

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

kwiecień 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Spis treści

Spis treści	3
Skróty i akronimy	4
1 Cel opracowania	5
2 Populacja	6
2.1 Definicja.....	6
2.2 Etiologia i patogenezą.....	7
2.3 Epidemiologia.....	8
2.4 Objawy.....	11
2.5 Obraz kliniczny i rokowanie.....	11
2.6 Rozpoznanie i diagnostyka.....	13
2.7 Leczenie.....	15
2.7.1 Sposoby postępowania w leczeniu hipercholesterolemii.....	15
2.7.2 Wytyczne kliniczne.....	17
3 Interwencja	30
3.1 Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) ¹	30
3.2 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.....	33
3.3 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych.....	47
4 Komparatory	50
5 Oceniane punkty końcowe	54
6 Problem decyzyjny w schemacie PICO	56
7 Aneks 1	57
8 Aneks 2	59
Spis tabel	67
Spis rycin	68
Piśmiennictwo	69

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
CVD	choroby sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FH	hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HDL	lipoproteiny dużej gęstości (ang. <i>high density lipoproteins</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>)
LDL	lipoproteiny niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoproteins</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
NHS	ang. <i>National Health Service</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCSK9	konwertaza białkowa subtylizyna/keksyna typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin 9</i>)
SCORE	ang. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TG	trójglicerydy
VLDL	lipoproteiny o bardzo małej gęstości (ang. <i>very low-density lipoproteins</i>)
WHO	ang. <i>World Health Organization</i>

1 Cel opracowania

Celem raportu oceny technologii medycznej jest weryfikacja skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz ekonomicznych następstw stosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Atozet[®]) w leczeniu hipercholesterolemii.

Kontekst kliniczny analizy określono według schematu PICO:

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

2 Populacja

Populacją docelową dla leczenia preparatem złożonym zawierającym ezetymib i atorwastatinę stanowią chorzy z hipercholesterolemią ze stężeniem cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) powyżej 130 mg/dl utrzymującą 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatinę jest wskazany do stosowania, jako leczenie wspomagające wraz z dietą u osób dorosłych z pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub niewystępującą rodzinnie) hipercholesterolemią bądź mieszaną hiperlipidemią, w przypadku których odpowiednie jest stosowanie produktów leczniczych złożonych:

- pacjenci z nieodpowiednią kontrolą choroby przyjmujący statyny w monoterapii;
- pacjenci leczeni już statynami i ezetymibem.

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatinę jest wskazany do stosowania jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u osób dorosłych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.¹

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w ChPL, co ma na celu zapewnienie dostępu do terapii chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia (chorzy z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym). Proponowane ograniczenie populacji może zapewnić lepszą kontrolę budżetu płatnika oraz zapewnienie dostępu do terapii najbardziej potrzebującym chorym.

2.1 Definicja

Dyslipidemia to stan, w którym stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu przekraczają wartości uznane za pożądane. W praktyce klinicznej spotyka się głównie następujące postaci dyslipidemii:

- hipercholesterolemię;
- dyslipidemię aterogenną (w tym hiperlipidemię mieszaną);
- hiperlipoproteinemię typu V wg Fredricksona.²

Hipercholesterolemia oznacza zwiększone stężenie cholesterolu LDL (cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, ang. *low density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) w osoczu.

Zgodnie z wytycznymi *European Society of Cardiology* dotyczącymi prewencji chorób sercowo-naczyniowych z 2012 roku³ za nieprawidłowe u ludzi zdrowych uznaje się

stężenia LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (ang. *total cholesterol*, TC) $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl). U pacjentów z grupy dużego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zaleca się docelowe stężenie LDL-C $< 2,5$ mmol/l (<ok. 100 mg/dl). U pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zaleca się docelowe stężenie LDL-C $< 1,8$ mmol/l (<ok. 70 mg/dl) lub jego zmniejszenie o $\geq 50\%$, jeżeli nie udaje się uzyskać tego celu terapii.

W wytycznych *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) z 2011 roku⁴ dotyczącymi postępowania w dyslipidemii nie sprecyzowano wartości LDL-C, która definiuje hipercholesterolemię. Wyróżniono 5 zakresów stężeń LDL-C, które w zależności od kategorii ryzyka (bardzo duże, duże, umiarkowane i małe) wyznaczają strategię postępowania, tj. tylko zmianę stylu życia albo dodatkowo leczenie farmakologiczne (patrz rozdz. 2.7.1).²

2.2 Etiologia i patogeneza

Wyróżnia się hipercholesterolemię:

- pierwotną: monogenową (rzadko) i wielogenową, będącą wynikiem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych (żywieniowych);
- wtórną, będącą objawem innych chorób²

Hipercholesterolemia pierwotna

Hipercholesterolemia rodzinna (ang. *familial hypercholesterolemia*, FH), najczęstsza choroba monogenowa, dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca.² Fenotyp FH wiąże się z mutacją jednego z trzech genów: genu receptora LDL (opisano w niej ok. 1600 różnych mutacji), genu apolipoproteiny B (Apo B) lub genu konwertazy proproteinowej subtilizyny/keksyny typ 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin kexin 9*).⁵ Podstawowym zaburzeniem w FH jest brak receptorów LDL lub nieprawidłowe ich funkcjonowanie.⁶ Homozygotyczna HF (ang. *homozygous familial hypercholesterolemia*, HoFH) wiąże się z bardzo dużym stężeniem TC i rozwojem miażdżycy już we wczesnym dzieciństwie. W postaci heterozygotycznej (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH), w której połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna, stężenie LDL-C wynosi zazwyczaj 5-10 mmol/l (200-400 mg/dl), a miażdżycy występuje później (choroba sercowo-naczyniowa pojawia się u mężczyzn w 4. lub 5. dekadzie życia, a u kobiet 10 lat później). W niektórych przypadkach heterozygotycznej FH obserwuje się także umiarkowane zwiększenie stężenia trójglicerydów (TG). Hipercholesterolemia rodzinna może być też następstwem defektu apolipoproteiny B100 - liganda dla receptora LDL w cząsteczce LDL - wywoływanego mutacją genu apoB dziedziczną autosomalnie recesywnie, która powoduje zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL do prawidłowego receptora LDL. Stężenia LDL-C są podobne do spotykanych w heterozygotycznych FH. U chorych dochodzi do przedwczesnego rozwoju miażdżycy. Na trzecim miejscu wśród wykrytych przyczyn FH jest mutacja genu konwertazy proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (PCSK 9).

która wiąże się ze zwiększoną degradacją receptorów LDL przez ten enzym w lizosomach hepatocytów. Jednak w ok. 40% przypadków FH przyczyną nie jest żadna z tych 3 mutacji.²

Hipercholesterolemia wielogenowa jest najczęstszą postacią hipercholesterolemii, uwarunkowaną licznymi polimorfizmami genowymi i jednocześnie nieprawidłową dietą (zawierającą dużo nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu). Stężenie LDL-C jest zwykle mniejsze niż spotykane w hipercholesterolemii jednogenowej. Wiąże się z większym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych niż średnia w populacji.

Duże stężenia cholesterolu na czczo, jak w homozygotycznej lub heterozygotycznej FH, mogą występować także wespole chylomiktonemii. Zależą one jednak w tym przypadku od obecności cholesterolu w chylomikronach (jeśli jest ich dużo), a nie we frakcji LDL.

Hipercholesterolemia wtórna

Główne przyczyny zwiększenia stężenia LDL-C w osoczu:

- niedoczynność tarczycy;
- zespół nerczycowy;
- choroby wątroby przebiegające z cholestazą;
- leki: progestageny, kortykosteroidy, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu zakażenia HIV, tiazydowe leki moczopędne, niektóre betablokery;
- zespół Cushinga;
- jadłowstręt psychiczny.²

Możliwość wystąpienia wtórnej hipercholesterolemii należy uwzględnić przed rozpoczęciem leczenia. Na przykład, łagodna niedoczynność tarczycy występuje dość często i wiąże się z podwyższeniem stężenia cholesterolu, które się obniży po normalizacji czynności tarczycy.⁷

2.3 Epidemiologia

Wysoki poziom cholesterolu jest powszechnym problemem na całym świecie. Zgodnie z szacowaniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) w 2008 r. ok. **39% osób powyżej 25 roku życia (37% kobiet i 40% mężczyzn)** miało podwyższony poziom cholesterolu (definiowany jako stężenie cholesterolu całkowitego we krwi $\geq 5,0$ mmol/l).⁸

Zaburzenia lipidowe są szeroko rozpowszechnione w populacji polskiej. W Polsce głównym źródłem informacji na temat rozpowszechnienia zaburzeń lipidowych są dane pochodzące z programów NATPOL PLUS, WOBASZ i WOBASZ SENIOR.⁹

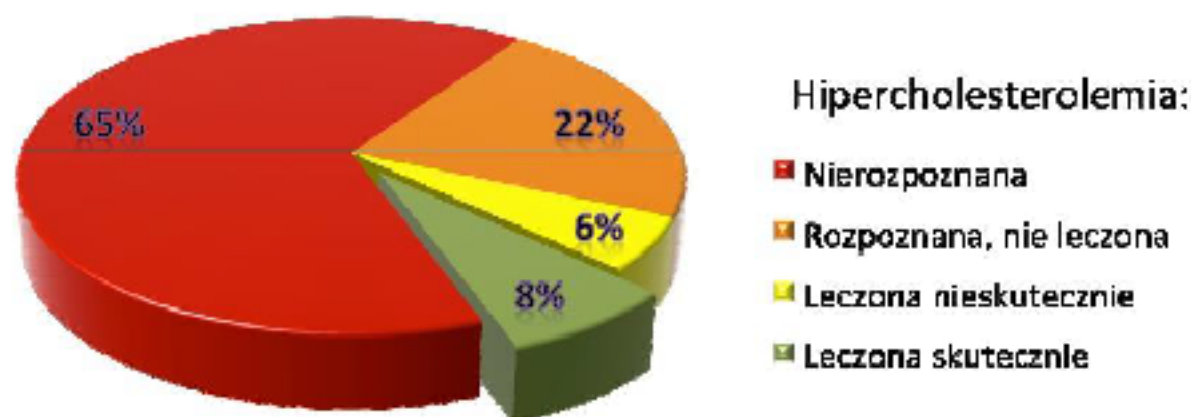
Zgodnie z wynikami badania NATPOL 2011 przeprowadzonego w grupie reprezentatywnej dla populacji ogólnopolskiej (2 413 osób) stężenie LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) występuje u 57,8% dorosłych Polaków (wiek 18-79 lat), w tym u 58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet² Wyniki badania wskazują, że częstość

występowania stężenia LDL-C ≥ 190 mg/dl lub stosowania leków hipolipemizujących w Polsce wynosi około **61%** (**61,1% w mężczyzn i 60,7% u kobiet**). Mimo że korzyści wynikające z obniżania stężenia cholesterolu są znane od dawna, to cele terapeutyczne zalecane przez towarzystwa naukowe nadal często nie są osiągnięte w praktyce klinicznej.

Wyniki badania NATPOL 2011 wskazują, że jedynie 8% Polaków z hipercholesterolemią osiąga zalecane stężenie cholesterolu.^{10,11}

Zgodnie z wynikami badania NATPOL 2011 w Polsce 65% stanowi hipercholesterolemia nierozpoznana, 22% rozpoznana, ale nieleczona, 6% leczona nieskutecznie, a 8% leczona skutecznie (patrz poniższy rysunek).¹²

Rycina 1. Kontrola hipercholesterolemii w Polsce na podstawie wyników badania NATPOL 2011.¹²



W badaniu NATPOL-PLUS (2002 rok, obejmującym ponad 3 000 osób w wieku 18-94 lat, odsetek osób z hipercholesterolemią wyniósł 60% wśród mężczyzn i 62% wśród kobiet).¹³

W Wiekośrodkowym Badaniu Stanu Zdrowia Ludności (WOBASZ), przeprowadzonym w latach 2003-2005 w populacji 6 392 mężczyzn i 7 153 kobiet, podwyższone stężenie cholesterolu (TC ≥ 5 mmol/l lub LDL-C ≥ 3 mmol/l) notowano u 67% mężczyzn i 64% kobiet w wieku 20-74 lat, natomiast ciężką hipercholesterolemię (TC ≥ 8 mmol/l lub LDL-C ≥ 6 mmol/l) odpowiednio u 2% i 3%.^{13,14,15} W badaniu wykazano, że częstość występowania hipercholesterolemii w różnych województwach Polski jest zróżnicowana (mężczyźni: od 54% w woj. dolnośląskim do 76% w woj. pomorskim; kobiety: od 48% w woj. dolnośląskim do 77% w woj. pomorskim).¹⁴

Zgodnie z wynikami badania WOBASZ 76% mężczyzn i 69% kobiet nie było poinformowanych o występowaniu hipercholesterolemii. Dalsze 14% mężczyzn i 18% kobiet było poinformowanych o podwyższonym stężeniu cholesterolu we krwi, jednak nie stosowało diety i nie przyjmowało leków w celem jego obniżenia. 7% mężczyzn i 11% kobiet z hipercholesterolemią stosowało leczenie dietą lub środkami farmakologicznymi.

jednak nie osiągnęło celu leczenia. Tylko u 3% mężczyzn i u 2% kobiet z hipercholesterolemią osiągnięto cel leczenia, stosując dietę lub środki farmakologiczne. Stwierdzono pewne różnice pomiędzy województwami, dotyczące częstości leczenia i jego skuteczności, jednak odsetek osób z hipercholesterolemią, u których osiągnięto cel leczenia, był niski we wszystkich województwach i wynosił najwyżej 6% u mężczyzn (województwo dolnośląskie) i 10% u kobiet (województwo świętokrzyskie). Wśród osób leczonych 38% u mężczyzn i 52% u kobiet było leczonych tylko dietą. Wśród pozostałych, którzy przyjmowali leki obniżające stężenie cholesterolu, 44% mężczyzn i 49% kobiet nie stosowało diety.¹⁴

W ramach Wieloośrodkowego Ogólnopolskiego Badania Stanu Zdrowia Ludności WOBASZ-SENIOR, przebadano w roku 2007 reprezentatywną próbę 1 013 mieszkańców całej Polski (511 mężczyzn i 502 kobiety) w wieku powyżej 74 lat. Częstość występowania hipercholesterolemii oszacowano na 42% u mężczyzn i 62% u kobiet.¹⁵

W poniższej tabeli przedstawiono częstości występowania zaburzeń lipidowych w Polsce na podstawie wyników badań NATPOL PLUS, WOBASZ i WOBASZ SENIOR.⁹

Tabela 1. Występowanie zaburzeń lipidowych w Polsce na podstawie wyników badań NATPOL PLUS, WOBASZ i WOBASZ SENIOR.⁹

	NATPOL PLUS		WOBASZ		WOBASZ SENIOR	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
Cholesterol całkowity ≥ 5 mmol/l	59,5%	62%	67%	64%	43%	62%
Cholesterol LDL ≥ 3 mmol/l	55%	55%	60%	55%	51%	42%
Cholesterol HDL < 1 mmol/l (M), $< 1,2$ mmol/l (K)	17%	16%	15%	17%	23%	39%
Trójglicerydy $\geq 1,7$ mmol/l	38%	23%	bd	bd	bd	bd

HDL - cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high density lipoprotein cholesterol*).

W ramach Narodowego Programu POLKARD przeprowadzono również dwa dodatkowe programy epidemiologiczne - Standard Podstawowej Opieki Kardiologicznej POLKARD - SPOK oraz POLKARD - Niewydolność Krążenia. W ramach tego pierwszego programu u bezobjawowych pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowych (SCORE ≥ 5 pkt; ang. *Systematic COronary Risk Evaluation*) zaburzenia lipidowe rozpoznano u 78% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych ambulatoryjnie z powodu niewydolności krążenia zaburzenia lipidowe zanotowano u 61% pacjentów.⁹

Hipercholesterolemia rodzinna występuje u ok. 0,2% osób w populacji ogólnej. Na świecie żyje ok. 10 mln ludzi obciążonych FH. Szacuje się, że w Polsce problem FH dotyczy od 80 tys. do 160 tys. chorych. Jest to jedna z najczęstszych monogenowych chorób, dziedziczona autosomalnie dominująco. Wyróżnia się dwie postacie choroby: postać

heterozygotyczną występującą w populacji z częstością 1:500-700 żywych urodzeń oraz homozygotyczna z częstością 1:1 000 000 urodzeń.^{2,17,18}

2.4 Objawy

Rodzinna hipercholesterolemia jest przyczyną przedwczesnej miażdżycy.² W obecności wysokich stężeń cholesterolu jest on wychwytywany przez komórki poza wątrobowe (w tym makrofagi w błonie wewnętrznej tętnic), za pośrednictwem tzw. receptora zmiatającego (*scavenger receptor*). Receptor ten nie poddaje się sprzężeniu zwrotnemu, co oznacza, że wiąże cząsteczki LDL w sposób staty i wprowadza je do komórek, niezależnie od tego, ile cholesterolu w nich się nagromadzi. Powoduje to przekształcanie makrofagów w komórki piankowate, co daje początek blaszkom miażdżycowym w tętnicach. Cholesterol magazynuje się również w innych obszarach, szczególnie w skórze, dając zmiany w postaci ksantomatoz (żółtaków) płaskich, grudkowatych i ścięgnistych oraz ksantelazm (żółtaki powiek). Ksantomatozy występują najczęściej w obrębie ścięgien (np. ścięgno Achillesa), kolan, łokci, pośladków i dłoni.⁵ Objawy te nie występują często, mogą być nieobecne wszystkie z tych objawów lub niektóre z nich.¹⁹

W postaci homozygotycznej FH ciężka miażdżycą dotyczy tętnic wieńcowych szyjnych, kończyn dolnych i jamy brzusznej. Ciężkie zdarzenia wieńcowe, tj. nagłe zgonu sercowe lub zawały serca, mogą występować już u 1-2-letnich dzieci. Ponadto w wyniku nagromadzenia cholesterolu w innych tkankach występują ksantomatozy, ksantelazmy bądź rąbek starczy rogówki. Cholesterol może gromadzić się na zastawkach serca, powodując ciężkie wady. W wywiadzie rodzinnym tych dzieci zwykle stwierdza się wczesne występowanie chorób sercowo-naczyniowych lub ciężkiej hipercholesterolemii u rodziców bądź bliskich krewnych.⁵

U osób z postacią heterozygotyczną FH poważne objawy choroby tętnic wieńcowych ujawniają się w wieku dorosłym, czyli u mężczyzn w 4. dekadzie życia, a u kobiet 10-15 lat później. Podobnie jak w postaci homozygotycznej, wywiad rodzinny w kierunku hipercholesterolemii i przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca jest pozytywny.⁵

2.5 Obraz kliniczny i rokowanie

Hipercholesterolemia jest jednym z najważniejszych, modyfikowalnych czynników ryzyka zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe na podłożu miażdżycy.^{17,20,21} Wyniki badań epidemiologicznych, jak również badań oceniających zmiany angiograficzne lub objawy kliniczne potwierdziły znaczenie cholesterolu frakcji LDL w patogenezie miażdżycy.²²

Choroba wieńcowa jest najczęstszym schorzeniem układu krążenia ludzi żyjących w krajach wysoko uprzemysłowionych, a zawał serca i nagła śmierć sercowa pozostają najczęstszymi przyczynami zgonów.¹⁷ W Europie u osób poniżej 75. roku życia choroby sercowo-naczyniowe odpowiadają za 42% zgonów wśród mężczyzn i 38% u kobiet.

Ryzyko sercowo-naczyniowe definiowane jest jako prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej u danej osoby w jednostce czasu. Na ryzyko sercowo-naczyniowe składają się czynniki niemodyfikowalne (wiek, płeć męska) oraz takie, które podlegają interwencjom zarówno farmakologicznym, jak i nefarmakologicznym. Wśród nich wyróżnia się czynniki związane ze stylem życia: nawyki żywieniowe, nikotynizm, brak aktywności fizycznej oraz nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2, dyslipidemie.²⁵ Zaburzenia lipidowe stanowią główny, modyfikowalny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, dystansując pod względem częstości występowania w Polsce między innymi nadciśnienie tętnicze czy palenie tytoniu.²⁵

Objawy choroby wieńcowej pojawiają się u ponad połowy mężczyzn z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną przed 50. rż i 30% kobiet przed 60. rż. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z FH między 20 i 39. rż jest 100-krotnie większa niż w populacji ogólnej. Dzięki wczesnej identyfikacji osób z HeFH i efektywnej farmakoterapii można zmniejszyć częstość incydentów sercowo-naczyniowych i zredukować przedwczesną śmiertelność.^{19,24}

Tablice ryzyka, takie jak SCORE (ang. *Systematic COronary Risk Evaluation*), powstały z myślą o ułatwieniu oszacowania ryzyka u pozornie zdrowych osób, bez objawów klinicznych lub przedklinicznych choroby. Pacjenci, u których wystąpiło już zdarzenie kliniczne, takie jak ostry zespół wieńcowy lub udar mózgu, są obciążeni dużym ryzykiem kolejnych zdarzeń i automatycznie kwalifikują się do intensywnej oceny czynników ryzyka i dalszego postępowania. A zatem można zdefiniować następujące zasady oceny ryzyka:

Osoby:

- z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (ang. *cardiovascular disease, CVD*);
- z cukrzycą typu 2 lub cukrzycą typu 1 z mikroalbuminurią;
- z bardzo dużym poziomem pojedynczych czynników ryzyka;
- z przewlekłą chorobą nerek;

cechują się bardzo dużym lub dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym i wymagają aktywnego postępowania do tyżącego wszystkich czynników ryzyka.

W przypadku pozostałych osób zaleca się zastosowanie systemu oceny ryzyka, takiego jak SCORE, w celu określenia całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular, CV*), ponieważ u wielu osób może występować kilka czynników ryzyka, które razem mogą wywołać niespodziewanie duży poziom całkowitego ryzyka CV.⁷

System SCORE opiera się na danych pochodzących z dużej kohorty, reprezentatywnej dla Europy, i oszacowuje 10-letnie ryzyko wystąpienia pierwszego śmiertelnego zdarzenia miażdżycowego: zawału serca, udaru mózgu lub innej choroby zamykającej tętnice, w tym nagłego zgonu sercowego. Oceny ryzyka zostały przedstawione w postaci tablic dla regionów Europy o dużym i małym ryzyku (patrz Aneks 1).

Kategoria ryzyka sercowo-naczyniowego

Wyróżnia się 4 kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego: bardzo duże, duże, umiarkowane i małe.

Bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe cechuje osoby:

- z udokumentowaną (koronarografia, echokardiografia obciążeniowa, tomografia komputerowa wielorzędowa, scyntygrafia) chorobą sercowo-naczyniową, przebyłym zawałem serca, ostrym zespołem wieńcowym, po rewaskularyzacji tętnic wieńcowych (angioplastyka wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe), po udarze niedokrwinnym mózgu;
- z cukrzycą typu 2, cukrzycą typu 1 z powikłaniami narządowymi (mikroalbuminuria);
- z przewlekłą chorobą nerek z przesączaniem kłębuszkowym (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²;
- z wyliczonym na podstawie skali SCORE ryzykiem wynoszącym $\geq 10\%$.

Duże ryzyko sercowo-naczyniowe cechuje osoby:

- u których stwierdza się występowanie jednego silnego czynnika ryzyka (rodzinna hipercholesterolemia, ciężkie nadciśnienie tętnicze);
- z wyliczonym ryzykiem wynoszącym ≥ 5 i $< 10\%$.

Umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe stwierdza się u osób, u których wyliczone na podstawie tabeli SCORE ryzyko zgonu w perspektywie 10-letniej wynosi ≥ 1 i $< 5\%$.

O **małym ryzyku sercowo-naczyniowym** mówimy wówczas, gdy wyliczone wg SCORE ryzyko nie przekracza 1%.^{7,14,25}

Strategie interwencyjne zależne od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia LDL-C przedstawiono w rozdz. 2.7.1

2.6 Rozpoznanie i diagnostyka

Badania pomocnicze

Lipidogram osocza ujawnia zwiększone stężenia TC i LDL-C (stopień hipercholesterolemii zależy od jej postaci), z prawidłowym lub nieco zwiększonym stężeniem trójglicerydów.²

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie kliniczne przeważnie ustala się na podstawie lipidogramu oraz danych z wywiadu: ciężkiej hipercholesterolemii u krewnych pierwszego stopnia oraz przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej u chorego i u jego krewnych pierwszego stopnia.

Dokładne określenie mutacji wymaga wykonania badań genetycznych, ale nie wpływa na postępowanie z chorym.²

Pomocne w warunkach gabinetu lekarskiego są zaadaptowane do warunków polskich kryteria *The Dutch Lipid Clinic Network-WHO* i *Simon Broome Register* (patrz poniższa tabela), które pozwalają na kliniczne rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej jako: pewne, prawdopodobne lub możliwe.¹⁹

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej – skala punktowa (adaptacja skali *The Dutch Lipid Clinic Network-WHO* i *Simon Broome Register*).^{2,19}

Kategoria	Kryteria	Liczba punktów
wywiad rodzinny	krewny pierwszego stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową i/lub z LDL-C > 95. centyla	1
	krewny pierwszego stopnia z żółtakami ścięgien i/lub < 18 r. z LDL-C > 95. centyla	2
osobniczy wywiad chorobowy	przedwczesna choroba wieńcowa (przed 55 r. z. u mężczyzn i 60 r. z. u kobiet)	2
	przedwczesna choroba tętnic mózgowych lub obwodowych	1
badanie przedmiotowe	żółtaki ścięgien	6
	rąbek starczy rogówki przed 45 r. z.	4
badania laboratoryjne: LDL-C	> 8,5 mmol/l (ok. 330 mg/dl)	8
	6,5-8,4 mmol/l (250-329 mg/dl)	5
	5,0-6,4 mmol/l (193-249 mg/dl)	3
	4,0-4,9 mmol/l (155-189 mg/dl)	1
badanie genetyczne	mutacja genu receptora LDL	8
interpretacja: >8 pkt. – HeFH pewna, 6-8 pkt. – HeFH prawdopodobna, 3-5 pkt. – HeFH możliwa, <3 pkt. – bez rozpoznania		

Kryteria kliniczne hipercholesterolemii rodzinnej obejmują duże stężenie cholesterolu LDL w osoczu, obecność rąbka rogówkowego i żółtaków ścięgien, przedwczesną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku hipercholesterolemii i przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej. Obecność żółtaków ścięgien prostowników dłoni i ścięgna Achillesa jest patognomoniczna dla rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej. Za dolną granicę wieku dla przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej uważa się 55 r. z. u mężczyzn i 60 r. z. u kobiet.¹⁹

Rozpoznanie różnicowe

Na podstawie obrazu klinicznego i lipidogramu odróżnia się FH od:

- rodzinnej hiperlipidemii mieszanej - mniejsze stężenie cholesterolu i większe stężenie trójglicerydów;
- hipercholesterolemii wielogenowej - mniejsze stężenie TC, niewystępowanie dużego stężenia TC w rodzinie, nieobecność zóttaków ścięgien.

Genetycznie uwarunkowane postaci hipercholesterolemii z powstawaniem zóttaków ścięgien i szybko rozwijającą się miażdżycą wymagają różnicowania z 2 rzadkimi zaburzeniami:

- sitosterolemią - chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, związaną z nadmiernym wchłanianiem cholesterolu i steroli roślinnych z przewodu pokarmowego, charakteryzującą się zwiększonym stężeniem steroli roślinnych we krwi i prawidłowym stężeniem cholesterolu. Oba związki najczęściej oznaczane są łącznie;
- ksantomatozą mózgowo-ścięgienistą - zahamowaniem syntezy kwasów żółciowych, z zaburzeniami neurologicznymi (m.in. ataksją) i zwykle prawidłowym stężeniem cholesterolu w surowicy.²

2.7 Leczenie

2.7.1 Sposoby postępowania w leczeniu hipercholesterolemii

W wytycznych ESC/EAS z 2011 roku⁴ wyróżniono 5 zakresów stężeń LDL-C, które w zależności od kategorii ryzyka (bardzo duże, duże, umiarkowane i małe) wyznaczają strategię postępowania, tj. tylko zmianę stylu życia albo dodatkowo leczenie farmakologiczne. Zalecaną strategię postępowania w zależności od stężenia LDL-C i kategorii ryzyka przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Strategia postępowania w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia LDL-C w surowicy.^{2,4}

Ryzyko zgonu wg SCORE	Stężenie cholesterolu LDL				
	<70 mg/dl	od 70 do <100 mg/dl	od 100 do <155 mg/dl	od 155 do <190 mg/dl	>190 mg/dl
<1	bez interwencji		zmiana stylu życia		
od 1 do <5	zmiana stylu życia		zmiana stylu życia, rozważyć leczenie farmakologiczne w razie nieuzyskania kontroli		
od 5 do <10*	zmiana stylu życia, rozważyć leczenie farmakologiczne		zmiana stylu życia i niezwłoczne leczenie farmakologiczne		
≥10****	zmiana stylu życia i niezwłoczne leczenie farmakologiczne				

* lub ryzyko duże według kryteriów SCORE; ** lub ryzyko bardzo duże według kryteriów SCORE;

*** u chorych z zawałem serca niezależnie od stężenia cholesterolu LDL należy rozważyć zastosowanie statyny;

na podstawie wytycznych ESC/EAS 2011, zmodyfikowane.

Leczenia niefarmakologiczne

Leczenie niefarmakologiczne obejmuje zmianę diety, zwiększenie aktywności fizycznej, zmniejszenie masy ciała i abstynencję tytoniową.¹⁴

Leczenie farmakologiczne

Stężenia LDL-C w osoczu zmniejszają:

- statyny;
- żywice jonowymienne;
- ezetymib;
- fibraty;
- kwas nikotynowy;
- inhibitory PCSK 9

Leki te stosuje się w monoterapii, a w razie nieskuteczności - w skojarzeniu.^{2,7}

Statyny są inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), kluczowego enzymu w produkcji cholesterolu. Największy spadek stężenia LDL-C powoduje pierwsza dawka statyny, zwykle 20 mg/d. Podwojenie dawki nie podwaja efektu hipolipemizującego (dodatkowa redukcja LDL-C o ok. 6%) prawdopodobnie na skutek wzrostu stężenia PCSK9. Wpływ statyn na stężenia trójglicerydów i cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high density lipoprotein cholesterol*, HDL-C) jest umiarkowany.² Statyny należą do najlepiej przebadanych leków w prewencji chorób sercowo-naczyniowych. W badaniach klinicznych wykazano, że statyny znacznie zmniejszają chorobowość i śmiertelność z powodów chorób sercowo-naczyniowych zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Dowiedziono, że statyny opóźniają progresję lub mogą nawet sprzyjać występowaniu regresji miażdżycy tętnic wieńcowych.⁷

Żywice jonowymienne (leki wiążące kwasy żółciowe) wiążą w jelicie kwasy żółciowe i w ten sposób zmniejszają ich transport zwrotny do wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia zawartości cholesterolu w hepatocytach z następczym zwiększeniem ekspresji receptora LDL na ich powierzchni, wzmożonym usuwaniem LDL z krwi i zmniejszeniem stężenia LDL-C. Żywice jonowymienne stosuje się w leczeniu hipercholesterolemii u osób, u których statyny są przeciwwskazane (np. u kobiet w ciąży), źle tolerowane lub niewystarczająco skuteczne (dodanie żywicy do statyny powoduje addytywne zmniejszenie stężenia LDL-C).^{2,25}

Ezetymib zmniejsza stężenie cholesterolu w surowicy, wybiórczo hamując w jelicie wchłanianie cholesterolu pochodzenia pokarmowego i zawartego w żółci. Prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu napływającego do wątroby, która do syntezy kwasów żółciowych wykorzystuje cholesterol z krwi. Ezetymib stosuje się głównie w leczeniu skojarzonym ze statyną u osób ze znaczną hipercholesterolemią, w celu osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C.²

Wyniki opublikowanego w 2015 r. badania IMPROVE-IT dowiodły również, że dodanie ezetimibu do terapii statyną skutkuje dodatkowym obniżeniem poziomu cholesterolu LDL, co przekłada się na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.²⁷

Wyniki badania IMPROVE-IT dowiodły, że chorzy przyjmujący leki o obu mechanizmach działania (obniżanie syntezy cholesterolu w wątrobie jak i zmniejszanie wchłaniania cholesterolu w jelitach) mieli znacznie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zgon, zawał serca, udar mózgu czy hospitalizacje z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Pacjenci byli też rzadziej poddawani zabiegom udroźniania naczyń wieńcowych w porównaniu z chorymi przyjmującymi tylko jeden lek.^{27,28}

Fibraty są agonistami receptora aktywowanego proliferatorem peroksydomów typu (PPAR- α), które działają poprzez czynniki transkrypcyjne regulujące różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein. Poprzez interakcję z PPAR-, fibraty rekrutują różne kofaktory i regulują ekspresję genów. W konsekwencji zmniejszają stężenie trójglicerydów na czczo i po posiłkach oraz liczbę cząsteczek remnantów lipoprotein bogatych w triglicerydy; umiarkowanie zwiększają stężenie HDL-C.²⁵

Kwas nikotynowy ma wszechstronne działania modulujące lipidy, podwyższa stężenia HDL-C w stopniu zależnym od dawki o ~25%, zmniejsza LDL-C o 15-18% i trójglicerydów o 20-40% w dawce 2 g/d. Kwas nikotynowy wywiera unikalny wpływ, obniżając przy tej dawce stężenie Lp(a) do 30%. Dlatego stosuje się go głównie u osób z małym stężeniem HDL-C, co typowo występuje w hiperlipidemii mieszanej, hipertriglicydemii lub wrodzinnej hiperlipidemii mieszanej, ale może być także podawany osobom z insulinopornością (cukrzyca typu 2 i zespół metaboliczny). Kwas nikotynowy może być stosowany w skojarzeniu ze statynami.⁷

Inhibitory PCSK9 (ewolokumab, alirokumab, bococizumab) silnie redukują stężenie LDL-C (ok. 60% w monoterapii oraz po dodaniu do statyny). Wskazaniem do ich stosowania jest przede wszystkim ciężka hipercholesterolemia (głównie rodzinna) i nietolerancja statyn.²

Lomitapid jest nowym lekiem dopuszczonym obecnie w Unii Europejskiej do leczenia homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Jest to inhibitor mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (MTP) w hepatocycie. To działanie hamuje wiązanie trójglicerydów z apoB, w wyniku czego zmniejsza się synteza lipoprotein bardzo niskiej gęstości (ang. *very low density lipoproteins*, VLDL) i tworzenie się z nich LDL.²

2.7.2 Wytyczne kliniczne

Zidentyfikowano 25 wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia hipercholesterolemii

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne:

- Wytyczne Polskiego Forum Profilaktyki Układu Krążenia (PFP) z 2012 roku;

- Zalecenia zawarte w Deklaracji Sopotkiej z 2011 roku;
- Wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Polskiej Grupy Roboczej (PTK/PGR) z 2012 roku;
- Polskie Zalecenia Forum Ekspertów Lipidowych z 2013 roku;
- Wytyczne *International Atherosclerosis Society* z 2014 roku;
- Wytyczne *The International FH Foundation* z 2014 roku;
- Wytyczne *European Atherosclerosis Society* (EAS) z 2013 roku;
- Wytyczne *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) z 2011 roku;
- Wytyczne *European Society of Cardiology and Other Societies* (ESC) z 2012 roku;
- Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z 2014/2015 roku;
- Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z 2008/2011 roku;
- Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) z 2007 roku;
- Wytyczne *Basque Health System-Osakidatz* (BHSO) z 2008 roku;
- Wytyczne *Finnish Medical Society Duodecim* (FMSD) z 2014 roku;
- Wytyczne *American College of Cardiology/American Heart Association*, (ACC/AHA) z 2013 roku;
- Wytyczne *National Lipid Association* (NLA) z 2014 roku;
- Wytyczne *Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) z 2013 roku;
- Wytyczne *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) z 2012 roku;
- Wytyczne *Canadian Working Group* (CWG) z 2011/2013 roku;
- Wytyczne *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) z 2014 roku;
- Wytyczne *Canadian Diabetes Association* (CDA) z 2013 roku;
- Wytyczne *Cardiac Society of Australia and New Zealand* (CSANZ) z 2013 roku;
- Wytyczne *Royal Australian College of General Practitioners* (RACGP) z 2012 roku;
- Wytyczne *National Vascular Disease Prevention Alliance* (NVDPA) z 2012 roku;
- Wytyczne *New Zealand Guidelines Group* (NZGG) z 2012 roku.

W wytycznych klinicznych lekami pierwszego wyboru, po nieskuteczności leczenia niefarmakologicznego (zmiany diety, zwiększenia aktywności fizycznej, zmniejszenia masy ciała i abstynencji tytoniowej) u pacjentów z hipercholesterolemią powinny być statyny.

W większości wytycznych (w tym polskich wytycznych Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia z 2012 roku i Forum Ekspertów Lipidowych z 2013 roku) w przypadku niepowodzenia leczenia statynami jako terapię alternatywną zaleca się przede wszystkim stosowanie ezetymibu oraz leków wiążących kwasy żółciowe (żywice anionowymienne) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym ze statynami. Leczenie skojarzone w przypadku niepowodzenia leczenia statynami może także obejmować dodanie do statyny fibratu lub kwasu nikotynowego.

Kwas nikotynowy i fibraty są zalecane głównie w leczeniu dyslipidemii aterosennej, gdyż ich głównym działaniem jest zmniejszanie stężenia trójglicerydów. Fibraty nie są jednak zalecane w istotnych wytycznych dotyczących leczenia hipercholesterolemii (Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia z 2012 roku i wytycznych *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* z 2011 roku), hipercholesterolemii rodzinnej (Forum Ekspertów Lipidowych z 2013 roku), a także profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych (NICE z 2015 roku).

Szczegółowe wytyczne dotyczące leczenia hipercholesterolemii (w tym w szczególności terapii po niepowodzeniu leczenia statynami) w Polsce i na świecie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Zestawienie wytycznych dotyczących postępowania w hipercholesterolemii

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Wytyczne Polskiego Forum Profilaktyki Układu Krążenia (PFP) z 2012 roku ¹⁴	<p>Głównym celem leczenia dyslipidemii jest zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL.</p> <p>Cel terapeutyczny dla LDL-C zależy od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego, w której znajduje się pacjent: ryzyko bardzo duże <1,8 mmol/l (<70 mg/dl), ryzyko duże <2,5 mmol/l (<100 mg/dl), ryzyko umiarkowane i małe <3,0 mmol/l (115 mg/dl).</p> <p>Leczenie hipercholesterolemii obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie nefarmakologiczne: zmianę diety, zwiększenie aktywności fizycznej, zmniejszenie masy ciała i abstynencję tytoniową, należy zalecić u każdego pacjenta z dyslipidemią; • Leczenie farmakologiczne – monoterapia: lekami pierwszego wyboru powinny być statyny. W leczeniu stosowane są także: żywice anionowymienne (rezynny), selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib). Zarówno żywice anionowymienne, jak i ezetyimib słabiej zmniejszają stężenie LDL-C niż statyny. Leki te rzadko stosowane są w monoterapii (jeśli występuje nietolerancja statyn), natomiast mogą wspomóc statynę w osiągnięciu celu dla LDL-C. U chorych z ciężką hipercholesterolemią (rodzinną) może być konieczne stosowanie pozainstrojowego usuwania LDL (LDL afereza). • Leczenie farmakologiczne – leczenie skojarzone: w ciężkiej hipercholesterolemii, jeśli leczenie statyną nie powoduje osiągnięcia docelowego stężenia LDL C, należy rozważyć dodanie ezetyimibu (możliwe dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL C o 18-20%) lub żywicy anionowymiennej.
	Zalecenia zawarte w Deklaracji Sopotkiej z 2011 roku ²⁵	<p>W zakresie terapii hipercholesterolemii podstawowe znaczenie mają statyny. W Polsce podstawowym problemem terapii statynowej jest stosowanie zbyt małych dawek leków z tej grupy. Zbyt rzadko sięga się po najsilniejsze statyny, a ponadto nie jest dostatecznie rozpowszechnione przekonanie o konieczności długotrwałej terapii tymi lekami. W świetle obecnej wiedzy u niemal wszystkich pacjentów leczenie statyną powinno być bezterminowe i wymaga regularnego monitorowania lipidogramu oraz czynności wątroby, zwykle co 6 miesięcy i/lub po każdej zmianie dawki. Statyny to grupa leków hipolipemizujących o najszerzej i najpóźniej udokumentowanym efekcie przedłużania życia w prewencji wtórnej, zmniejszania śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz redukcji liczby zawałów serca, udarów mózgu i potrzeby rewaskularyzacji wieńcowej.</p> <p>Alternatywną metodą osiągania celów terapeutycznych w zakresie docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL, poza stosowaniem silniejszych pod względem hipolipemizującym statyn, w większych niż praktykowane obecnie dawkach, może być dołączenie do statyny selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu – ezetyimibu. Lek ten można łączyć z każdą ze statyn.</p> <p>Zbyt małe dawki statyn, wybór statyn o słabym działaniu hipolipemizującym, zbyt krótki okres ich podawania łącznie z nieuzasadnionym zaprzestaniem terapii, a także rzadkie stosowanie w Polsce terapii skojarzonej (statyny z ezetyimibem)</p>

Świat		<p>skutkuje obserwowaną od wielu lat małą skutecznością osiągania celów terapeutycznych w zakresie redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL.</p> <p>A zakresie terapii dyslipidemii aterogennej mogą mieć zastosowanie fibraty i preferowany obecnie lek z tej grupy – fenofibrat. W ostatnich latach można zaobserwować poszerzanie się wskazań do terapii skojarzonej statyną (simwastatyna, atorwastatyna, rosuwastatyna) i fibratem.</p> <p>Widoczne jest stałe poszerzanie się możliwości zarówno różnych modeli terapii skojarzonej w zaburzeniach lipidowych, jak i oferty komercyjnej w zakresie wygodnych, skutecznych leków złożonych (złożone preparaty simwastatyny z ezetimibem, złożone preparaty statyn z kwasem nikotynowym lub fenofibratem).</p>
	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Polskiej Grupy Roboczej (PTK/PCR) z 2012 roku ²⁵	<p>U pacjentów z hipercholesterolemią największe znaczenie ma ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych, tłuszczów typu trans oraz stosowanie żywności funkcjonalnej wzbogaconej w fitosterole. Największe znaczenie u pacjentów z podwyższonym stężeniem TG mają: zmniejszenie nadmiernej masy ciała, ograniczenie spożycia alkoholu i węglowodanów. Ograniczenie spożycia tłuszczów typu trans i zwiększenie regularnej aktywności fizycznej należą do najważniejszych elementów postępowania nefarmakologicznego u pacjentów z niskim stężeniem HDL-C.</p> <p>Podstawowym lekiem służącym do redukcji stężenia LDL-C jest statyna. Należy wybrać taki preparat i taką dawkę, aby osiągnąć wyznaczony cel terapii.</p> <p>Ezetimib należy zastosować przy nietolerancji statyn lub w skojarzeniu ze statyną dla osiągnięcia celu terapii.</p> <p>Zmniejszenie ryzyka rezydualnego w leczeniu dyslipidemii mieszanej można osiągnąć, stosując leczenie skojarzone statyną i fibratem (preferowany fenofibrat) lub kwasem nikotynowym.</p>
	Polskie Zalecenia Forum Ekspertów Lipidowych z 2013 roku ¹⁸	<p><u>Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Najważniejszym celem terapii u chorych z FH jest zmniejszenie częstości przedwczesnych zgonów sercowo-naczyniowych, a także częstości zawałów serca i konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń. • Konieczna jest zmiana stylu życia zmierzająca do eliminacji dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Lekami z wyboru w FH są statyny w maksymalnie tolerowanej dawce. • W przypadku nieuzyskania docelowych stężeń cholesterolu LDL podczas monoterapii powinno się dążyć do osiągnięcia maksymalnej redukcji stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia skojarzonego w tolerowanych dawkach: statyna z inhibitorem wchłaniania cholesterolu (ezetimib) lub lekiem wiążącym kwasy żółciowe (żywica anionowymienna) bądź kwasem nikotynowym. Nowoczesna żywica anionowymienna – koleselewar i kwas nikotynowy są jeszcze w Polsce nie dostępne.
	Wytyczne International Atherosclerosis Society z 2014 roku ²⁹	<p>Leczenie nefarmakologiczne obejmuje zmianę diety, ćwiczenia fizyczne i zakaz palenia tytoniu.</p> <p>Statyny stanowią terapię pierwszego rzutu leczenia farmakologicznego w prewencji pierwotnej. Wybór statyny powinien zależeć od dostępności i kosztów terapii.</p>

	<p>W przypadku nietolerancji statyn zaleca się: zmianę statyny, redukcję dawki statyny, stosowanie statyny co drugi dzień, stosowanie innych leków (ezetymib, lek wiążący kwasy żółciowe, niacyna) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.</p> <p>Terapia skojarzona statyną i innym lekiem obniżającym stężenie cholesterolu (ezetymib i/lub lek wiążący kwasy żółciowe) stanowi uzasadnioną opcję terapeutyczną u chorych z ciężką hipercholesterolemią.</p> <p>Prewencja wtórna powinna obejmować wszystkich pacjentów z historią chorób układu sercowo-naczyniowego powiązanych z miażdżycą (chorobą wieńcową, udarem, chorobą tętnic obwodowych, chorobą tętnicy szyjnej i innymi formami miażdżycy naczyń).</p> <p>Lekiem pierwszego rzutu w prewencji wtórnej są statyny. Jeżeli nie zostanie osiągnięty docelowy poziom LDL-C, należy rozważyć dodanie do terapii żywic wiążących kwasy żółciowe lub ezetymibu.</p> <p>Jeśli poziom nie-HDL-C lub triglicerydów jest wysoki (ponimo obniżenia stężenia LDL-C), można rozważyć zastosowanie niacyny, fibratów lub wysokich dawek kwasów tłuszczowych PUFA z rodziny n-3. Jakakolwiek terapia skojarzona ze statyną powinna być stosowana ze świadomością, że skuteczna redukcja ryzyka takiego rodzaju leczenia nie została udokumentowana w randomizowanych badaniach klinicznych.</p>
Wytocznę The International FH Foundation z 2014 roku ²⁰	<p><u>Hipercholesterolemia rodzima u dorosłych:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Wszyscy dorośli pacjenci z FH powinni otrzymać poradę dotyczącą zmian stylu życia oraz poradę dotyczącą zmian pozacholesterolowych czynników ryzyka, zgodnie z rekomendacjami ekspertów. [2A]• Celem terapii powinna być co najmniej 50-procentowa redukcja LDL-C, a następnie LDL-C <2,5 mmol/l (przy nieobecności choroby wieńcowej lub innych czynników ryzyka) lub LDL-C <1,8 mmol/l (występowanie choroby wieńcowej lub innych czynników ryzyka). [2C]• Osiągnięcie tego celu wymaga odpowiedniej niskotłuszczowej diety oraz zastosowania statyn w monoterapii lub w połączeniu z ezetymibem. [1A]• Bardziej intensywne strategie obniżania poziomu LDL-C mogą zakładać stosowanie kombinacji leków, tj. niacyna, leki wiążące kwasy żółciowe, probukol i fibraty. [1B]• Statyny i inne wchłaniane ogólnoustrojowo leki regulujące stężenie lipidów nie powinny być przyjmowane 3 miesiące przed planowaną ciążą, podczas ciąży i karmienia piersią. [2A]• Lomitapid i Mipomersen powinny zostać uznane za leki wspomagające dietę i terapię lekami obniżającymi stężenie cholesterolu, szczególnie w przypadku braku aferazy lipoprotein. [1C] <p><u>Hipercholesterolemia rodzima u dzieci:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• W celu obniżenia LDL-C wymagane jest stosowanie odpowiedniej niskotłuszczowej diety oraz zastosowania statyn w monoterapii lub w połączeniu z ezetymibem albo z lekiem wiążącym kwasy żółciowe. [1A]• U wszystkich pacjentów powinna być wprowadzona dieta, a leczenie statynami powinno być rozważone między 8. a 10. r.ż., najlepiej przed osiągnięciem 18. r.ż. Cele terapeutyczne dotyczące obniżenia poziomu LDL-C powinny być tak restrykcyjne jak u dorosłych pacjentów. [2B]

<p>Europa</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Chłopcy i dziewczynki powinni rozpoczynać leczenie w podobnym wieku, poza chłopcami z historią chorób układu sercowo-naczyniowego w rodzinie, którzy powinni rozpoczynać leczenie wcześniej. [2B] • Terapia statynami powinna być rozważona u dzieci między 8. a 10. r.ż. ze stężeniem LDL-C > 4,0 mmol/l, mimo stosowania diety, a cel terapeutyczny powinien być ustawiony na poziom LDL-C < 4,0 mmol/l. [3C] • Po ukończeniu 10 r.ż. dzieci ze stwierdzonym FH, stosujące dietę ze stężeniem LDL-C > 3,5 mmol/l powinny rozpocząć terapię statynami mającą na celu obniżenie stężenia LDL-C do poziomu < 3,5 mmol/l jeżeli to konieczne stosować ezetymib lub leki wiążące kwas żółciowy. [3C] • Preferowanymi statynami w terapii inicjującej są te zarejestrowane w danym kraju dla danej grupy wiekowej; inne statyny mogą zostać przepisane zgodnie z zaleceniami klinicznymi, wyższe dawki silnych statyn są wymagane w HoFH. [1C] • Choć statyny mogą być bezpiecznie używane u dzieci, waga, wzrost, rozwój fizyczny i płciowy, a także samopoczucie powinny być monitorowane w tej grupie wiekowej. [1A] • U dzieci z HoFH stosowanie Lomitapidu i Mipomersenu (choć nie są one przebadane wśród dzieci) powinno być rozważone jako leczenie wspomagające do diety i leków obniżających stężenie cholesterolu. Szczególnie w przypadku braku dostępu do aferazy lipoprotein lub braku zgody pacjenta/rodziny na ten zabieg. [3C]
	<p>Wytyczne <i>European Atherosclerosis Society</i> (EAS) z 2013 roku²¹</p>	<p><u>Hipercholesterolemia rodzinna:</u> Leki obniżające stężenie cholesterolu powinny być stosowane u dorosłych natychmiast po wykryciu FH, a u dzieci od 8-10 roku życia. Priorytet w farmakoterapii powinien przynosić się następująco:</p> <p>u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • statyny (o udowodnionym bezpieczeństwie u dzieci), • ezetymib, • żywice wiążące kwas żółciowy, • aferaza lipoprotein w HoFH; <p>u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • maksymalna dawka silnej statyny, • ezetymib, • żywice wiążące kwas żółciowy, • aferaza lipoprotein w HoFH i opornych na leczenie pacjentów z HeFH i z chorobą wieńcową. <p>Statyny są lekami pierwszego wyboru. W przypadku nieosiągnięcia wyznaczonego poziomu LDL-C zaleca się dodanie do terapii statyną inhibitora wchłaniania cholesterolu, ezetymibu. U chorych z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (ChSN) lub cukrzycą typu 2 i poziomem LDL-C > 1,8 mmol/l (> 70 mg/dl) zaleca się trzeci lek żywicę wiążącą kwasy żółciowe.</p>

	<p>U niektórych pacjentów dołączenie niacyny (do 3 g/dzień) do statyny, ezetymibu lub bieżącej wiążącej kwas żółciowy może dodatkowo obniżyć stężenie LDL-C. U pacjentów z dodatkowo podwyższonym stężeniem triglicerydów do statyny można dołączyć fibraty (w szczególności fenofibrat).</p> <p>W ekstremalnych przypadkach (bardzo wysokie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego i wysokie stężenie LDL-C mimo farmakoterapii lub nietolerancja statyn), powinno się rozważyć leczenie wspomagające z użyciem aferazy lipoprotein.</p>
<p>Wytyczne <i>European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)</i> z 2011 roku^{4,7}</p>	<p>Hipercholesterolemia ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy przepisać statynę w dawce do największej zalecanej lub największą tolerowaną dawkę, aby osiągnąć docelowe stężenie lipidów [I/A]. W przypadku nietolerancji statyn powinno się rozważyć zastosowanie leku wiążącego kwasy żółciowe lub kwasu nikotynowego [IIa/B]. W przypadku nietolerancji statyn można także rozważyć zastosowanie inhibitora wchłaniania cholesterolu w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem wiążącym kwasy żółciowe bądź kwasem nikotynowym [IIIb/C]. Jeśli nie osiągnięto stężenia docelowego, można rozważyć skojarzenie statyny z inhibitorem wchłaniania cholesterolu lub lekiem wiążącym kwasy żółciowe bądź kwasem nikotynowym [I/b/C]. <p>Hipercholesterolemia rodzinna:</p> <ul style="list-style-type: none"> W heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej zaleca się stosowanie dużej dawki statyny, a jeśli jest to konieczne, w skojarzeniu z inhibitorem wchłaniania cholesterolu i/lub lekami wiążącymi kwasy żółciowe [I/C]. W przypadku dzieci rodziców z hipercholesterolemią rodzinną zaleca się: ustalenie rozpoznania tak wcześnie, jak to możliwe, edukację dotyczącą stosowania właściwej diety, stosowanie farmakoterapii w późnym dzieciństwie lub w wieku dojrzewania [I/C]. Dzieci z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wymagają specjalnej opieki od 1. roku życia [I/C]. Leczenie ma na celu uzyskanie wartości docelowych LDL-C dla osób o dużym ryzyku (<2,5 mmol/l, <~100 mg/dl) lub w przypadku obecności chorób sercowo-naczyniowych u osób z bardzo dużym ryzykiem (<1,8 mmol/l, <~70 mg/dl). Jeśli nie można osiągnąć wartości docelowych, powinno się osiągnąć maksymalną redukcję LDL-C przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia skojarzonego w tolerowanych dawkach [IIa/C].
<p>Wytyczne <i>European Society of Cardiology and Other Societies (ESC)</i> z 2012 roku²</p>	<p>Statyny powinny być stosowane jako lek pierwszego wyboru u chorych z hipercholesterolemią lub hiperlipidemią. U chorych z zaburzeniami lipidowymi, zwłaszcza u osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, cukrzycą lub bezobjawowych pacjentów z grupy dużego ryzyka, nie zawsze udaje się osiągnąć cele terapii. Konieczne może być leczenie skojarzone. Połączenie statyny i leku wiążącego kwasy żółciowe oraz połączenie statyny i ezetymibu można wykonywać w celu większego zmniejszenia stężenia LDL-C, niż byłoby to możliwe za pomocą każdego z tych leków osobno.</p>

Wielka Brytania		<p>Fibraty, zwłaszcza fenofibrat, nie tylko mogą być przydatne w obniżaniu dużego stężenia TG i zwiększaniu małego stężenia HDL-C, ale również mogą powodować dodatkową redukcję stężenia LDL-C, kiedy stosuje się je razem ze statyną. Zaleca się unikanie dołączania gemfibrozolu do statyny.</p> <p>Jeżeli nawet w trakcie stosowania maksymalnych dawek leków hipolipemizujących lub leczenia skojarzonego nie udaje się osiągnąć docelowych wartości parametrów lipidowych, a pacjenci wciąż odnoszą korzyści z terapii w stopniu wynikającym ze zmniejszenia zaburzeń lipidowych. U takich osób należy zwrócić szczególną uwagę na inne czynniki ryzyka, które mogą ułatwić zmniejszenie całkowitego ryzyka.</p>
	Wytoczne <i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i> z 2014/2015 roku ^{2,3}	<p>Modyfikacje stylu życia dla osób z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego obejmują: dietę o działaniu kardioprotekcyjnym (m.in. całkowite spożycie tłuszczu stanowi mniej niż 30% wszystkich kalorii, a tłuszczów nasyconych mniej niż 7%), zachowaniu aktywności fizycznej, kontroli wagi, włączeniu do diety stanoli i steroli roślinnych, ograniczeniu spożycia alkoholu oraz zakazie palenia tytoniu.</p> <p>Jeśli modyfikacje stylu życia okazały się nieskuteczne lub niewłaściwe, pacjentowi należy zaproponować leczenie statynami. Leczenie w prewencji pierwotnej zaleca się rozpocząć od stosowania 20 mg atorwastatyny, a w prewencji wtórnej od 80 mg atorwastatyny (lub niższej dawki u pacjentów, u których może dojść do interakcji z innymi lekami lub istnieje wysokie ryzyko występowania działań niepożądanych lub na życzenie pacjenta). Nie należy zwlekać z rozpoczęciem terapii statynami w prewencji wtórnej.</p> <p>Nie rekomenduje się stosowania fibratów, żywic anionowymiennej i kwasu nikotynowego w monoterapii ani leczeniu skojarzonym ze statynami w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych.</p> <p>Monoterapia ezetymibem zalecana jest w leczeniu pacjentów dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną) z przeciwwskazaniami do leczenia statynami lub z nietolerancją statyn.</p> <p>Leczenie skojarzone statynami i ezetymibem zalecane jest w przypadku nieuzyskania adekwatnych efektów leczenia mimo zastosowania wyższej dawki statyny lub w przypadku braku możliwości podwyższenia tej dawki, lub w przypadku rozważania zmiany początkowej terapii statyną na inną statynę.</p>
	Wytoczne <i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i> z 2008/2011 roku ^{4,5,6}	<p>Hipercholesterolemia rodzinna u dorosłych:</p> <p>Statyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosować jako terapię inicjującą. • Należy rozważyć stosowanie maksymalnej dawki silnej statyny, aby osiągnąć cel terapeutyczny (co najmniej 50-procentową redukcję LDL-C). <p>Ezetymib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Może być stosowany u pacjentów z HeFH, jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania statyn lub są one nietolerowane*.

- Może być stosowany w leczeniu skojarzonym ze statynami w terapii inicjującej, jeśli stężenie cholesterolu całkowitego lub LDL-C nie jest odpowiednio kontrolowane statynami po ustaleniu odpowiedniej dawki lub z powodu nietolerancji statyn i rozważyć zmianę statyny inicjującej na inną.

Żywice wiążące kwas żółciowy:

- Przy długotrwałym leczeniu żywicami rozważyć podanie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, K) i kwasu foliowego.
- Należy rozważyć, jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania statyn lub ezetymibu lub są one nietolerowane.

Fibraty:

- Nie stosować gemfibrozylu w połączeniu ze statynami.
- Należy rozważyć, jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania statyn lub ezetymibu lub są one nietolerowane.

Kwas nikotynowy:

- Należy rozważyć strategie zmniejszające uderzenia gorąca: niskie dawki inicjujące i/lub aspiryna 30 minut przed pierwszą dawką dzienną.

Hipercholesterolemia rodzinna u dzieci:

Statyny:

- Stosować jako terapię inicjującą.
- Należy wybrać statynę zarejestrowaną w danej grupie wiekowej.

Ezetymib:

- Rozważyć jeśli statyny nie są tolerowane.

Żywice wiążące kwas żółciowy:

- Rozważyć jeśli statyny nie są tolerowane.
- Przy długotrwałym leczeniu rozważyć podanie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, K) i kwasu foliowego.

Fibraty:

- Rozważyć jeśli statyny nie są tolerowane.

Kwas nikotynowy:

- Brak rekomendacji dla tej grupy wiekowej.

Szkocja	Wytyczne <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i> z 2007 roku ³⁷	Terapia skojarzona standardowych dawek statyn i żywicy jonowymiennej lub ezetymibu są wskazane do stosowania u pacjentów z nietolerancją wysokich dawek statyn. U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, w niektórych sytuacjach ezetymib lub żywica jonowymienna mogą być dodane do terapii statyną, powodując odpowiednią redukcję cholesterolu.
Hiszpania	Wytyczne <i>Basque Health System-Osakidetza (BHSO)</i> z 2008 roku ³⁸	Terapię skojarzoną można rozważyć w leczeniu pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, którzy nie są odpowiednio kontrolowani przez lek oraz okazjonalnie u pacjentów z mieszaną hiperlipidemią pochodzenia rodzinnego. U chorych wymagających terapii skojarzonej dwóch leków, można łączyć statynę z niskimi dawkami żywicy jonowymiennych lub ezetymibu, w przypadku nietolerancji tego pierwszego leku (konsensus zespołu redakcyjnego). Fenofibraty są zalecane, gdy wymagane jest leczenie skojarzone statyną z fibratem (D – badania nieanalityczne, tj. ocena przypadku, serie przypadków lub opinia eksperta lub dowody ekstrapolowane z badań stopnia 2+, czyli dobrze przeprowadzone kohortowe i kliniczno-kontrolne badania z niskim ryzykiem błędu i miarkowanym prawdopodobieństwem ustalenia związku przyczynowego).
Finlandia	Wytyczne <i>Finnish Medical Society Duodecim (FMSD)</i> z 2014 roku ³⁹	<u>Hipercholesterolemia rodzinna:</u> W leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną lekami z wyboru są: statynę lub ich skojarzenie z ezetymibem lub żywicą (siła dowodów C – niska – jedno lub więcej badań z ograniczeniami). Skojarzenie statyny z ezetymibem stosuje się m.in. gdy monoterapia statyną jest niewystarczająca.
Stany Zjednoczone	Wytyczne <i>American College of Cardiology /American Heart Association (ACC/AHA)</i> z 2013 roku ⁴⁰	Zalecane jest stosowanie statyn przede wszystkim u dorosłych pacjentów (≥21 rż.) z: chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, LDL-C ≥190 mg/dl, cukrzycą w wieku 40-75 lat z LDL-C 70-189 mg/dl lub bez cukrzycy w wieku 40-75 lat z LDL-C 70-189 mg/dl i z ryzykiem sercowo-naczyniowym na poziomie ≥7,5%. Leczenie może być rozważone również u pacjentów: bez chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy w wieku 40-75 lat z LDL-C 70-89 mg/dl i z ryzykiem sercowo-naczyniowym 5-7,5% oraz wśród pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wieku <40 lat lub >75 lat lub z ryzykiem <5%. U pacjentów >21 lat z nieleczonym pierwotnym LDL-C ≥190 mg/dl, po zmaksymalizowanej terapii statyną, dodanie innego leku, niebędącego statyną, można rozważyć w celu dalszego redukcji LDL-C. Należy ocenić potencjał redukcji ryzyka do korzyści, niekorzystne działania niepożądane, interakcje między lekami oraz rozważyć preferencje pacjenta (Ib, C – istnieje co najmniej umiarkowana pewność w oparciu o dowody naukowe, że jest mała korzyść netto – słabe zalecenie). U osób z wysokim ryzykiem choroby miażdżycowej otrzymującym maksymalnie tolerowane dawki statyn, którzy mają mniejszą niż oczekiwano odpowiedź na leczenie, dodanie leku, niebędącego statyną, a obniżającego cholesterol może być rozważone, jeżeli redukcja ryzyka choroby miażdżycowej przewyższa korzyści potencjalnych działań niepożądanych (Ib, C – istnieje co najmniej umiarkowana pewność, że jest mała korzyść netto w oparciu o dowody naukowe – słabe zalecenie). Pacjenci z wysokim ryzykiem to osoby z:

		<p>- <75 lat z chorobą miażdżycową, obejmującą ostrą zespół wieńcowy lub zawał mięśnia sercowego w historii choroby, stabilną lub niestabilną dławicą, rewaskularyzację wieńcową lub innych tętnic, udar mózgu, przemijający napad niedokrwienności lub chorobę tętnic odwodowych o przypuszczalnie miażdżycowym pochodzeniu;</p> <p>- początkowym poziomem LDL-C ≥ 190 mg/dl;</p> <p>- 40-75 lat z cukrzycą.</p>
	<p>Wytyczne <i>National Lipid Association</i> (NLA) z 2014 roku⁴¹</p>	<p>Nietolerancja statyn: W przypadku zaobserwowania nietolerancji statyny zaleca się próbę kontynuacji leczenia statynami w prawie wszystkich przypadkach. Często 4-krotne (lub nawet większe) obniżenie dawki statyny pozwala osiągnąć istotne klinicznie obniżenie poziomu LDL-C.</p> <p>Terapia skojarzona statyną i drugim (lub trzecim) lekiem może być rozważona u pacjentów, którzy nie osiągają swoich celów terapeutycznych dotyczących miażdżycowego poziomu cholesterolu, szczególnie u chorych wysokiego (cukrzyca 0-1 czynnikami ryzyka, przewlekła choroba nerek stopnia 3B lub 4, ciężka hipercholesterolemia z LDL-C ≥ 190 mg/dl) i bardzo wysokiego (miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa lub cukrzyca z ≥ 2 innymi dużymi czynnikami ryzyka lub uszkodzeniem narządów, tj.: podwyższony wskaźnik albumina/kreatynina, przewlekła choroba nerek, retinopatia) ryzyka miażdżycowych chorób sercowo-naczyniowych. Maksymalna tolerowana dawka statyny powinna być zastosowana przed terapią dodaną. Można także zastosować leki niebędące statyną w monoterapii lub w skojarzeniu do osiągnięcia zamierzonego poziomu cholesterolu u chorych z przeciwwskazaniem lub nietolerancją na terapię statyną.</p>
	<p>Wytyczne <i>Institute for Clinical Systems Improvement</i> (ICSI) z 2013 roku⁴²</p>	<p>Terapia skojarzona powinna być inicjowana tylko w indywidualnych przypadkach, ponieważ nie ma badań pokazujących korzyści z jej zastosowania, natomiast są badania wykazujące wzrost ryzyka szkodliwości w porównaniu z monoterapią statynami (zalecenie silne).</p> <p>Terapię skojarzoną, np. statyna+fibrat, statyna+niacyna, statyna+ezetymib, stosuje się w praktyce klinicznej w celu obniżenia LDL-C. Wz przeglądu systematycznego dotyczącego terapii skojarzonej w dyslipidemii. Ograniczone dostępne dowody naukowe sugerują, że kombinacje leków obniżających lipidy nie poprawiają wyników klinicznych bardziej niż monoterapia statyną.</p>
	<p>Wytyczne <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> (AAACE) z 2012 roku⁴³</p>	<p>W pewnych sytuacjach klinicznych jest uzasadnione zastosowanie skojarzenia leków obniżających lipidy. Z uwagi na działania niepożądane, które w przypadku dwóch lub więcej leków mogą być zwiększone, taka terapia wymaga klinicznej oceny między korzyściami a ryzykiem. Terapia skojarzona może być zastosowana w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kiedy poziom cholesterolu jest znacznie podwyższony a monoterapia nie pozwala na osiągnięcie celu terapeutycznego (stopień A; BEL1 – silne dowody: metaanaliza RCTs lub RCTs), np.: statyna+sekwestrant kwasu żółciowego, statyna+ezetymib, statyna+niacyna; - wystąpienia mieszanej dyslipidemii (stopień C; BEL3 – słabe dowody: badanie przekrojowe, obserwacyjne, serie przypadków lub opis przypadku), np.: statyna+fibrat, statyna+niacyna, statyna+sekwestrant kwasu żółciowego, ezetymib+fibrat, ezetymib+niacyna;

		-redukcja dawki dwóch lub więcej leków może pomóc w uniknięciu lub zmniejszeniu toksyczności (stopień D; BEL 4 – brak dowodów: teoria, opinia, konsensus, przegląd lub badanie przedkliniczne), np.: statyna+sekwestrant kwasu żółciowego, statyna+sezetymib.
Kanada	Wytyczne <i>Canadian Working Group</i> (CWC) z 2011/2013 roku ^{44,45}	Nietolerancja statyn: W przypadku stwierdzenia nietolerancji na statynę początkowo należy podjąć próbę dalszego stosowania statyn. Jeśli nie uzyskano właściwych efektów, należy zastosować niższą dawkę statyny, dawkowanie przerywane lub zastosować statynę inną niż pierwotnie. W razie potrzeby należy zastosować leki hipolipemizujące inne niż statyny, w połączeniu ze statynami lub w monoterapii (wymieniono ezetymib, niacynę, fibraty i leki wiążące kwasy żółciowe).
	Wytyczne <i>Canadian Cardiovascular Society</i> (CCS) z 2014 roku ⁴⁶	U dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, kiedy LDL-C wymaga dalszej redukcji, w indywidualnych przypadkach zaleca się dodanie innego leku do statyny. U chorych z miazdżycą maksymalnie tolerowana dawka statyny z ezetymibem lub sekwestrantem kwasu żółciowego może powodować dalszy spadek LDL-C (silne zalecenie, niska jakość dowodów).
	Wytyczne <i>Canadian Diabetes Association</i> (CDA) z 2013 roku ⁴⁷	U osób, które nie uzyskały docelowego poziomu LDL-C, pomimo terapii statyną, wyznaczony cel można osiągnąć poprzez terapię skojarzoną statyną z lekiem z drugiej linii, tj.: ezetymibem, sekwestrantem kwasu żółciowego lub niacyną (stopień D, konsensus).
Australia i Nowa Zelandia	Wytyczne <i>Cardiac Society of Australia and New Zealand</i> (CSANZ) z 2013 roku ⁴⁸	W leczeniu pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią skuteczność statyn może być wzmocniona sekwestrantem kwasu żółciowego lub inhibitorami absorpcji cholesterolu, takimi jak: roślinne sterole lub ezetymib. Wielu pacjentów może osiągnąć cele terapeutyczne, ale niektórzy wymagają leczenia dodatkowego, np. niacyną i/lub fibratem.
	Wytyczne <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> (RACGP) z 2012 roku ⁴⁹	W sytuacji, gdy poziom LDL-C nie jest wystarczająco zredukowany maksymalnie tolerowaną dawką statyny, można dodać ezetymib, żywicę wiążącą kwas żółciowy lub kwas nikotynowy.
Australia	Wytyczne <i>National Vascular Disease Prevention Alliance</i> (NVDPA) z 2012 roku ⁵⁰	Terapia skojarzona (np. statyną z ezetymibem, żywicą, kwasem nikotynowym) może być rozważona, kiedy docelowy poziom LDL-C nie został osiągnięty statyną w monoterapii (stopień D – zalecenie niskiej jakości i musi być ono zastosowane z ostrożnością).
Nowa Zelandia	Wytyczne <i>New Zealand Guidelines Group</i> (NZGG) z 2012 roku ⁵¹	W leczeniu hipercholesterolemii można zastosować skojarzenie statyn z ezetymibem, kwasem nikotynowym lub żywicą do obniżenia cholesterolu całkowitego i LDL-C.

3 Interwencja

3.1 Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®)¹

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę
Opatentowane nazwy handlowe	Atozet®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA wskojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów (C10BA05)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania
Data dopuszczenia do obrotu w Polsce	25.06.2015

Mechanizm działania

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę

Za stężenie cholesterolu w osoczu odpowiada wchłanianie w jelitach oraz synteza endogenna. Produkt leczniczy ATOZET zawiera ezetymib i atorwastatynę, dwa związki zmniejszające stężenie lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania. Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę powoduje zmniejszenie zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, apolipoproteiny B (Apo B), triglicerydów (TG) oraz cholesterolu z lipoprotein o gęstości innej niż duża (nie-HDL-C), a także powoduje zwiększenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) poprzez podwójne hamowanie wchłaniania i syntezy cholesterolu.¹

Ezetymib

Ezetymib hamuje wchłanianie cholesterolu w jelitach. Działa po podaniu doustnym. Jego mechanizm działania jest odmienny od innych grup związków zmniejszających stężenie cholesterolu (np. statyn, leków [żywic] wiążących kwasy żółciowe, pochodnych kwasu fibrynowego oraz stanoli roślinnych). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest transporter steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelitach.

Ezetymib wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków w zakresie zmniejszenia stężenia cholesterolu, ich działanie ma charakter komplementarny. W trwającym 2 tygodnie badaniu klinicznym w grupie 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu w jelitach o 54% w porównaniu z placebo.

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych w celu określenia selektywności hamowania wchłaniania cholesterolu przez ezetymib. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla C14, nie miał zaś wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu i rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A oraz D.¹

Atorwastatyna

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego tempo syntezy cholesterolu, katalizującego przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. Triglicerydy i cholesterol w wątrobie są wbudowywane do lipoprotein o bardzo małej gęstości (ang. *very low-density lipoproteins*, VLDL) i uwalniane do osocza w celu transportu do tkanek obwodowych. Z lipoprotein frakcji VLDL powstają lipoproteiny o małej gęstości (LDL), które są głównie katabolizowane za pośrednictwem receptora o wysokim powinowactwie do lipoprotein frakcji LDL (receptora LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwytywanie i katabolizm lipoprotein frakcji LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie oraz liczbę cząstek lipoprotein frakcji LDL. Jej działanie prowadzi do nasilonego i utrzymującego się zwiększenia aktywności receptora LDL oraz do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek lipoprotein frakcji LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza stężenie LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

W badaniu oceniającym odpowiedź na dawkę wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (30-46%), LDL-C (41-61%), apolipoproteiny B (34-50%) oraz triglicerydów (14-33%), prowadząc jednocześnie do zmiennego zwiększenia stężeń HDL-C oraz apolipoproteiny A1. Wyniki te są zbliżone wśród pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, niewystępującymi rodzinnie postaciami hipercholesterolemii oraz mieszaną hiperlipidemią, w tym u pacjentów z cukrzycą nieinsulinozależną.¹

Wskazania rejestracyjne leku

Hipercholesterolemia

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające wraz z dietą u osób dorosłych z pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub niewystępującą rodzinnie) hipercholesterolemią bądź mieszaną hiperlipidemią, w przypadku których odpowiednie jest stosowanie produktów leczniczych złożonych:

- pacjenci z nieodpowiednią kontrolą choroby przyjmujący statyny w monoterapii;
- pacjenci leczeni już statynami i ezetymibem.

Wykazano, że stosowanie atorwastatyny zmniejsza częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nie wykazano do tej pory korzystnego wpływu stosowania produktu leczniczego ATOZET ani ezetymibu na zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe i związaną z nimi śmiertelność. W opublikowanym w 2015 roku badaniu IMPROVE-IT wykazano, że dodanie ezetymibu do terapii statyną skutkuje dodatkowym obniżeniem poziomu cholesterolu LDL, co przekłada się na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.^{27,28}

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę jest wskazany do stosowania jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u osób dorosłych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza lipoprotein o małej gęstości [LDL]).¹

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi, którą powinien kontynuować w okresie stosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę.

Zakres dawek preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę wynosi od 10 mg + 10 mg na dobę do 10 mg + 80 mg na dobę.

Typowa dawka to 10 mg + 10 mg raz na dobę. Przy rozpoczynaniu leczenia lub dostosowywaniu dawki należy uwzględnić stężenie cholesterolu w lipoproteinach o małej gęstości (LDL-C), status ryzyka choroby niedokrwiennej serca oraz odpowiedź na obecne leczenie mające na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu.

Dawkę preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę należy ustalać indywidualnie na podstawie znanej skuteczności różnych dawek preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę oraz odpowiedzi na stosowane obecnie leczenie, mające na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu. Dawkę należy dostosowywać co 4 tygodnie lub rzadziej.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dawka preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę w przypadku pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynosi od 10 mg + 10 mg do 10 mg + 80 mg na dobę. Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę może być stosowany jako uzupełnienie innych metod zmniejszania stężenia lipidów (np. aferezy LDL) w przypadku tych pacjentów lub jeśli te metody leczenia nie są dostępne.

Równoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę należy podawać ≥2 godziny przed lub ≥4 godziny po przyjęciu leków wiążących kwasy żółciowe.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę u dzieci. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Stosowanie preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę jest przeciwwskazane w przypadku pacjentów z czynną chorobą wątroby.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Sposób podawania

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę jest przeznaczony do podawania doustnego. Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę można podawać w postaci pojedynczej dawki o dowolnej porze dnia i niezależnie od posiłków.¹

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stosowanie preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę jest przeciwwskazane w okresie ciąży i w okresie karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznych metod antykoncepcji.

Stosowanie preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę jest przeciwwskazane w przypadku pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, utrzymującą się, zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy krwi, przekraczającą 3-krotnie górną granicę zakresu wartości prawidłowych.¹

3.2 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)⁵² nie odnaleziono żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Atozet® (preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę).

W zakresie preparatów złożonych zawierających ezetymib i statynę odnaleziono stanowisko Rady oraz Rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczące preparatu złożonego zawierającego ezetymib i rozuwastatynę:

- Rada Przejrzystości **uważa za zasadne objęcie refundacją** i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt., kod EAN 5909991192365, 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 wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego), na poziomie odpłatności 30%.

Dowody naukowe wskazują, że terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii istotnie redukuje stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C i apolipoproteiny B. Pomimo braku badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem złożonym Rosulip Plus (rozuwastatyną+ezetymib) w porównaniu do komparatora (terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem podawanych w oddzielnych produktach leczniczych) we wnioskowanym wskazaniu, należy założyć, że w procesie rejestracji wykazano biorównoważność obu technologii. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego popierają również eksperci kliniczni. Należy zauważyć, że terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem jest aktualnie refundowana w postaci oddzielnych produktów leczniczych, a wnioskowana technologia jest podawana w jednej tabletkie, co niewątpliwie ułatwi leczenie i poprawi stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (*compliance*). 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 ezetymibem w oddzielnych produktach, zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej, a tym samym może prowadzić do oszczędności (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r.⁵³; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r.⁵⁴).

- Prezes Agencji **rekomenduje objęcie refundacją** produktu leczniczego Rosulip Plus® (rozuwastatyna+ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt. oraz Rosulip Plus® (rozuwastatyna + ezetymib), 20 mg+10 mg x 30 szt. 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.

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.

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.

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 (Rekomendacja nr 34/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 kwietnia 2015 r.).

Zidentyfikowane stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Uchwała/Stanowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Zywice jonowymienne			
<p>Rekomendacja nr 65/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Vasosan P® (Colestyraminum) 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 (PSC)</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 w leczeniu 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>
Statyny			

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Uchwała/Stnowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 420/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: simvastatinum (simwastatyna) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: 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 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. Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie nefarmakologiczne zostało uznane za nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 383/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: atorvastatinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: atorwastatyna, 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 nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu	

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Uchwała/Stnowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
		<p>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 nefarmakologiczne zostało uznane za nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 408/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p>	<p>Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: lovastatinum (lovastatyna) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: lovastatyna, 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 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. Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie nefarmakologiczne zostało uznane za nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.</p>	-
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości</p>	<p>Zahron® (rozuwastatyna) we wskazaniach: „pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub</p>	<p>Rada uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Zahron® (rozuwastatyna), tabletki powlekane: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg (opakowania po 28</p>	-

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Uchwała/Stanowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
nr 4/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	mieszana dyslipidemia (typu [Ib]), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia jest niewystarczające" i „rodzima homozygotyczna hipercholesterolemia, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów, lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe”.	tabletek powlekanych], we wskazaniach: „pierwotna hipercholesterolemia (typu [Ia] lub mieszana dyslipidemia (typu [Ib]), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające” i „rodzima homozygotyczna hipercholesterolemia, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL), lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe”, jako świadczenia gwarantowanego. Jest to jedna z najsilniej działających statyn, o udowodnionym działaniu w leczeniu różnego typu hipercholesterolemii.	
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.	Zaranta® (rosuvastatinum) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (typu [Ia, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii])	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Zaranta® (rosuvastatinum) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (typu [Ia, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii]), jako świadczenia gwarantowanego z odpłatnością 30% limitu finansowania. Produkt leczniczy Zaranta® (rosuwastatyna) 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	-

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Uchwała/Stano wisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystość	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stano wisko Rady Konsultacyjnej nr 13/2011 z dnia 30 stycznia 2012 r.</p>	<p>Roswera® (rosuvas tatinum) we wskazaniach rejestracyjnych jako świadczenie gwarantowane</p>	<p>zapewnieniu porównywalnej skuteczności klinicznej.</p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Roswera® (rosuvas tatinum) we wskazaniu: leczenie hipercholesterolemii: pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych (typu [Ia, w tym rodzina heterozygotyczna hipercholesterolemia] lub mieszana dyslipidemia (typu [Ib] - jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające; rodzina homozygotyczna hipercholesterolemia - jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów lub, jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe; zapobieganie zdarzeniom sercowo- naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako wysokie wraz z działaniami mającymi na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka; jako świadczenie gwarantowanego. Przedmiotem oceny Rady był produkt leczniczy Roswera®, będący preparatem generycznym rosuvas tatinu. Rosuvas tatin jest najmniejszą z aktualnie dostępnych na rynku statyn. Skuteczność kliniczna rosuvas tatinu jest dobrze udokumentowana i porównywalna do skuteczności innych statyn.</p> <p>Stosowanie rosuvas tatinu wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o</p>	

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Uchwała/Stano wisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
		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.	
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 76/23/2010 z dnia 8 listopada 2010r.	Rosuvastatin (Rosucard®) we wskazaniach: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa bez heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające oraz rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Rosucard® (rosuvastatin) w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej. Radzie nie przedstawiono przekonujących 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.	
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 29/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r.	Rozuwasstatyna (Crestor®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszanej dyslipidemii (typu IIb) oraz rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii, jako świadczenia gwarantowanego.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku rozuwasstatinum (Crestor®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym rodzinnej hipercholesterolemii) jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych. Skrupnie ryzyko wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego pacjentów z genetycznie uwarunkowaną hipercholesterolemią powoduje, że finansowanie rozuwasstatyny ze środków	

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Uchwała/Stano wisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
		publicznych w tych populacjach jest akceptowalne. Jednocześnie, Radzie nie przedstawiono przekonujących danych na wystarczające bezpieczeństwo stosowania rozuwastatyny w szerokiej populacji pacjentów z hipercholesterolemią o dowolnym podłożu, stąd nie jest obecnie uzasadnione finansowanie rozuwastatyny ze środków publicznych w tych populacjach pacjentów.	
Ezetymib			
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 72/22/2010 z dnia 18 października 2010r.	Ezetrol® (ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl, utrzymującej 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.	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia Ezetrol (ezetymib)® z wykazu świadczeń gwarantowanych. Zdaniem Rady, 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.	
Rekomendacja nr 36/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 października 2010 r.	„Ezetrol® (ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii LDL-c powyżej 130 mg/dl, utrzymującej 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”.		Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Ezetrol® (ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl, utrzymującej 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”.

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Uchwała/Stnowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
			<p>Brak jest obecnie dowodów na wpływ ezetymibu na twarde punkty końcowe związane z chorobami sercowo-naczyniowymi. Jedno badanie trwające 2 lata nie wykazało korzystnego wpływu ezetymibu na ryzyko zgonu ani nawet na ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego.</p> <p>Ezetymib wydaje się mieć podobne do statyn działania niepożądane, obejmujące m.in. bóle mięśni, głowy i brzucha, uczucie zmęczenia, objawy ze strony układu pokarmowego, oraz zwiększenie stężenia kinazy kreatyninowej.</p> <p>Badania kliniczne nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy stosowanie terapii skojarzonej ezetymibem ze statyną zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.</p>
Leczenie skojarzone (ezetymib + rozuwastatyna)			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Rosulip Plus® (rozuwastatyna+ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt. oraz Rosulip Plus (rozuwastatyna + ezetymib), 20 mg+10 mg x 30 szt. 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 naczyniowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt., kod EAN 5909991192365, 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 naczyniowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rosulip Plus® (rozuwastatyna+ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt. oraz Rosulip Plus® (rozuwastatyna + ezetymib), 20 mg+10 mg x 30 szt. 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 naczyniowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Uchwała/Stanowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Rekomendacja nr 34/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 kwietnia 2015 r.</p>	<p>pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.</p>	<p>samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym". Lek powinien być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej (48.0. Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego), na poziomie odpłatności 30%.</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. Pomimo braku badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem złożonym Rosulip Plus (rozuwastatyną+ ezetymib) w porównaniu do komparatora (terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem podawanych w oddzielnych produktach leczniczych) we wnioskowanym wskazaniu, należy założyć, że w procesie rejestracji wykazano biorównoważność obu technologii. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego popierają również eksperci kliniczni. Należy zauważyć, że terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem jest aktualnie refundowana w postaci oddzielnych produktów leczniczych, a wnioskowana technologia jest podawana w jednej tablecie, co niewątpliwie ułatwi leczenie i poprawi stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (compliance). Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w najbardziej prawdopodobnym wariancie rozwoju wydarzeń, koszty leczenia produktem złożonym Rosulip Plus mogą być niższe niż</p>	<p>samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.</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> <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 z drowotnych do ryzyka zdrowotnego ocenianej terapii.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Uchwała/Stnowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
		terapią skojarzoną rozuwastatyny i ezetymibu w oddzielnych produktach, zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej, a tym samym może prowadzić do oszczędności.	
Ewolokumab			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2015 z dnia 28 grudnia 2015 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2015 z dnia 28 grudnia 2015 r.</p> <p>Rekomendacja nr 105/2015 z dnia 30 grudnia 2015 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony; Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, we wskazaniach: hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP)</p>	<p>Rada uważa, że finansowanie ze środków publicznych leku, który nie posiada istotnych klinicznych dowodów korzystnego działania, jest przedwczesne.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, kod EAN: 5909991224363, Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, kod EAN: 5909991224370, we wskazaniach: hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP). Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha we wnioskowanych wskazaniach. Pomimo wykazania w analizie klinicznej wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorami, analiza ta charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami. Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazała, że</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Świadczenie	Uchwała/Stnowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
			<p>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. 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. 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>

3.3 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano strony internetowe agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych agencji oceny technologii medycznych w celu identyfikacji rekomendacji zastosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę w leczeniu hipercholesterolemii.

Przeszukiwano strony internetowe następujących agencji:

- Szkockiego Konsorcjum Lekowego (ang. *Scottish Medicines Consortium, SMC*);⁵⁵
- walijskiej agencji oceny technologii medycznych (*All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG*);⁵⁶
- francuskiej agencji oceny technologii medycznych (fr. *Haute Autorité de Santé, HAS*);⁵⁷
- niemieckiej agencji oceny technologii medycznych (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG*);⁵⁸
- australijskiej agencji oceny technologii medycznych (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC*);⁵⁹

Odnaleziono następujące rekomendacje dla preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę:

Rekomendacja AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group, Walia)

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (**Atozet®**) **nie jest aktualnie dostępny na terenie UK**. Z powodu braku złożenia dokumentów przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (**Atozet®**) nie może być przyjęty do stosowania w ramach *National Health Service (NHS) Wales* jako leczenie wspomagające wraz z dietą u osób dorosłych z pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub niewystępującą rodzinnie) hipercholesterolemią bądź mieszaną hiperlipidemią, w przypadku których odpowiednie jest stosowanie produktów leczniczych złożonych (pacjenci z nieodpowiednią kontrolą choroby przyjmujący statyny w monoterapii, pacjenci leczeni już statynami i ezetymibem) oraz jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u osób dorosłych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.⁶⁰

Rekomendacja PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia)

Na podstawie opinii z listopada 2014 r. **PBAC rekomenduje umieszczenie preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) na liście leków refundowanych we wskazaniach takich jak dla ezetymibu i atorwastatyny stosowanych w osobnych tabletkach, na podstawie minimalizacji kosztów w porównaniu ze stosowaniem ezetymibu i atorwastatyny w osobnych tabletkach.**⁶¹

Na podstawie opinii z lipca 2013 r. **PBAC rekomenduje umieszczenie preparatu zawierającego ezetymib i atorwastatynę w osobnych tabletkach (Atozet®) na liście leków**

refundowanych w hipercholesterolemii w leczeniu wspomagającym wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym u chorych, u których nie osiągnięto docelowej wartości stężenia cholesterolu podczas leczenia atorwastatyną i u których występuje nadciśnienie, choroba niedokrwienna serca (lub w rodzinie), cukrzyca, choroba naczyń obwodowych, heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub choroba naczyń mózgowych.⁵²

Na podstawie opinii z listopada 2012 r. decyzja PBAC dotycząca umieszczenia preparatu zawierającego ezetymib i atorwastatynę w osobnych tabletkach (Atozet®) na liście leków refundowanych jako leczenia wspomagającego wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym u chorych, u których nie osiągnięto docelowej wartości stężenia cholesterolu podczas leczenia statyną w monoterapii i kwalifikujących się do leczenia skojarzonego ezetymibem i statyną oraz u chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną została odłożona.⁵³

Tabela 6. Podsumowanie rekomendacji dotyczących preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę w leczeniu hipercholesterolemii.

Kraj/ region	Organizacja, rok	pozytywna/negatywna	Rekomendacja uwagi
Walia	AWMSG 2015	-	Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) nie jest aktualnie dostępny na terenie UK. Z powodu braku złożenia dokumentów przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) nie może być przyjęty do stosowania w ramach NHS Wales.
Australia	PBAC 2014	pozytywna	Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®). Rekomendacja we wskazaniach takich jak dla ezetymibu i atorwastatyny stosowanych w osobnych tabletkach, na podstawie minimalizacji kosztów w porównaniu ze stosowaniem ezetymibu i atorwastatyny w osobnych tabletkach.
Australia	PBAC 2013	pozytywna	Preparat zawierający ezetymib i atorwastatynę w osobnych tabletkach (Atozet®). Leczenie wspomagające wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym u chorych, u których nie osiągnięto docelowej wartości stężenia cholesterolu podczas leczenia atorwastatyną i u których występuje nadciśnienie, choroba niedokrwienna serca (lub w rodzinie), cukrzyca, choroba naczyń obwodowych, heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub choroba naczyń mózgowych.

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii
– analiza problemu decyzyjnego

Kraj/ region	Organizacja, rok	pozytywna/negaty wna	Rekomen da cja uwagi
Australia	PBAC 2012	rekom endacja odłożona	Preparat zawierający ezetymib i atorwastatynę w osobnych tabletkach (Atozet®). Leczenie wspomagające wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym u chorych, u których nie osiągnięto do celowej wartości stężenia cholesterolu podczas leczenia statyną w monoterapii i kwalifikujących się do leczenia skojarzonego ezetymibem i statyną oraz u chorych z homocystyiczną hipercholesterolemią rodzinną.

4 Komparatory

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), komparatorem dla ocenianej interwencji jest w pierwszej kolejności sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.⁶⁴

W rozporządzeniu Ministra Zdrowia 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 wyszczególniono, że analiza kliniczna powinna zawierać opis technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. Technologia opcjonalna to procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Celem raportu jest weryfikacja skuteczności i bezpieczeństwa oraz ekonomicznych następstw stosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii. Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) w ramach katalogu A 1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, 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.

Wnioskowane wskazanie dla preparatu Atozet® odpowiada zakresowi wskazań objętych refundacją dla preparatu ezetymib: 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.

W Polsce, w leczeniu hipercholesterolemii refundowane są: statyny, fibraty i ezetymib (patrz poniższa tabela).⁶⁵

Tabela 7. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu hipercholesterolemii.⁶⁵

Substancja czynna	Wskaźanie*	Odpłatność chorego
Statyny		
Atorwastatyna	<p>hipercholesterolemia pierwotna (w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub hiperlipidemia złożona) u dorosłych i u dzieci w wieku od 10 lat w przypadku niewystarczającej odpowiadzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia;</p> <p>homozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej;</p> <p>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;</p> <p>zapobieganie z darzeniem sercowo-naczyniowym</p>	30%
Lowastatyna	<p>pierwotna hipercholesterolemia (typu I(a) i I(b)), jednocześnie z odpowiednią dietą w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów, u których leczenie dietą lub innymi metodami nie było wystarczająco skuteczne;</p> <p>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;</p> <p>miażdżycę tętnic wieńcowych u pacjentów z zwiększonym stężeniem cholesterolu w surowicy, u których stosowanie diety lub innych metod nie było wystarczająco skuteczne</p>	30%
Rozuwastatyna	<p>pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat lub starszych (typu I(a), w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu I(b)) - jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.</p> <p>Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia - jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub, jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe;</p> <p>zapobieganie z darzeniem sercowo-naczyniowym</p>	30%

Substancja czynna	Wskazanie*	Odpłatność chorego
Symwastatyna	leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, kiedy reakcja na dietę lub inne nefarmakologiczne leczenie (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca; leczenie homocygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej jako uzupełnienie diety i innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niewłaściwe, lub niedostępne; 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 przeszczepieniu narządów; zapobieganie z darzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego	30 %
Fibraty		
Ciprofibrat	ciężka hipertriglicydemia z małym stężeniem cholesterolu o dużej gęstości (HDL) lub bez; mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane	30 %
Fenofibrat	leczenie ciężkiej hipertriglicydemii z niskim poziomem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) lub bez; mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane	30 %
Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z pokarmu i z żółci w jelitach		
Ezetymib	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 naczyniowej, hipercholesterolemii rodzinnej	30 %

* na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych⁶⁶ i Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r.⁶⁵

W skład produktu leczniczego Atozet® wchodzi dwie substancje czynne: ezetymib i atorwastatyna. **Z uwagi na finansowanie zarówno atorwastatyny, jak i ezetymibu ze środków publicznych w Polsce, a także na wskazanie refundacyjne ezetymibu zgodne ze wskazaniem dla analizowanego preparatu złożonego, jako komparator dla preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę przyjęto stosowanie obu składników leku w oddzielnych tabletkach (ezetymib + atorwastatyna).**

Wybór komparatora dla preparatu złożony zawierającego ezetymib i atorwastatynę jest zgodny z komparatorem ocenianym dla preparatu złożonego zawierającego ezetymib

i rozuwastatynę (Rosulip Plus®), który został pozytywnie weryfikowany i zaopiniowany przez AOTMiT.⁵⁷

Kwas nikotynowy i inhibitory PCSK9 nie są obecnie refundowane w Polsce, a zatem nie będą stanowiły komparatora dla preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę.

Żywice jonowymienne (leki wiążące kwasy żółciowe; cholestyramina, kolestypol i kolesewelam) również nie są refundowane w Polsce. Cholestyramina uzyskana zgodę Prezesa AOTMiT 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. Ze względu na brak refundacji i bardzo ograniczony dostęp dla pacjentów leki z tej grupy nie stanowią komparatora dla preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę.

W leczeniu hipercholesterolemii (lub dyslipidemii ogółem), poza statynami i ezetymibem, refundowane w Polsce są także fibraty, które zmniejszają stężenie trójglicerydów na czczo i po posiłkach oraz liczbę cząsteczek remnantów lipoprotein bogatych w triglicerydy, a także umiarkowanie zwiększają stężenie HDL -C.²⁶ Fibraty nie są jednak zalecane jako terapia po nieskuteczności leczenia statyną w monoterapii w istotnych wytycznych dotyczących leczenia hipercholesterolemii (Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia z 2012 roku i wytycznych *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* z 2011 roku), hipercholesterolemii rodzinnej (Forum Ekspertów Lipidowych z 2013 roku), a także profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych (NICE z 2015 roku). Najnowsze metaanalizy donoszą, że terapia fibratami zmniejsza częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, przy czym korzyści były największe u pacjentów z podwyższonymi stężeniami trójglicerydów (> 2,3 mmol/l lub > ~ 200 mg/dl).^{7,68} W związku z powyższym uznano, że fibraty nie będą stanowiły komparatora dla preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę.

Poziom finansowania preparatów ezetymibu i atorwastatyny refundowanych w Polsce, w dawkach odpowiadających dawkom zawartym w preparacie złożonym Atozet® przedstawiono w aneksie (patrz Aneks 2).

Ezetymib finansowany jest w ramach grupy limitowej 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego, natomiast atorwastatyna - w ramach grupy limitowej 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA.

5 Oceniane punkty końcowe

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego. Terapia preparatem złożonym zawierającym ezetymib i atorwastatynę pacjentów z hipercholesterolemią może mieć wpływ na takie punkty końcowe, jak:

- zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych;
- odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C <70 mg/dl lub <100 mg/dl;
- zmiana poziomu innych parametrów lipidowych względem wartości początkowych;
- bezpieczeństwo leczenia, zdefiniowane jako:
 - o zdarzenia niepożądane ogółem;
 - o ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - o zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
 - o zdarzenia niepożądane związane z miażdżycą naczyń tętniczych;
 - o zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia;
- jakość życia.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Polskiej Grupy Roboczej (PTK/PGR) z 2012 roku głównym celem leczenia w dyslipidemiach jest zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości docelowych. Dowodów na słuszność takiego postępowania dostarczają randomizowane badania kliniczne, w których LDL-C był markerem odpowiedzi na leczenie hipolipemizujące. Intensywność prowadzonej terapii powinna zależeć od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz od wyjściowego stężenia LDL-C. W metaanalizie 26 badań przeprowadzonych tętnie wśród ponad 170 tys. chorych dowiedziono, że obniżenie stężenia LDL o 1,0 mmol/l (40 mg/dl) powoduje zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych o około 22%.^{25,69}

Stąd redukcja poziomu LDL-C stanowi głównym celem leczenia hipercholesterolemii i jest powszechnie akceptowanym biomarkerem (pochodnym punktem końcowym) ocenianym w badaniach klinicznych, na podstawie którego można wiarygodnie wnioskować o klinicznej wartości leku.

W przypadku bardzo wysokiego ryzyka CV, po osiągnięciu celu terapeutycznego w zakresie stężenia LDL-C, można rozważyć optymalizację leczenia w zakresie drugorzędowych celów terapeutycznych. Jako drugorzędowy cel leczenia należy rozważyć stężenie ApoB lub nie-HDL-C.²⁶

Niemniej jednak, w kontekście analizowanego problemu decyzyjnego, należy wspomnieć, że wyniki opublikowanego w 2015 r. badania IMPROVE-IT dowiodły, że dodanie ezetimibu do terapii statyną skutkuje dodatkowym obniżeniem poziomu cholesterolu LDL co przekłada się na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.²⁷

Wyniki badania IMPROVE-IT dowiodły, że chorzy przyjmujący leki o obu mechanizmach działania (obniżanie syntezy cholesterolu w wątrobie jak i zmniejszanie wchłaniania cholesterolu w jelitach) mieli znacznie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zgon, zawał serca, udar mózgu czy hospitalizacje z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. Pacjenci byli też rzadziej poddawani zabiegom udroźniania naczyń wieńcowych w porównaniu z chorymi przyjmującymi tylko jeden lek.^{27,28}

6 Problem decyzyjny w schemacie PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego ustalono schemat PICO, w ramach którego należy ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę w leczeniu hipercholesterolemii.

Tabela 8. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	populacja chorych z hipercholesterolemią LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującą się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiologicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej
Rodzaj interwencji (I)	preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®)
Komparator (C)	ezetymib (Ezetrol®) + atorwastatyna (Apo-Atorva®, Atorganum®, Atoris®, Atorvagen®, Atorvastatin Bluefish®, Atorvastatin Genoptin®, Atorvastatin Vitama®, Atorvastatinum 123ratio®, Atorvastrol®, Atorvox®, Atractin®, Atrox®, Corator®, Lambrinex®, Larus®, Pharmastatin®, Storvas CRT®, Tovacard®, Torvalipin®, Tulip®)
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none">• zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych;• odsetek pacjentów osiągających poziom LDL-C <70 mg/dl lub <100 mg/dl;• zmiana poziomu innych parametrów lipidowych względem wartości początkowych;• bezpieczeństwo leczenia;• jakość życia.

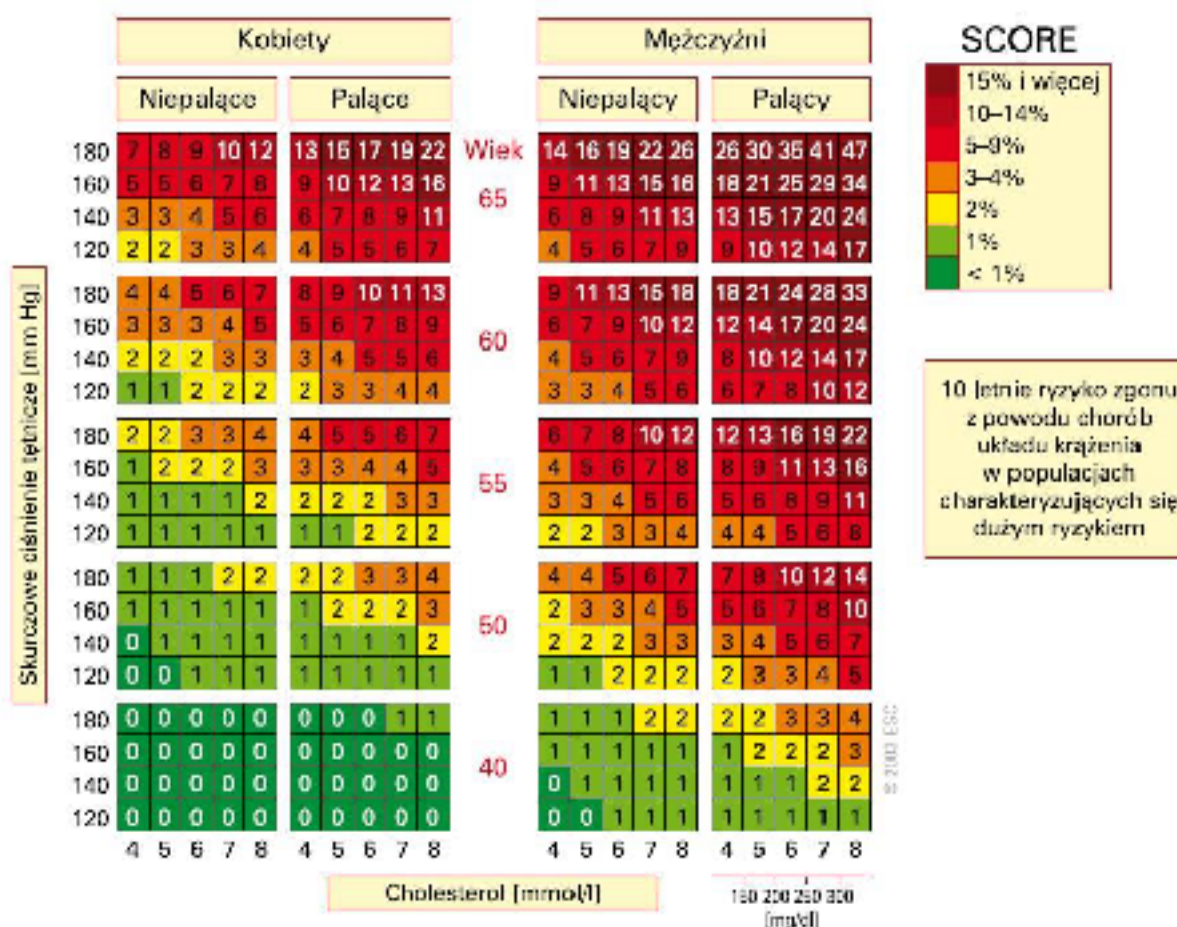
Na podstawie schematu PICO, w dalszej części raportu przedstawiony zostanie przegląd systematyczny doniesień naukowych na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę w leczeniu hipercholesterolemii. Analiza skuteczności klinicznej zostanie przeprowadzona przy jak najszerszym omówieniu dostępnych dowodów klinicznych. Na podstawie wniosków z analizy klinicznej przeprowadzone zostanie modelowanie w ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie, zgodnie z wymaganiami formalnymi, z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (płatnika i pacjenta). Horyzont czasowy oraz porównywane koszty będą zależały od wyników odnalezionych badań klinicznych.

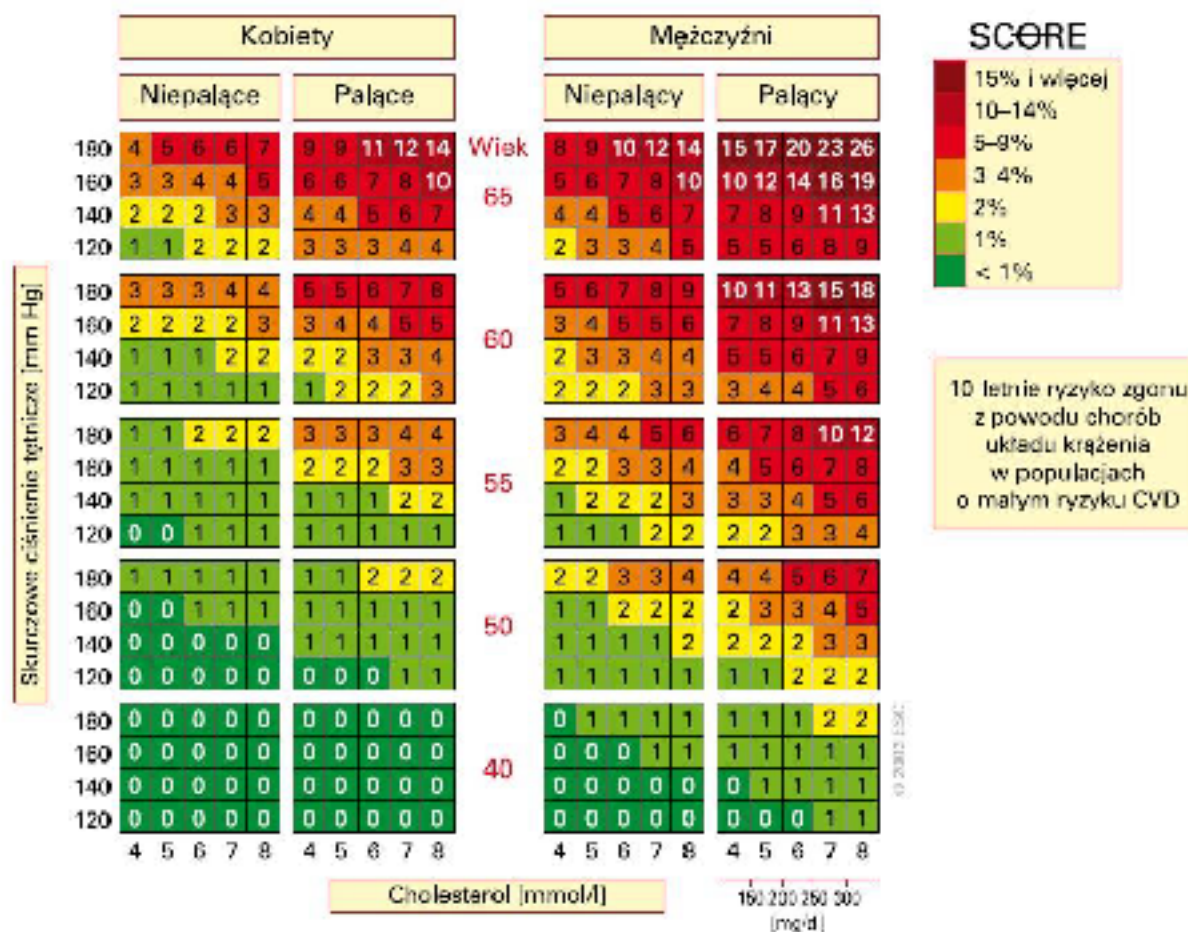
Analiza wpływu na budżet zostanie przeprowadzona z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego, podyktowanego czasem trwania decyzji refundacyjnej.

7 Aneks 1

Rycina 2. Tablica SCORE: 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej (CVD) w populacjach o dużym ryzyku CVD określonym na podstawie następujących czynników ryzyka: wiek, płeć, palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze i całkowite stężenie cholesterolu. W celu przeliczenia ryzyka zgonu z powodu CVD na całkowite ryzyko (zdarzenia zakończone zgonem + niezakończone zgonem) wystąpienia twardych CVD punktów końcowych należy pomnożyć ryzyko przez 3 w przypadku mężczyzn i 4 u kobiet, a nieznacznie mniej u osób starszych. Zauważ: tablicę SCORE można stosować u osób bez jawnej CVD, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek lub bardzo dużych poziomów poszczególnych czynników w ryzyka, ponieważ te osoby są już obciążone dużym ryzykiem i wymagają porad na temat intensywnej interwencji dotyczącej czynników ryzyka.⁷



Rycina 3 Tablica SCORE: 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej (CVD) w populacjach o małym ryzyku CVD określonym na podstawie następujących czynników ryzyka: wiek, płeć, palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze i całkowite stężenie cholesterolu. W celu przeliczenia ryzyka zgonu z powodu CVD na całkowite ryzyko (zdarzenia zakończone zgonem + niezakończone zgonem) wystąpienia twardych CVD punktów końcowych należy pomnożyć ryzyko przez 3 w przypadku mężczyzn i 4 u kobiet, a nieznacznie mniej u osób starszych. Zauważ: tablicę SCORE można stosować u osób bez jawnej CVD, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek lub bardzo dużych poziomów poszczególnych czynników w ryzyka, ponieważ te osoby są już obciążone dużym ryzykiem i wymagają porad na temat intensywnej interwencji dotyczącej czynników ryzyka.⁷



8 Aneks 2

Tabela 9. Poziom finansowania technologii opcjonalnej (ezetymibu i atorwastatyny).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Ezetymib									
Ezetrol, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990221066	122,67	128,8	143,74	143,74	†		30%
Atorwastatyna									
Apo-Atorva, tabl. powd., 10 mg	30 szt.	5909990787586	7,94	8,34	9,64	4,09	*	‡	30%
Apo-Atorva, tabl. powd., 20 mg	30 szt.	5909990787609	14,74	15,48	17,94	8,18	*	‡	30%
Apo-Atorva, tabl. powd., 40 mg	30 szt.	5909990787647	26,68	28,01	32,13	16,36	*	‡	30%
Atorgamma, tabl. powd., 10 mg	30 tabl.	5909990792290	4,32	4,54	5,84	4,09	*	‡	30%
Atorgamma, tabl. powd., 20 mg	30 tabl.	5909990792573	8,64	9,07	11,53	8,18	*	‡	30%
Atorgamma, tabl. powd., 40 mg	30 tabl.	5909990792887	17,28	18,14	22,25	16,36	*	‡	30%
Atoris, tabl. powd., 10 mg	90 szt. (9 blist. po 10 szt.)	5909990336647	23,81	25	28,44	12,27	*	‡	30%
Atoris, tabl. powd., 20 mg	90 szt.	5909990419173	32,72	34,36	39,77	24,54	*	‡	30%
Atoris, tabl. powd., 40 mg	30 szt.	5909990623464	21,6	22,68	26,79	16,36	*	‡	30%
Atoris, tabl. powd., 40 mg	60 tabl.	5909990623471	46,12	48,43	54,85	32,72	*	‡	30%
Atoris, tabl. powd., 40 mg	90 tabl.	5909990623488	75,6	79,38	87,76	49,08	*	‡	30%

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii
– analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Atoris, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	5909990885374	14,36	15,08	18,52	12,27	*	†	30%
Atoris, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990991815	28,62	30,05	35,47	24,54	*	†	30%
Atoris, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990991914	35,53	37,31	42,73	24,54	*	†	30%
Atoris, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5909991013806	46,14	48,45	54,87	32,72	*	†	30%
Atorvagen, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990938926	7,94	8,34	9,64	4,09	*		30%
Atorvagen, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990938995	10,91	11,46	13,92	8,18	*		30%
Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990887262	22,68	23,81	27,92	16,36	*		30%
Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990887279	7,78	8,17	10,62	8,18	*		30%
Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990887286	15,55	16,33	20,44	16,36	*		30%
Atorvastatin Genoptin, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990899920	3,56	3,74	5,04	4,09	*		30%
Atorvastatin Genoptin, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990900053	6,38	6,7	9,16	8,18	*		30%
Atorvastatin Genoptin, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990900275	12,31	12,93	17,04	16,36	*		30%

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii
– analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak.	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Atorvastatin Genoptin, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	5909990900459	7,07	7,42	9,88	8,18	*		30%
Atorvastatin Vitama, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909991200787	3,54	3,72	5,02	4,09	*		30%
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990848904	14,14	14,85	18,96	16,36	*	‡	30%
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990849086	25,68	26,96	33,38	32,72	*	‡	30%
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990849246	6,16	6,47	8,93	8,18	*	‡	30%
Atorvasterol, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990077847	4,31	4,53	5,83	4,09	*	‡	30%
Atorvasterol, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990077939	8,23	8,64	11,1	8,18	*	‡	30%
Atorvasterol, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990078028	16,5	17,33	21,44	16,36	*	‡	30%
Atorvasterol, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909991041298	7,99	8,39	9,69	4,09	*		30%
Atorvox, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990573400	15,98	16,78	19,24	8,18	*	‡	30%
Atorvox, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990573530	31,97	33,57	37,68	16,36	*	‡	30%

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii
– analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza rejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Atorvox, tabl. powd., 40 mg	30 szt. (3 blistko 10 szt.)	5909990573547	28,26	29,67	36,09	32,72	*	†	30%
Atorvox, tabl. powd., 80 mg	30 tabl.	5909990849390	7,34	7,71	9,01	4,09	*	†	30%
Atractin, tabl. powd., 10 mg	30 szt. (3 blistko 10 szt.)	5909990078141	12,42	13,04	15,5	8,18	*	†	30%
Atractin, tabl. powd., 20 mg	30 szt. (3 blistko 10 szt.)	5909990078264	23,22	24,38	28,49	16,36	*	†	30%
Atractin, tabl. powd., 40 mg	30 szt. (3 blistko 10 szt.)	5909990078356	51,3	53,87	60,29	32,72	*	†	30%
Atrox, tabl. powd., 80 mg	30 szt.	5909991011383	6,03	6,33	7,63	4,09	*	†	30%
Atrox 10, tabl. powd., 10 mg	60 tabl.	5907695215137	11,88	12,47	14,93	8,18	*		30%
Atrox 10, tabl. powd., 10 mg	30 szt. (3 blistko 10 szt.)	5909991124618	23,76	24,95	29,06	16,36	*	†	30%
Atrox 20, tabl. powd., 20 mg	60 tabl.	5907695215144	32,83	34,47	40,89	32,72	*		30%
Atrox 20, tabl. powd., 20 mg	30 szt. (3 blistko 10 szt.)	5909991124717	6,38	6,7	9,16	8,18	*	†	30%

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii
– analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Atroz 40, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	5907695215151	7,75	8,14	9,44	4,09	*		30%
Atroz 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909991124816	12,77	13,41	17,52	16,36	*	‡	30%
Corator, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909991150914	12,05	12,65	15,11	8,18	*	‡	30%
Corator, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909991151010	25,53	26,81	33,23	32,72	*	‡	30%
Corator, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909991151119	24,17	25,38	29,49	16,36	*	‡	30%
Lambrinex, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990905508	7,14	7,5	8,8	4,09	*	‡	30%
Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990905638	12,04	12,64	15,1	8,18	*	‡	30%
Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990905782	20,49	21,51	25,62	16,36	*	‡	30%
Larus, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990078530	4,86	5,1	6,4	4,09	*	‡	30%
Larus, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990078707	8,21	8,62	11,08	8,18	*	‡	30%

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii
– analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Larus, tabl. powd., 40 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990078790	16,19	17	21,11	16,36	*	†	30%
Pharmastatin, tabl. powd., 40 mg	30 szt.	5909990745340	6,19	6,5	7,8	4,09	*	†	30%
Pharmastatin, tabl. powd., 20 mg	30 szt.	5909990745579	6,66	6,99	9,45	8,18	*	†	30%
Pharmastatin, tabl. powd., 10 mg	30 szt.	5909990745807	19,04	19,99	24,1	16,36	*	†	30%
Storvas CRT, tabl. powd., 10 mg	30 szt.	5909991042097	16,2	17,01	21,12	16,36	*		30%
Storvas CRT, tabl. powd., 20 mg	30 szt.	5909991042103	8,64	9,07	11,53	8,18	*		30%
Storvas CRT, tabl. powd., 40 mg	30 szt.	5909991042134	4,32	4,54	5,84	4,09	*		30%
Storvas CRT, tabl. powd., 80 mg	30 szt.	5909991042141	4,16	4,37	5,67	4,09	*		30%
Torvacard, tabl. powd., 80 mg	30 tabl.	5909990957071	8,32	8,74	11,2	8,18	*	†	30%
Torvacard 10, tabl. powd., 10 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990338290	16,63	17,46	21,57	16,36	*	†	30%
Torvacard 20, tabl. powd., 20 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990338368	33,26	34,92	41,34	32,72	*	†	30%
Torvacard 40, tabl. powd., 40 mg	30 szt. (3	5909990338436	40,4	42,42	48,84	32,72	*	†	30%

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii
– analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	blister po 10 szt.)								
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	5909990338443	7,86	8,25	9,55	4,09	*	†	30%
Torvalipin, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990053179	11,34	11,91	14,37	8,18	*	†	30%
Torvalipin, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990053230	19,98	20,98	25,09	16,36	*	†	30%
Torvalipin, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990053278	59,94	62,94	71,32	49,08	*	†	30%
Tulip, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990998814	7,29	7,65	8,95	4,09	*	†	30%
Tulip, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (6 blister po 10 szt.)	5909990998821	11,34	11,91	14,37	8,18	*	†	30%
Tulip, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	5909990998838	19,44	20,41	24,52	16,36	*	†	30%
Tulip, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990998913	7,99	8,39	9,69	4,09	*	†	30%

Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii
– analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	blisty po 10 szt.)								
Tulip, tabl. powł., 20 mg	60 szt. (6 blist, po 10 szt.)	5909990998920	15,98	16,78	19,24	8,18	*	‡	30%
Tulip, tabl. powł., 20 mg	90 szt. (9 blist, po 10 szt.)	5909990998937	23,76	24,95	28,39	12,27	*	‡	30%
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990810161	12,96	13,61	16,07	8,18	*	‡	30%
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	5909990810178	23,22	24,38	28,49	16,36	*		30%
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	90 tabl.	5909990810185	34,02	35,72	41,14	24,54	*		30%
Tulip 80 mg, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909990810208	23,76	24,95	29,06	16,36	*	‡	30%

* we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;

† hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórną lub kardiologiczną), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej;

‡ 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.

Spis tabel

Tabela 1. Występowanie zaburzeń lipidowych w Polsce na podstawie wyników badań NATPOL PLUS, WOBASZ i WOBASZ SENIOR ⁹	10
Tabela 2. Kryteria diagnostyczne heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej – skala punktowa (adaptacja skali <i>The Dutch Lipid Clinic Network-WHO i Simon Broome Register</i>) ^{2,12}	14
Tabela 3. Strategia postępowania w zależności od całkowitego ryzyka sercowo naczyniowego i stężenia LDL-C w surowicy ²⁴	15
Tabela 4. Zestawienie wytycznych dotyczących postępowania w hipercholesterolemii.	20
Tabela 5. Stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii.	36
Tabela 6. Podsumowanie rekomendacji dotyczących preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatinę w leczeniu hipercholesterolemii.	48
Tabela 7. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu hipercholesterolemii. ⁶⁵	51
Tabela 8. Schemat PICO przyjęty w analizie.	56
Tabela 9. Poziom finansowania technologii opcjonalnej (ezetymibu i atorwastatyny)	59

Spis rycin

Rycina 1. Kontrola hipercholesterolemii w Polsce na podstawie wyników badania NATPOL 2011. ¹²	9
Rycina 2. Tablica SCORE: 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej (CVD) w populacjach o dużym ryzyku CVD określonym na podstawie następujących czynników ryzyka: wiek, płeć, palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze i całkowite stężenie cholesterolu. W celu przeliczenia ryzyka zgonu z powodu CVD na całkowite ryzyko (zdarzenia zakończone zgonem + niezakończony zgonem) wystąpienia twardych CVD punktów końcowych należy pomnożyć ryzyko przez 3 w przypadku mężczyzn i 4 u kobiet, a nieznacznie mniej u osób starszych. Zauważ: tablicę SCORE można stosować u osób bez jawnej CVD, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek lub bardzo dużych poziomów poszczególnych czynników ryzyka, ponieważ te osoby są już obciążone dużym ryzykiem i wymagają porad na temat intensywnej interwencji dotyczącej czynników ryzyka. ⁷	57
Rycina 3. Tablica SCORE: 10-letnie ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej (CVD) w populacjach o małym ryzyku CVD określonym na podstawie następujących czynników ryzyka: wiek, płeć, palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze i całkowite stężenie cholesterolu. W celu przeliczenia ryzyka zgonu z powodu CVD na całkowite ryzyko (zdarzenia zakończone zgonem + niezakończony zgonem) wystąpienia twardych CVD punktów końcowych należy pomnożyć ryzyko przez 3 w przypadku mężczyzn i 4 u kobiet, a nieznacznie mniej u osób starszych. Zauważ: tablicę SCORE można stosować u osób bez jawnej CVD, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek lub bardzo dużych poziomów poszczególnych czynników ryzyka, ponieważ te osoby są już obciążone dużym ryzykiem i wymagają porad na temat intensywnej interwencji dotyczącej czynników ryzyka. ⁷	58

Piśmiennictwo

- ¹ Atozet. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34664> [dostęp 13.01.2016 r.].
- ² Interna Szczeklika 2015. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
- ³ European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal* (2012) 33, 1635-1701.
- ⁴ Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2011) 32, 1769-1818.
- ⁵ Myśliwiec M, Walczak M, Matecka-Tendera E, Dobrzańska A, Cybulska B, Filipiak KJ, Mazur A, Jarosz-Chobot P, Szadkowska A, Rynkiewicz A, Chybicka A, Socha P, Brandt A, Kubalska J, Bautembach-Minkowska J, Limon J, Zdrojewski T, Limon J, Banach M; Lipid Expert Forum. [Management in familial hypercholesterolaemia in children and adolescents. Position of the Lipid Expert Forum]. *Kardiologia Polska* 2013; 71(10):1099-105 [Article in Polish]
- ⁶ Kłosiewicz-Latoszek L, Cybulska B. Rodzinna hipercholesterolemia - patogeneza, klinika i postępowanie. *Przewodnik Lek* 2006; 3: 80-86.
- ⁷ Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS). Opracowane przy specjalnym udziale Europejskiego Towarzystwa Prewencji Sercowo-Naczyniowej i Rehabilitacji. *Kardiologia Polska* 2011; 69, supl. IV: 143-200.
- ⁸ World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Raised cholesterol Situation and trends http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/ [dostęp 21.01.2016 r.]
- ⁹ Matyjaszczyk P. Czynniki ryzyka chorób układu sercowo - naczyniowego na podstawie badań pacjentów poradni POZ. Rozprawa doktorska. Poznań 2013. <http://www.wbc.poznan.pl/Content/270951/index.pdf> [dostęp 21.01.2016 r.]
- ¹⁰ Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P. i wsp. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiologia Polska* 2013; 71: 381-92.
-

- ¹¹ Jankowski P. Leczenie hipercholesterolemii w 2013 roku. *Choroby Serca i Naczyń* 2013, tom 10, nr 3, 141-50
- ¹² Zdrojewski T. Zaburzenia lipidowe a społeczne determinanty zdrowia w populacji polskiej. Gdański Uniwersytet Medyczny. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. www.termedia.pl/pobierz/b4acb76fb8f615e5c5087ff127235d65/ [dostęp 21.01.2016 r.]
- ¹³ Syngowska E, Waśkiewicz A. Sposób żywienia osób z hipercholesterolemią stosujących odpowiednią dietę i nies stosujących diety. *Bromat. Chem. Toksykol. XLV*, 2012, 3, str. 608-13.
- ¹⁴ PFP. Wytyczne Rady Redakcyjnej PFP dotyczący dyslipidemii (Aktualizacja 03.2012). <http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wytlipidy2> [stan na 08.01.2016 r.]
- ¹⁵ 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. *Kard Pol*, 2005; 63 (supl. IV): 620-625
- ¹⁶ Hoffmann K. Rozpowszechnienie wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w populacji osób młodych. Rozprawa doktorska. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Wydział Lekarski I. Poznań 2010. <http://www.wbc.poznan.pl/Content/177765/index.pdf> [dostęp 21.01.2016 r.]
- ¹⁷ Węgrzyn A, Lewandowski P, Tazner M. i wsp. Hipercholesterolemia rodzinna - problemy diagnostyczne i terapeutyczne chorych z bardzo wysokim ryzykiem. *Przewodnik Lekarza* 2011; 1: 30-37.
- ¹⁸ 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 w Lipidowych. *Kardiologia Polska* 2013; 71(1):107-11
- ¹⁹ Wojakowski W, Hrycek E. Hipercholesterolemia. <http://www.mp.pl/pacjent/choroby/88295,hipercholesterolemia> [dostęp 20.01.2016 r.]
- ²⁰ Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951 Mar;41(3):279-81.
- ²¹ Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries S. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HUGO association review. *Am J Epidemiol*, 2004; 160: 421-9.
- ²² Modrzejewski W, Musiał WJ. Stare i nowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego - jak zahamować epidemię miażdżycy? Część I. Klasyczne czynniki ryzyka. *Forum Zab Metab* 2010;2:106-114.
- ²³ Filipiak KJ, Cybulska B, Dudek D, Grajek S, Gumprecht J, Imiela J, Jankowski P, Kasprzak JD, Mamcarz A, Narkiewicz K, Rynkiewicz A, Siebert J, Tykarski A, Wozakowska-Kapton B, Zdrojewski T. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopotcka Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2011; 8(1), 1-4
-

²⁴ Neil A, Cooper J, Betteridge J et al. Reductions in all-cause, cancer and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2625-33.

²⁵ Woźakowska-Kapton B., Zalecenia postępowania w dyslipidemii - propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych. *Via Medica* 2012.
<http://czasopisma.viamedica.pl/fmr/article/viewFile/20412/18702> [dostęp 12.01.2016 r.]

²⁶ Gajewski P, Leśniak W. Postępowanie w dyslipidemiach. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology i European Atherosclerosis Society 2011.
<http://www.mp.pl/artykuly/62083> [dostęp 13.01.2016 r.]

²⁷ 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.

²⁸ Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tershakovec AM, Braunwald E. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 2;67(4):353-61.

²⁹ 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.

³⁰ Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ; International FH Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation: executive summary. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(4):368-74.

³¹ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; 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.

³² NICE CG181. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. July 2014 (last modified August 2015).
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/cardiovascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-35109807660997> [dostęp 12.01.2016 r.]

³³ NICE TA132 Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. November 2007.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta132/resources/ezetimibe-for-the-treatment-of-primary-heterozygous-familial-and-nonfamilial-hypercholesterolaemia-82598190451909> [dostęp 12.01.2016 r.]

³⁴ NICE CG71. Identification and management of familial hypercholesterolaemia (FH). Full guideline. August 2008. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg71/evidence/full-guideline-241917805> [dostęp 12.01.2016 r.]

³⁵ NICE. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. Quick reference guide. August 2008. <http://www.iqanda-cme.com/assets/pdf/NICE%20Quick%20Reference%20Guide.pdf> [dostęp 12.01.2016 r.]

³⁶ NICE. Review of Clinical Guideline (CG71) - Identification and management of familial hypercholesterolaemia. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg71/documents/cg71-familial-hypercholesterolaemia-review-proposal2> [dostęp 12.01.2016 r.]

³⁷ SIGN. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. Guideline No. 97. February 2007. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf> [dostęp 13.01.2016 r.]

³⁸ San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca García de Madinabeitia J, Samper Otxotorena R, Aizpurua Imaz I, Almagro Mugica F, Andrés Novales J, Ugarte Libano R. Clinical practice guideline on the management of lipids as a cardiovascular risk factor. Vitoria-Gasteiz: Basque Health System-Osakidetza; 2008. 215 p. <https://www.guideline.gov/content.aspx?id=15711> [dostęp 13.01.2016 r.]

³⁹ Strandberg T, Vanhanen H. Treatment of dyslipidaemias. EBM Guidelines. The Finnish Medical Society Duodecim. 18.03.2014. <http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home> [dostęp 13.01.2016 r.]

⁴⁰ Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002. Epub 2013 Nov 12. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):3024-3025.

⁴¹ Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, et al. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014 May-Jun;8(3 Suppl):S72-81.

⁴² Woolley T, Canoniero M, Conroy W, Fareed M, Groen S, Helmrick K, Kofron P, Kottke T, Leslie S, Myers C, Needham R, O'Connor P, Peters J, Reddan J, Sorge L, Zerr B. Institute for Clinical Systems Improvement. Lipid Management in Adults. Updated November 2013.

⁴³ Jellinger PS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocrine Practice* Vol 18 (Suppl 1) March/April 2012.

- ⁴⁴ Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng D, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol*. 2011 Sep-Oct;27(5):635-62.
- ⁴⁵ Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng DS, Pearson GJ, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol*. 2013 Dec;29(12):1553-68.
- ⁴⁶ Genest J, et al. CCS Guidelines and Position Statements. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia. *Canadian Journal of Cardiology* 30 (2014) 1471e1481.
- ⁴⁷ Mancini J, et al. Clinical Practice Guidelines, Dyslipidemia, Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 37 (2013) S110eS116.
- ⁴⁸ Sullivan D, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Familial Hypercholesterolaemia. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. http://www.csanz.edu.au/wp-content/uploads/2014/12/Familial-Hypercholesterolaemia_2013-November.pdf [dostęp 13.01.2016 r.]
- ⁴⁹ RACGP. Guidelines for preventive activities in general practice, 8th edn. East Melbourne: Royal Australian College of General Practitioners, 2012. <http://www.nmml.org.au/content/Document/RACGP%20Red%20Book.pdf> [dostęp 13.01.2016 r.]
- ⁵⁰ National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012. <https://heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/Absolute-CVD-Risk-Full-Guidelines.pdf> [dostęp 13.01.2016 r.]
- ⁵¹ New Zealand Guidelines Group. New Zealand Primary Care Handbook 2012. 3rd ed. Wellington: New Zealand Guidelines Group; 2012. <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/nz-primary-care-handbook-2012.pdf> [dostęp 13.01.2016 r.]
- ⁵² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). <http://www.aotm.gov.pl> [dostęp 14.01.2016 r.].
- ⁵³ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r. w sprawie oceny leku Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), EAN 5909991192303, we wskazaniu: „hipercholesterolemia LDL -C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przeszkórnej 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”. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/027/SRP/U_14_152_1504_27_stanowisko_55_Rosulip_Plus%2010_10_mg_w_ref.pdf [dostęp 14.01.2016 r.]
-

⁵⁴ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r. w sprawie oceny leku Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), EAN 5909991192303, 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”.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/027/SRP/U_14_153_1504_27_stanowisko_56_Rosulip_Plus%20_20_10_mg_w_ref.pdf [dostęp 14.01.2016 r.]

⁵⁵ Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk> [dostęp 14.01.2016 r.].

⁵⁶ All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). <http://www.awmsg.org/> [dostęp 14.01.2016 r.].

⁵⁷ Haute Autorité de Santé (HAS). www.has-sante.fr/ [dostęp 14.01.2016 r.].

⁵⁸ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). <https://www.iqwig.de/> [dostęp 14.01.2016 r.].

⁵⁹ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product> [dostęp 14.01.2016 r.].

⁶⁰ All Wales Medicines Strategy Group. Atorvastatin/ezetimibe (Atozet®) film-coated tablet, September 2015. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2813> [dostęp 14.01.2016 r.]

⁶¹ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Ezetimibe + atorvastatin. November 2014. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/atorvastatin-ezetimibe-psd-11-2014.pdf> [dostęp 14.01.2016 r.]

⁶² Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Ezetimibe and Atorvastatin. July 2013. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ezetimibe-psd-07-2013.pdf> [dostęp 14.01.2016 r.]

⁶³ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Ezetimibe and Atorvastatin. November 2012. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/ezetimibe-atorvastatin.pdf> [dostęp 14.01.2016 r.]

⁶⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych, “Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)”, 2009 r.

⁶⁵ Obwieszczenie z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/Obwieszczenie-Ministra-Zdrowia-z-dnia-23-grudnia-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-stycznia-2016-r> [dostęp 18.01.2016 r.]

⁶⁶ Rejestr Produktów Leczniczych. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> [dostęp 18.01.2016 r.]

⁶⁷ AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku 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. Analiza weryfikacyjna. 15 kwietnia 2015 r. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/027/AWA/027_AWA_OT_4350_8_Rosulip_Plus_hipercholesterolemia_2015.04.16.pdf [dostęp 21.01.2016 r.]

⁶⁸ Jun M., Foote C., Lu J. i wsp. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375; 1875-84

⁶⁹ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.