas W, Gašior Z, Grodzicki T, Janion M, Szpak A, Wizner B, Wolfshaut-Wolak R, Zdrojewski T, Pajak A; POLKARD Study Group. Detection and treatment of hypercholesterolemia in primary health care. Results of the POLKARD program of the Ministry of Health of the Republic of Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(4):154-61.
- POLKARD-SPOK 2004** Pietrasik A, Starczewska M, Nita K, Szulczyk R, Filipiak KJ, Opolski G. Standard podstawowej opieki kardiologicznej w zakresie prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w warunkach ambulatoryjnych – doniesienie wstępne programu POLKARD-SPOK. *Choroby Serca i Naczyń* 2004, tom 1, nr 1, 1-9.
- POLKARD-SPOK 2006** Pietrasik A, Starczewska ME, Główczyńska R, Rdzanek A, Filipiak K, Jakubczyk M, Łatek M, Opolski G. Leczenie choroby wieńcowej - polska rzeczywistość w świetle wyników badania POLKARD-SPOK. *Przewodnik Lekarza* 2006;6: 52-58.
- POL-MONICA** Podolec P, Karch I, Pajak A, Kopec G, Broda G, Drygas W, Rynkiewicz A, Zdrojewski T, Cieśliński A. Przegląd polskich badań epidemiologicznych w kardiologii. *Kardiologia Pol* 2006; 64: 1031-1037.
- POL-MONICA BISa** Program Pol-MONICA BIS Kraków. Stan zdrowia ludności woj. tarnobrzeskiego w 2001 r. Część III. Podstawowe wyniki badania przekrojowego. Biblioteka Kardiologiczna nr 82. Instytut Kardiologii, Warszawa 2002.
- POL-MONICA BISb** Program Pol-MONICA BIS Warszawa. Stan zdrowia ludności Warszawy w 2001 r. Część I. Podstawowe wyniki badania przekrojowego. Biblioteka Kardiologiczna nr 79. Instytut Kardiologii, Warszawa 2002.

- Poloński 2007** Poloński L, Gašior M, Gierlotka M et al. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PLACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiologia Polska*. 2007; 65: 861-72.
- Poloński 2011** Poloński L, Gašior M, Gierlotka M et al. What has changed in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction in Poland in 2003-2009? Data from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). *Kardiologia Polska*. 2011; 69: 1109-18
- POLSCREEN** Ciešliński A, Pająk A, Podolec P, Rynkiewicz A. Ogólnopolski Program Prewencji Choroby Wieńcowej POL-SCREEN. Wydawnictwo Termedia
- PONS** Dane zamieszczone na stronie internetowej badania: http://www.projectpons.pl/pL_pages.html,14,1,pobierz [dostęp: 2014.09.25].
- PRECUK** Bogdański P, Musialik K, Pupek-Musialik D. Skuteczność terapii zaburzeń lipidowych u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w codziennej praktyce klinicznej w świetle wyników badania PRECUK. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013: T. 4, nr 1, s. 1-12.
- Pres 2010** Pres D, Gašior M, Lekston A, Gierlotka M, Hawranek M, Tajstra M, Buchta P, Słonka G, Poloński L. Relation-ship between low-density lipoprotein cholesterol level on admission and in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction, with or without diabetes, treated with percutaneous coronary intervention. *Kardiologia Polska* 2010; 68, 9: 1005-1012.
- Projekt 400 miast** Wierucki Ł, Zdrojewski T, Mogilnaya I, Zarzeczna-Baran M, Wizner B, Mędraś M, Popowski P, Jędrzejczyk T, Rutkowski M, Grodzicki T, Wyrzykowski Bogdan. Polski Projekt 400 Miast – wyniki badań pilotażowych. *Arterial Hypertension* 2004, vol. 8, no 5: 307-317.
- PTD 2019** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019 - Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna*, 2019, 5, 1.
- PTK 2016** Cybulska B, Gaciong Z, Hoffman P et al. Ciężka hipercholesterolemia – kiedy stosować inhibitory pro-proteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny 9 (inhibitory PCSK9)? Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska*, 2016; 74: 394-398.
- PTL/KLRwP/PTK 2016** Banach M, Jankowski P, Józwiak J, Cybulska B, Windak A, Guzik T, Mamcarz A, Broncel M, Tomasiak T, Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016, *Lekarz POZ*, 4/2016: 251-300
- RECENT** Banasiak W, Pociupany R, Wilkins A, Ponikowski P. Characteristics of patients with coronary artery disease managed on an outpatient basis in the population of Poland. Results of the multicentre RECENT trial. *Kardiologia Polska* 2007; 65: 2
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Rynkiewicz 2013** Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, Filipiak KJ, Guzik T, Idzior-Waluś B, Imiela J, Jankowski P, Kłosiewicz Latoszek L, Limon J, Myśliwiec M, Opolski G, Steciwko A, Stępińska J, Zdrojewski T. Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. *Kardiologia Polska* 2013; 71, 1: 107-111.
- SFSN i AISN 2016** Wożakowska-Kapłon B, Barylski M, Mamcarz A et al. Poprawa skuteczności osiągnięcia celu terapeutycznego w zakresie docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej i Asocjacje Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Folia Cardiologica* 2016; 11, 4: 310-317 https://journals.viamedica.pl/fovia_cardiologica/article/view/FC.2016.0045/37771 [dostęp: 27.01.2020]

- SMC 2019** Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/alirocumab-praluent-nonsubmission-smc2201/> [dostęp: 24.01.2020]
- STOK** Filipiak JK, Karpiński G, Grabowski M, Rdzanek A, Marchel M, Huczek Z, Postuła M, Głównczyńska R, Niewada M, Opolski G. Ocena częstości współwystępowania nadciśnienia tętniczego u 31 362 pacjentów z chorobą wieńcową wypisanych z polskich oddziałów kardiologicznych i internistycznych w 2002 roku – wyniki ankietyowego badania STOK. *Arterial Hypertension* 2005, vol. 9, no 2: 126-131.
- Szczeklik 2015** Interna Szczeklika 2015. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Węgrzyn 2014** Węgrzyn A. Ocena przydatności kryteriów klinicznych hipercholesterolemii rodzinnej w kwalifikacji chorych do diagnostyki molekularnej genów LDLR i APOB. Gdański Uniwersytet Medyczny 2014.
- WHO 2008a** [WHO. Mean total cholesterol trends. Global data. http://apps.who.int/gho/data/view.main.GLOBAL12469?lang=en](http://apps.who.int/gho/data/view.main.GLOBAL12469?lang=en) [dostęp 07.06.2019]
- WHO 2008b** [WHO. Rised cholesterol \(\$\geq 5,0\$ mmol/l\). Data by country. http://apps.who.int/gho/data/view.main.2570?lang=en](http://apps.who.int/gho/data/view.main.2570?lang=en) [dostęp 07.06.2019]
- WHO 2008c** <http://apps.who.int/gho/data/view.main.2467?lang=en> [dostęp 07.06.2019]
- WHO 2016** [WHO. Risk of premature death. http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/](http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/) [dostęp 07.06.2019]
- WHO 2018** WHO. Risk of premature death. Poland. http://www.who.int/nmh/countries/pol_en.pdf?ua=1 [dostęp 07.06.2019]
- WHO 2019** https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/ [dostęp 07.06.2019]
- WOBASZ II** Pająk 2016
- WOBASZa** Piwońska A, Piotrowski W, Broda G. Ten-year risk of fatal cardiovascular disease in the Polish population and medical care. Results of the WOBASZ study. *Kardiologia Polska* 2010; 68, 6: 672-677.
- WOBASZb** Pająk A, Wiercińska E, Polakowska M, Kozakiewicz K, Kaczmarczyk-Chałas K, Tykarski A, Gaździk D, Zdrojewski T. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20-74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005; 63: 6 (supl. 4).