

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

ALIROKUMAB (PRALUENT) W LECZENIU HETEROZYGOTYCZNEJ POSTACI HIPERCHOLESTEROLEMII RODZINNEJ

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 01.06.2017

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] definiowanie problemu decyzyjnego, nadzór nad przebiegiem prac
[REDACTED] problem zdrowotny, wytyczne postępowania terapeutycznego, finansowanie
[REDACTED] problem zdrowotny
[REDACTED] charakterystyki produktów leczniczych

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały:

[REDACTED]
[REDACTED]

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja	9
2.2. Etiopatogeneza i postaciach hipercholesterolemii.....	9
2.3. Diagnostyka	11
2.4. Epidemiologia.....	14
2.4.1. Polska.....	14
2.5. Obraz kliniczny.....	15
2.6. Leczenie	16
2.6.1. Zmiana stylu życia.....	17
2.6.2. Farmakoterapia.....	17
2.6.3. LDL-afereza	20
2.6.4. Podsumowanie	21
2.7. Przebieg naturalny choroby i rokowanie	21
2.8. Ocena związku między stężeniem LDL-C a występowaniem klinicznie istotnych punktów końcowych.....	22
2.9. Zależność pomiędzy kontrolą innych frakcji lipidowych a ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych	24
2.9.1. Cholesterol całkowity (TC)	24
2.9.2. Cholesterol nie-HDL (nie-HDL-C).....	24
2.9.3. Trójglicerydy (TG)	24
2.9.4. Lipoproteina a (Lp(a)).....	25
2.9.5. Apolipoproteina B (ApoB).....	25
2.9.6. Apolipoproteina A1 (Apo A1).....	25
2.9.7. Lipoproteina wysokiej gęstości (HDL-C)	25
3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO.....	27
3.1. Analiza wytycznych praktyki klinicznej.....	28
3.1.1. Cel terapii.....	28
3.1.2. Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia.....	28
3.1.3. Farmakoterapia hipolipemizująca.....	28

3.1.4. LDL-afereza	30
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	33
4.1. Aktualny status refundacyjny leków hipolipemizujących w Polsce i ocena dostępności leczenia	33
4.2. Zapisy proponowanego programu lekowego	42
4.3. Rekomendacje finansowe	44
5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	47
5.1. Praluent (alirokumab).....	47
5.2. Statyny	49
5.3. Ezetrol (ezetymib)	60
5.4. Atozet (ezetymib + atorwastatyna).....	63
5.5. LDL-afereza	66
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	69
6.1. Populacja	69
6.2. Interwencja	70
6.3. Komparatory	71
6.4. Punkty końcowe	71
6.5. Uzasadnienie wyboru komparatorów	72
7. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	74
7.1. Analiza kliniczna.....	74
7.2. Analiza ekonomiczna	74
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	75
8. BIBLIOGRAFIA	77
SPIS TABEL	85
SPIS RYSUNKÓW	86

INDEKS SKRÓTÓW

ACC	Wyższa Szkoła Kardiologii USA <i>American College of Cardiology</i>
ALI	Alirokumab <i>Alirocumab</i>
ALT	Aminotransferazy alaninowej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ApoA1	Apolipoproteina A1
ApoB	Apolipoproteina B
APOB	Gen apoB
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków
bd	brak danych
BCSH	Brytyjskie Towarzystwo Hematologii <i>British Society of Haematology</i>
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA <i>Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment</i>
CHD	Choroba wieńcowa (Choroba niedokrwienna serca) <i>Coronary Heart Disease</i>
CI	Przedział ufności <i>Confidence interval</i>
CV	Sercowo-naczyniowy <i>Cardiovascular</i>
CVD	Choroba sercowo-naczyniowa <i>Cardiovascular Disease</i>
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy <i>deoxyribonucleic acid</i>
EAS	Europejskie Stowarzyszenie Miażdżycowe <i>European Atherosclerosis Society</i>
EMA	Europejska Agencja Leków <i>European Medicines Agency</i>
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne <i>European Society of Cardiology</i>
EZE	Ezetymib <i>Ezetimibe</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków USA <i>US Food and Drug Administration</i>
FH	Hipercholesterolemia rodzinna <i>Familial hypercholesterolemia</i>
HAS	Francuska Agencja HTA <i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA1C	Hemoglobina glikowana
HDL-C	Cholesterol lipoproteiny wysokiej gęstości <i>High-density lipoproteins cholesterol</i>
heFH	Postać heterozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej <i>Heterozygous familial hypercholesterolemia</i>

HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności <i>Human immunodeficiency virus</i>
hoFH	Postać homozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej <i>Homozygous familial hypercholesterolemia</i>
HR	Hazard względny <i>Hazard ratio</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>Health Technology Assessment</i>
IAS	Międzynarodowe Towarzystwo Miażdżycowe <i>International Atherosclerosis Society</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – rewizja 10 <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision</i>
IDL	Lipoproteina o średniej gęstości <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
IQWiG	Niemiecka Agencja HTA <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KLRwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
I.z.	Lek złożony
LDL	Lipoproteina niskiej gęstości <i>Low-density lipoprotein</i>
LDL-C	Cholesterol lipoproteiny niskiej gęstości <i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
LDLR	Gen receptora LDLR <i>LDL receptor gene</i>
LLT	Leczenie hipolipemiczne <i>Lipid-lowering treatment</i>
mg/dl	miligramy/decylitr
NCPE Ireland	Irlandzka Agencja HTA <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	Narodowa Służba Zdrowia <i>National Health Service</i>
NHS Scotland	Szkocka Narodowa Służba Zdrowia <i>National Health Service Scotland</i>
NICE	Angielska Agencja HTA <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
nie-HDL-C	Wszystkie elementy wchodzące w skład cholesterolu całkowitego minus cholesterol lipoproteiny wysokiej gęstości.
NLA	Narodowe Stowarzyszenie Lipidowe USA <i>(US) National Lipid Association</i>
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
PBAC	Australijska Agencja HTA <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCSK9	Konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typ 9 <i>Proprotein convertase subtilisin/kexin 9</i>
PK	Punkt końcowy
PPAR	Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów <i>Peroxisome proliferator-activated receptors</i>
PS	Przegląd systematyczny

PTL	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTK	Polskie Towarzystwo Lipidowe
PUFA	Wielonienasycone kwasy tłuszczowe <i>Polyunsaturated fatty acid</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>Randomized clinical trial</i>
ref	Grupa referencyjna
RR	Ryzyko względne <i>Relative risk</i>
SCORE	System metodycznej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
SD	Odchylenie standardowe <i>(Standard Deviation)</i>
SMC	Szkocka Agencja HTA <i>Scottish Medicines Consortium</i>
TC	Cholesterol całkowity <i>Total cholesterol</i>
TG	Trójglicerydy <i>Triglyceride</i>
VLDL-C	Cholesterol lipoproteiny bardzo niskiej gęstości <i>Very-low-density lipoproteins cholesterol</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>World Health Organization</i>

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie preparatu Praluent (alirokumab, ALI), stosowanego w ramach iniekcji podskórnej w dawce 150 mg co dwa tygodnie (Q2Q), [REDACTED]

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. Opis problemu zdrowotnego,
2. Przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. Prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. Przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego ALI oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. Analizę rekomendacji dotyczących finansowania ALI oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. Określenie populacji docelowej, w której największe korzyści przyniesie zastosowanie ALI i wskazanie niezaspokojonych potrzeb pacjentów,
7. Wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać ALI w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. Proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie ALI ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Hipercholesterolemia rodzinna (kod ICD10 E78.01) jest dziedziczną postacią dyslipidemii. Cechuje się ona podwyższonym stężeniem lipoprotein niskiej gęstości (LDL-C) w surowicy, co prowadzi do powstawania płytek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. Następstwem tego procesu jest zwiększenie wystąpienia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD, *cardiovascular disease*). Według wytycznych europejskich towarzystw ESC/EAS 2016 u zdrowego pacjenta za nieprawidłowe uznaje się stężenie LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (≥ 115 mg/dl) i/lub stężenie cholesterolu całkowitego (TC) $\geq 5,0$ mmol/l (≥ 190 mg/dl). [1]

2.2. Etiopatogeneza i postaci hipercholesterolemii

Klasyfikacja wyróżnia hipercholesterolemię pierwotną (monogenową – rzadszą, ale przeważnie bardziej nasiloną, oraz wielogenową – częstszą i mniej dotkliwą) oraz wtórną [2].

1. **Hipercholesterolemia pierwotna** (kod ICD10: E78.0; czysta hipercholesterolemia) to schorzenie rozwijające się w wyniku współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych.

a. **Hipercholesterolemia rodzinna** (ang. *familial hypercholesterolemia*, FH) (kod ICD10: E78.01) jest jedną z najczęściej występujących chorób monogenowych, występującą z częstością 1:250. Najczęstsze mutacje prowadzące do rozwoju choroby to mutacje autosomalne dominujące wiążące się z nieprawidłowościami w obrębie jednego z następujących genów:

- LDLR – gen receptora LDL,
- APOB – gen apolipoproteiny B,
- PCSK9 – gen konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typ 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin 9*).

Mutacja w obrębie genu LDLR zaburza budowę i/lub funkcję receptorów LDL, co prowadzi do obniżenia ich aktywności. Mutacja w obrębie genu APOB prowadzi do słabszego przyłączenia się apolipoproteiny B do receptora LDL. Powoduje to zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL-C do tego receptora, a w konsekwencji wzrost stężenia tej frakcji cholesterolu w osoczu. Z kolei mutacja w obrębie PCSK9 powoduje zwiększenie aktywności kodowanego przez nie białka, co prowadzi do rozpadu receptorów LDL-C w lizosomach wątroby i tym samym do zwiększenia stężenia LDL-C w osoczu. Szacuje się, iż w nawet do 40% przypadków rodzinnej hipercholesterolemii nie można powiązać z mutacją któregokolwiek z 3 wymienionych wyżej genów, dlatego też negatywny wynik testu genetycznego nie może być podstawą wykluczenia

choroby. [2, 3] Osoby z rodzinnymi zaburzeniami lipidowymi należą do grupy dużego lub bardzo dużego (w przypadku współistnienia choroby niedokrwiennej serca) ryzyka sercowo-naczyniowego (CV). [1]

W ramach FH rozpoznaje się:

- i. **postać homozygotyczną** (ang. *homozygous familial hypercholesterolemia*, hoFH) – dziedziczenie zmutowanego genu następuje po obojgu rodzicach. Występuje z częstotliwością 1:300 000. W przypadku mutacji genów LDLR u pacjenta występuje praktyczny zanik funkcji receptora LDL w wątrobie i bardzo wysokie stężenia LDL-C i TC, co prowadzi do powstawania blaszek miażdżycowych już we wczesnym dzieciństwie. Objawy choroby niedokrwiennej serca (inaczej wieńcowej, ang. *Coronary Heart Disease*, CHD) pojawiają się średnio już w 3. dekadzie życia. [4]
 - ii. **postać heterozygotyczną** (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, heFH) – dziedziczenie zmutowanego genu następuje tylko po jednym z rodziców. Stężenie LDL-C jest niższe niż w przypadku hoFH i waha się przeważnie w zakresie między 200 a 400 mg/dl. CHD rozwija się w 4. lub 5. dekadzie życia u mężczyzn a u kobiet średnio 10 lat później. W niektórych przypadkach obserwuje się również zwiększenie stężenia trójglicerydów (TG). [2, 4]
- b. **Hipercholesterolemia wielogenowa** uwarunkowana jest nieprawidłową dietą oraz występowaniem licznych polimorfizmów w genach odpowiadających za gospodarkę lipidową. Postać ta charakteryzuje się zwykle niższym stężeniem LDL-C w porównaniu z hipercholesterolemią monogenową, jednak związane z nią ryzyko choroby niedokrwiennej serca jest wyższe niż średnie ryzyko w populacji ogólnej. [2]

2. **Hipercholesterolemia wtórna** jest następstwem innych chorób lub zażywania leków. Główne przyczyny wtórnego zwiększenia LDL-C w osoczu zostały wymienione w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Główne przyczyny hipercholesterolemii wtórnej [2]

Główne przyczyny hipercholesterolemii wtórnej	
Choroby	<ul style="list-style-type: none"> • Niedoczynność tarczycy • Zespół nerczycowy • Choroby wątroby przebiegające z cholestazą • Zespół Cushinga • Jadłowstręt psychiczny
Leki	<ul style="list-style-type: none"> • Progestageny • Kortykosteroidy • Inhibitory proteazy stosowane w leczeniu HIV • Tiazydowe leki moczopędne • Wybrane β-blokery

2.3. Diagnostyka

Obecnie, w krajach zachodnich, w diagnostyce heFH powszechnie wykorzystuje się kryteria opracowane przez *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) oraz *Simon Broome*. [5] Zgodnie ze stanowiskiem polskich ekspertów oraz najnowszych wytycznych leczenia zaburzeń lipidowych opracowanych przez Polskie Towarzystwo Lipiologiczne (PTL), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRWP) oraz Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), w codziennej praktyce rekomenduje się stosowanie skali DLCN. [3]

Kryteria stosowane w przypadku obu narzędzi obejmują ocenę:

- hipercholesterolemii (nieleczone osoby dorosłe z LDL-C >190 mg/dl lub TC >310 mg/dl, nieleczone dzieci/młodzież z LDL >160 mg/dl lub TC >230 mg/dl);
- historii przedwczesnej CHD (u mężczyzn <55rż u kobiet <60 rż) lub innych chorób sercowo-naczyniowych;
- obecności żółtaków lub rąbka starczego rogówki;
- wywiadu rodzinnego sugerującego FH (ze szczególnym naciskiem na krewnych I stopnia: rodzice, rodzeństwo, dzieci). [5]

Rozpoznanie genetyczne heFH polega na przeprowadzeniu badania DNA potwierdzającego obecność mutacji w jednym z trzech genów (apoB, LDLR i PCSK9). [5] Badanie genetyczne, mimo iż przesądza o rozpoznaniu, nie wpływa jednak na leczenie (leczymy bowiem fenotyp nie genotyp). Co więcej, należy pamiętać, iż ze względu na nieznaną większość wszystkich mutacji, które odpowiadają za rozwój choroby, negatywny wynik badania genetycznego nie może stanowić o wykluczeniu choroby (Rysunek 1). Należy także zwrócić uwagę, iż samo badanie stężenia LDL-C u chorego oraz jego najbliższych członków rodziny, wraz z zebraniem dokładnego wywiadu i badaniem przedmiotowym, pozwala na rozpoznanie heFH i wdrożenie odpowiedniego leczenia niezależnie od wyników badania genetycznego. [3, 6]

Rysunek 1.
Zależność między diagnozą kliniczną heFH a obecnością mutacji (na podstawie [6])



W procesie diagnostycznym należy wykluczyć możliwe wtórne przyczyny hipercholesterolemii, między innymi cukrzycę czy stosowanie przez pacjenta kortykosteroidów. Jak wskazują dane prezentowane przez ESC/EAS liczba osób z niezdiagnozowaną heFH jest bardzo wysoka i może sięgać 80% przypadków. [1] Inne źródła mówią o jeszcze wyższych wartościach wskazując, że w niektórych krajach procent osób niezdiagnozowanych sięga nawet 99% (Australia, USA, Kanada). [6] Według danych historycznych z 1998 r. w Polsce zdiagnozowano jedynie 5% chorych na FH. [7]

Szczegółowe kryteria *Dutch Lipid Clinic Network* i *Simon Broome* przedstawiono wraz z interpretacją w poniższej tabeli (Tabela 2, Tabela 3).

Tabela 2.
Kryteria *Dutch Lipid Clinic Network* pozwalające zdiagnozować heFH [1, 3, 7, 8]

Kryterium	Punkty
Historia rodziny	
Krewny pierwszego stopnia z rozpoznaną przedwczesną (mężczyźni <55 r. ż., kobiety <60 r. ż.) chorobą naczyniową lub wieńcową i /lub z LDL-C >95. centyla (190 mg/dl)	1
Krewny pierwszego stopnia z żółtakami ścięgien lub rąbkami starczym rogówki z LDL-C >95. centyla (155 mg/dl)	2
Dziecko <18 r. ż. Z LDL-C > 95. centyla	2
Wywiad kliniczny	
Pacjent z przedwczesną (mężczyźni <55 r. ż., kobiety <60 r. ż.) chorobą niedokrwienną serca	2
Pacjent z przedwczesną (mężczyźni <55 r. ż., kobiety <60 r. ż.) chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych	1
Badanie przedmiotowe	
Żółtaki ścięgien	6

Kryterium	Punkty
Rąbek staczy rogówki <45 r. ż.	4
Badania laboratoryjne (stężenie LDL-C)	
>8,5 mmol/l; >330 mg/dl	8
6,5–8,4 mmol/l; 250–329 mg/dl	5
5,0–6,4 mmol/l; 190–249 mg/dl	3
4,0–4,9 mmol/l; 155–189 mg/dl	1
Analiza DNA	
Mutacja genu LDLR, APOB lub PCSK9	8
Rozpoznanie	
Diagnozę ustala się na podstawie sumy punktów.	
Pewna diagnoza FH	>8 punktów
Prawdopodobna diagnoza FH	6–8 punktów
Możliwa diagnoza FH	3–5 punktów

Tabela 3.
Kryteria *Simon Broome* pozwalające zdiagnozować heFH [9]

Punkty	Kryterium	
A	Stężenie cholesterolu całkowitego	
	Osoba poniżej 16 r. ż. > 260 mg/dl	
	Osoba powyżej 16 r. ż. > 290 mg/dl	
	LUB	
	Stężenie LDL-C	
	Osoba poniżej 16 r. ż. > 155 mg/dl Osoba powyżej 16 r. ż. > 190 mg/dl	
B	Żółtaki ścięgien u pacjenta lub krewnego I i II stopnia	
C	Obecność mutacji genu LDLR, APOB lub PCSK9	
D	Zawał serca u krewnych I stopnia przed 60 r. ż. Lub krewnych II stopnia przed 50 r. ż.	
E	Stężenie TC powyżej 290 mg/dl u dorosłego krewnego I lub II stopnia albo stężenie TC powyżej 260 mg/dl rodzeństwa przed 16 r. ż.	
Rozpoznanie FH	Pewne FH	obecność łącznie A i B lub samego C
	Prawdopodobne FH	obecność łącznie A i D lub łącznie A i E

2.4. Epidemiologia

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) szacuje, iż na świecie w 2008 roku na hipercholesterolemię, zdefiniowaną jako stężenie TC ≥ 190 mg/dl, cierpiało niemal 39% osób dorosłych (37,3% mężczyzn i 40,2% kobiet). Największy odsetek osób z wysokim stężeniem TC odnotowano przede wszystkim w bogatych krajach europejskich oraz Zjednoczonych Emiratach Arabskich, Japonii, Nowej Zelandii i USA. [10, 11].

Z danych historycznych wynika, że częstość występowania heFH (*prevalence*) wynosi 1/500 w populacji ogólnej [12], jednak zgodnie z wynikami najnowszych badań wartość ta, wśród białych mieszkańców Europy, może wynosić nawet 1/200-1/250 [5, 13, 14]. Postać hoFH występuje znacznie rzadziej – chorobowość w tym przypadku określa się na poziomie 1/300 000 (wg danych holenderskich). Ze względu na etiologię choroby i autosomalny charakter dziedziczenia mutacji związanych z rozwojem FH w niektórych populacjach można zaobserwować zwiększoną częstość FH (tzw. efekt założyciela). [5]

2.4.1. Polska

Chorobowość FH w populacji polskiej oceniano w metaanalizie Pająk 2016, w ramach której przeprowadzono kumulację wyników 6 badań populacyjnych przeprowadzonych w Polsce. Łącznie do analizy włączono 37 889 osób w wieku od 20 do 79 lat. [15] Jako kryterium rozpoznania FH w odnalezionej pracy stosowano skalę DLCN (*Dutch Lipids Clinics Network*; patrz Rozdz. 2.3), przy czym ocena punktowa dokonywana była w sposób retrospektywny na podstawie charakterystyki pacjentów, gdyż w żadnym z włączonych badań nie stosowano oceny DLCN. Mając na uwadze, iż charakterystyka pacjentów w badaniach pierwotnych nie obejmowała wszystkich elementów ocenianych w skali DLCN (obecność żółtaków, obwódki rogówki, krewnych I-stopnia z hipercholesterolemią), można przypuszczać, iż punktacja w przeprowadzonej metaanalizie została zaniżona w stosunku do warunków rzeczywistych.

Chorobowość heFH (zdefiniowana jako wynik ≥ 6 punktów w skali DLCN, wskazujący na co najmniej prawdopodobną chorobę) wynosiła 404 przypadki na 100 tys. osób [redacted]. U siedmiu pacjentów stwierdzono więcej niż 8 punktów w skali DLCN, co – według skali DLCN – oznacza pewną diagnozę heFH i odpowiada rozpowszechnieniu na poziomie 18/100 tys. osób, przy czym z uwagi na opisane wcześniej ograniczenia metaanalizy oszacowanie to jest najpewniej zaniżone w stosunku do rzeczywistego rozpowszechnienia chorych spełniających kryteria pewnej diagnozy heFH.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania heFH (≥ 6 punktów) w zależności od płci i wieku (Tabela 4).

Tabela 4.
Częstość występowania HeFH w zależności od płci i wieku na podstawie badania Pająk 2016

Przedział wiekowy	Mężczyźni	Kobiety
20–34	0%	0%
35–44	0,10%	0,24%
45–54	0,33%	0,71%
55–64	0,19%	0,77%
≥65	0,09%	0,37%

Po ekstrapolacji powyższych danych epidemiologicznych na populację Polski oszacowano, iż co najmniej prawdopodobna diagnoza heFH może dotyczyć około [REDACTED] osób w Polsce.

Tabela 5.
Liczba dorosłych pacjentów z FH w Polsce - oszacowania

Parametr	Wartość	Źródło
Liczebność populacji Polski ≥18. roku życia	31 532 051	Główny Urząd Statystyczny 2016 [16]
Chorobowość FH (≥6 punktów w skali DLCN)	[REDACTED]	Pająk 2016 [15]
Liczba pacjentów z potencjalną diagnozą FH w Polsce (≥6 punktów w skali DLCN)	[REDACTED]	[REDACTED]

Innych danych pozwalających na określenie zapadalności i chorobowości w populacji polskiej nie odnaleziono. Szczegółowe oszacowania populacji docelowej przedstawiono w ramach analizy wpływu na budżet płatnika stanowiącej oddzielny dokument.[17]

2.5. Obraz kliniczny

Postać genotypowa FH warunkuje stężenie LDL-C w osoczu, co z kolei przekłada się na nasilenie objawów przedmiotowych obserwowanych u pacjenta. [18] U chorych z heFH stężenie LDL-C waha się przeważnie w zakresie między 200 a 400 mg/dl. Pacjenci z heFH na początkowym etapie rozwoju choroby nie doświadczają objawów związanych z podwyższonym stężeniem LDL-C. Zbyt późno zdiagnozowana lub nieleczona FH prowadzi natomiast do odkładania się cholesterolu w tkankach, co powoduje wystąpienie charakterystycznych objawów zewnętrznych tj. rąbka starczego rogówki oraz żółtaków (płaskich powiek, ścięgna Achillesa, guzkowatych lub wyniosłych skórnych, zwykle występujących na wyprostnych powierzchniach stawów kolanowych i łokciowych). [2, 5, 19, 20] Obecnie jednak w erze rozpowszechnienia leczenia statynami, objawy takie występują niezmiernie rzadko.

Rąbek starczy rogówki i żółtaki są objawem, którego wykrycie u pacjenta często wystarcza do prawidłowego zdiagnozowania FH, a ich obecność jest powiązana z trzykrotnie wyższym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. [21] Mimo że żółtaki nie mają żadnych dalszych objawów klinicznych, rąbek starczy rogówki jest związany między innymi ze zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym oka. [22]

Złogi cholesterolu aterogennego (tj. odpowiadającego za powstawanie blaszki miażdżycowej) w naczyniach krwionośnych prowadzą do przedwczesnych chorób CVD, stąd wczesne objawy miażdżycy u pacjentów w wieku 50-60 lat uznawane są za pośredni objaw FH. [23]

2.6. Leczenie

Celem leczenia heFH jest obniżenie stężenia LDL-C do poziomu, który w konsekwencji pozwoliłby obniżyć ryzyko CV. U chorych z bardzo dużym ryzykiem CV (m.in. pacjenci z heFH, u których rozpoznano CVD) docelowe stężenie LDL-C wynosi <70 mg/dl. Alternatywnie, w przypadku trudności z osiągnięciem wyznaczonego celu należy dążyć do ≥ 50 -procentowej redukcji LDL-C w stosunku do wartości początkowych. U pacjentów z dużym ryzykiem CV (m.in. pozostali chorzy z heFH) stężenie LDL-C powinno utrzymywać się na poziomie nieprzekraczającym 100 mg/dl. [1, 3] Stężenie cholesterolu nie-HDL-C i/lub ApoB może stanowić II-rzędowy cel terapii (Tabela 6). [3]

Tabela 6.
Docelowe stężenie LDL-C, nie HDL-C i ApoB [3]

	Ryzyko	Docelowe stężenie lipidów
Małe	Ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej $<1\%$ wg Pol-SCORE	LDL-C <115 mg/dl
Umiarkowane	Ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej $\geq 1\%$ i $<5\%$ wg Pol-SCORE	nie HDL-C <145 mg/dl
Duże	Silny pojedynczy czynnik ryzyka (rodzenna dyslipidemia , ciężkie nadciśnienie tętnicze)	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-C <100 mg/dl lub redukcja o $\geq 50\%$, jeśli wyjściowa wartość wynosi 100–190 mg/dl • nie-HDL-C <130 mg/dl • ApoB <100 mg/dl
	Cukrzyca typu 1 i typu 2 bez dodatkowego czynnika ryzyka lub uszkodzenia narządowego	
	Umiarkowane stadium przewlekłej choroby nerek (GFR: 30–59 ml/min/1,73m ²)	
	Ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej $\geq 5\%$ i $<10\%$ wg Pol-SCORE	
Bardzo duże	Rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-C <70 mg/dl lub redukcja o $\geq 50\%$, jeśli wyjściowa wartość wynosi 70–135 mg/dl • nie-HDL-C <100 mg/dl • ApoB <80 mg/dl
	Cukrzyca typu 1 i typu 2 z ≥ 1 czynnikiem ryzyka lub uszkodzeniem narządowym (np. mikroalbuminuria)	
	Ciężka przewlekła choroba nerek (GFR <30 ml/min/1,73m ²)	
	Ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej $\geq 10\%$ wg Pol-SCORE	

Pol-SCORE - skala służąca do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji polskiej.

Określenie wyjściowego ryzyka CV oraz stężenia LDL-C służy m.in. do wyboru najwłaściwszej metody leczenia. [3, 5]

2.6.1. Zmiana stylu życia

Podstawą leczenia każdej postaci hipercholesterolemii jest zmiana stylu życia. Pacjentom zaleca się zwiększenie poziomu aktywności fizycznej, unikanie palenia wyrobów tytoniowych, utrzymanie lub osiągnięcie ciśnienia tętniczego <140/90 mmHg i wskaźnika masy ciała <25 kg/kg² oraz odpowiednią dietę. [8] Ze względu na etiologię choroby, w przypadku pacjentów z FH, zmiana stylu życia nie wystarcza by stężenie LDL-C do oczekiwanego poziomu, stąd konieczne jest jednoczesne włączenie dodatkowego postępowania farmakologicznego. [8]

2.6.2. Farmakoterapia

W ramach hipolipemizującego leczenia farmakologicznego (LLT, *lipid-lowering therapy*) heFH można zastosować statyny (leki z wyboru), inhibitory wchłaniania cholesterolu, inhibitory PCSK9, żywice jonowymienne, a w niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów z dodatkowym zaburzeniem stężenia TG, możliwe jest także włączenie fibratów. U pacjentów, u których nie osiąga się celu terapeutycznego pomimo zastosowania statyn podawanych w maksymalnych tolerowanych dawkach w połączeniu z innymi lekami hipolipemizującymi, oraz u chorych z hoFH, można rozważyć zastosowanie zabiegu LDL-aferezy. [1, 3, 5]

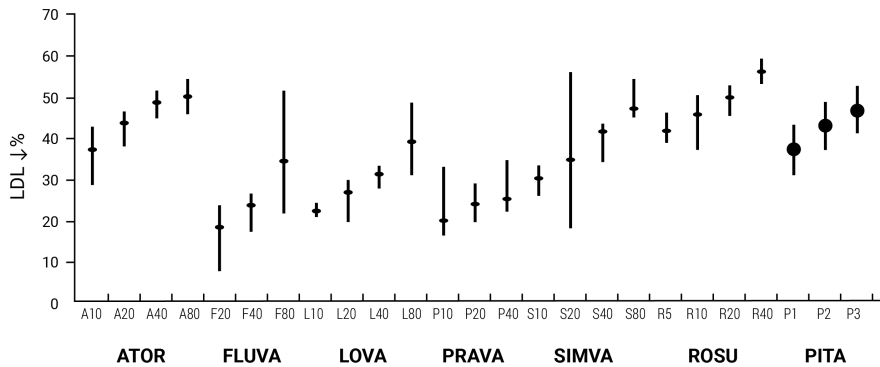
2.6.2.1. Statyny

Statyny są lekami pierwszego rzutu w leczeniu heFH, a ich działanie polega na zahamowaniu syntezy cholesterolu w wątrobie. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego cholesterolu prowadzi do wzrostu aktywności receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, co skutkuje wzmożeniem wychwytu cząsteczek LDL-C z krwi i spadkiem stężenia tej lipoproteiny w osoczu. [1, 3, 5]

Stopień redukcji stężenia LDL-C zależy od jego wyjściowego poziomu, dawki i rodzaju (siły) statyny (Rysunek 2). [3, 24] W przypadku rozpoczęcia leczenia najsilniejszymi lekami z tej grupy, tj. atorwastatyną i rosuwastatyną, spodziewana % (procentowa) redukcja LDL-C wynosi od 50-60%. U pacjentów niekiedy możliwe jest zaobserwowanie odmiennej wielkości odpowiedzi, co wynikać może z indywidualnych uwarunkowań genetycznych pacjenta wpływających na metabolizm cholesterolu i statyn. [25, 26] Zaobserwowano, iż podwojenie dawki leku pozwala na uzyskanie dodatkowego spadku stężenia LDL-C tylko o 6% (tzw. Reguła 6-tek). Sądzi się, iż powiązane jest to ze zwrotnym wzrostem aktywności enzymu proproteinowej konwertazy subtilizyny/keksyny 9 (PCSK9), który prowadzi do rozpadu receptorów LDL-C w lizosomach wątroby, wobec czego, po

wprowadzeniu cząsteczek LDL-C do wnętrza komórek wątroby, nie wracają one do błony komórkowej, aby przyłączyć kolejne lipoproteiny.

Rysunek 2.
Stopień redukcji stężenia LDL-C zależnie od dawki i rodzaju zastosowanej statyny [24]



ATOR – atorwastatyna, FLUVA – fluwastatyna, LOVA – lowastatyna, PRAVA – prawastatyna, SIMVA – simwastatyna, ROSU – rosuwastatyna, PITA - pitawastatyna

Statyny uznawane są za jedne z najlepiej przebadanych leków stosowanych w terapii CVD. Dostępne dowody naukowe wskazują, że statyny znacząco obniżają ryzyko śmierci z powodów CVD oraz zapadalność na choroby z tej grupy niezależnie od płci oraz we wszystkich grupach wiekowych. [1]

Mimo że statyny są na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów, ich stosowanie może wiązać się z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Objawy mięśniowe należą do najczęściej obserwowanych symptomów u pacjentów przyjmujących statyny (zjawisko miotoksyczności). [1, 3] Najpoważniejszym z nich jest rabdomioliza charakteryzująca się silnymi bólami mięśniowymi, martwicą mięśni oraz mioglobinurią, mogącą prowadzić do niewydolności nerek i śmierci. [27] Częstość występowania rabdomiolizy szacuje się na 1,6–6,5 przypadków na 100 tys. osób/rok. [28] Powszechniejszym zdarzeniem niepożądanym odnotowywanym w trakcie przyjmowania statyn są bóle mięśniowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego oraz tkliwość mięśni (mialgia). Czynniki mającymi wpływ na wzrost ryzyka wystąpienia miopatii są m.in.: wiek powyżej 75 lat, płeć żeńska, upośledzenie funkcji nerek lub wątroby, niedoczynność tarczycy, nadużywanie alkoholu, nadmierny wysiłek fizyczny, podatność genetyczna, okres okołoperacyjny i jednoczesne zastosowanie leków wpływających hamująco na metabolizm statyn (m.in. klarytromycyny, erytromycyny, azolowych leków przeciwgrzybiczych, ale także fibratów, sulfonamidów czy preparatów ze sfermentowanego czerwonego ryżu). [1, 3]

Pacjenci stosujący statyny mogą również doświadczać niewielkiego wzrostu aminotransferazy alaninowej (ALT), markera uszkodzeń wątroby. Efekt ten jest częściej widoczny u osób stosujących statyny w najwyższych dawkach. [29] Nie potwierdzono jednak bezpośredniego związku stosowania statyn z uszkodzeniem wątroby, dlatego najnowsze wytyczne nie rekomendują monitorowania stężenia ALT w trakcie leczenia statynami. [30] Stwierdzono również zwiększoną częstość

występowania proteinurii, przede wszystkim u pacjentów stosujących rosuwastatynę w dawce 80 mg. Przy maksymalnej rekomendowanej dawce (40 mg) proteinuria jest jednak rzadsza. [31] U pacjentów leczonych statynami zaobserwowano także zwiększone stężenie HbA1c i tym samym zwiększone ryzyko rozwoju świeżej cukrzycy typu 2 (T2DM). [3, 32]

2.6.2.2. Inhibitory wchłaniania cholesterolu

Ezetymib (EZE) jest pierwszym lekiem obniżającym stężenie lipidów, który wybiórczo hamuje pobieranie cholesterolu w przewodzie pokarmowym, nie zakłócając przy tym absorpcji substancji odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach. Poprzez zahamowanie wchłaniania cholesterolu, EZE redukuje ilość cholesterolu docierającego do wątroby. W odpowiedzi zwiększa się liczba receptorów LDL na powierzchni komórek wątroby i wychwyt cząsteczek endogennego LDL-C. [1, 3]

EZE stosuje się w monoterapii w przypadku nietolerancji statyn, a u pacjentów, u których wymagane jest dalsze zmniejszanie stężenia, zalecane jest podawanie LDL-C w skojarzeniu ze statynami, do których wykazuje działanie komplementarne i addytywne. U pacjentów przyjmujących EZE w monoterapii należy spodziewać się procentowej redukcji LDL-C na poziomie 15-30%, zaś podczas terapii skojarzonej – o dalsze 15-20% w stosunku do terapii statynami. [3, 5]

EZE charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, najczęściej obserwuje się wzrost stężenia enzymów wątrobowych i bóle mięśniowe, przy czym nie mają one na ogół charakteru ciężkiego. [1, 3]

2.6.2.3. Inhibitory PCSK9

Inhibitory PCSK9, będące lekami biologicznymi (przeciwciała przeciwko PCSK9), stanowią uzupełnienie i/lub alternatywę dla standardowej terapii LLT. Enzym PCSK9 jest cząsteczką, której podwyższony poziom w osoczu powoduje degradację receptorów LDL na powierzchni komórek wątroby. Mechanizm działania inhibitorów PCSK9 polega na redukcji osoczowej aktywności PCSK9, dzięki czemu receptory dla LDL-C są wolniej degradowane i zwiększa się ich ilość. To z kolei przekłada się na bardziej sprawne wychwytywanie cząsteczek LDL-C przez hepatocyty, a w konsekwencji na redukcję stężenia LDL-C. [1, 3, 33] Przedstawicielami tej stosunkowo nowej klasy leków są ludzkie przeciwciała monoklonalne: ewolocumab (EVO) i alirokumab (ALI). [1, 3]

Inhibitory PCSK9 najczęściej rozważa się u pacjentów z bardzo wysokim i wysokim ryzykiem CV, z utrzymującymi się – pomimo zoptymalizowanej LLT wysokimi stężeniami LDL-C. Inhibitory PCSK9 przyjmuje się przede wszystkim w schematach dwu- i trójlekowych (w skojarzeniu ze statynami i/lub EZE), a w szczególnych przypadkach także w monoterapii (pacjenci z nietolerancją statyn). Ocenia się, iż skuteczność inhibitorów PCSK9, niezależnie od stosowanej przez pacjenta terapii podstawowej, jest bardzo wysoka i prowadzi do dodatkowej redukcji stężenia LDL-C o 50%. [1, 3]

Do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się reakcje w miejscu podania (zaczerwienie, bolesność) oraz objawy grypopodobne, co jest typowym objawem dla stosowania przeciwciał monoklonalnych. [1, 3]

2.6.2.4. Sekwestranty kwasu żółciowego – żywice jonowymienne

Żywice jonowymienne stosuje się najczęściej jako terapię dodaną do statyn lub jako monoterapię w przypadku wystąpienia u pacjenta nietolerancji statyn. Żywice, wiążąc w jelicie kwasy żółciowe, zmniejszają ich krążenie jelitowo-wątrobowe i tym samym uruchamiają zwrótnie proces przemiany cholesterolu. Na skutek zmniejszenia zawartości TC w hepatocytach zwiększona zostaje ekspresja receptora LDL, co prowadzi do zmniejszenia stężenia LDL-C w surowicy. [1, 3]

Terapia żywicami uznana jest za mniej skuteczną niż w przypadku statyn (redukcja stężenia LDL-C na poziomie 18-25%), w związku z czym powinno się rozważyć stosowanie ich w terapii skojarzonej. [1, 3, 5]

Leki tego typu powodują częste działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, nawet gdy przyjmowane są w małych dawkach. Najczęstszymi są wzdęcia, zaparcia i nudności. Raportuje się również występowanie awitaminozy. Częste są też interakcje z innymi lekami. [1, 3]

2.6.2.5. Fibraty

Fibraty w heFH stosowane są jako terapia uzupełniająca u chorych z jednoczesnym podwyższonym stężeniem trójglicerydów. [34] Fibraty nie stanowią alternatywy dla statyn. [3, 35]

Fibraty są na ogół dobrze tolerowane przez pacjenta. Najczęściej raportowane są umiarkowane działania niepożądane takie jak dyskomfort w obrębie układu trawiennego (<5%) czy wysypki skórne (<2%). Ograniczeniem ich stosowania są opisane wcześniej interakcje ze statynami (Rozdz. 2.6.2.1). [3]

2.6.3. LDL-afereza

U chorych z ciężką hipercholesterolemią, w szczególności hoFH lub heFH i brakiem odpowiedzi pacjenta na terapię LLT, możliwe jest wdrożenie regularnych wysokospecjalistycznych zabiegów LDL-aferezy. Podczas zabiegu pacjenci podłączani są do separatora, który rozdziela elementy morfotyczne oraz osocze, z którego w dalszej kolejności usuwane są cząsteczki LDL-C. [3]

LDL-afereza prowadzi do istotnego zmniejszenia stężenia LDL-C, nawet o 70–80 %, jednak stężenie to wraca do wyjściowego poziomu już po około 2 tygodniach (tzw rebound effect), stąd uśredniona w czasie efektywność tej formy leczenia jest bardzo niska, a chorzy wymagają regularnych zabiegów.

Przerwy pomiędzy zabiegami nie powinny być dłuższe niż 1-2 tygodnie. U pacjentów w dalszym ciągu stosuje się zoptymalizowaną terapię LLT. [3]

Wśród najczęstszych działań niepożądanych LDL-aferezy wymienia się: hipotonię, bóle brzucha, nudności, wymioty, zawroty i bóle głowy. Częściej niż u innych pacjentów zdarzenia niepożądane mogą pojawiać się u osób przyjmujących leki hipotensyjne i antykoagulacyjne. [3]

2.6.4. Podsumowanie

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące dostępnych opcji terapeutycznych, które znajdują zastosowanie w leczeniu heFH w Europie, wraz ze wskazaniem mechanizmu działania i oczekiwanej skuteczności (Tabela 7).

Tabela 7.
Zalecane leczenie heFH, jego mechanizm działania i skuteczność

Rodzaj leczenia	Mechanizm działania	Obniżenie stężenia LDL-C
Zmiana stylu życia		
Dieta	Ograniczenie przyjmowania cholesterolu	Niewystarczające
Leczenie farmakologiczne		
Statyny	Zwiększenie aktywności receptorów LDL	35-60%
Ezetymib	Zmniejszenie absorpcji cholesterolu Zwiększenie aktywności receptorów LDL	15-30% ^a
Inhibitory PCSK9	Zmniejszenie rozpadu receptorów LDL	~50% ^a
Sekwenstraty kwasu żółciowego	Zmniejszenie absorpcji kwasu żółciowego Podwyższenie aktywności receptorów LDL	15%
Fibraty	Nie poznano	Uzupełnienie leczenia u chorych z jednoczesnym wzrostem TG
Leczenie LDL-aferezą		
LDL-afereza	Pozastrojowe odfiltrowanie LDL-C z osocza	70-80% (tuż po zabiegu); stężenie LDL-C pomiędzy zabiegami wraca do poziomu wyjściowego

a) Dodatkowa redukcja stężenia LDL-C względem wartości uzyskanej w monoterapii statynami.

2.7. Przebieg naturalny choroby i rokowanie

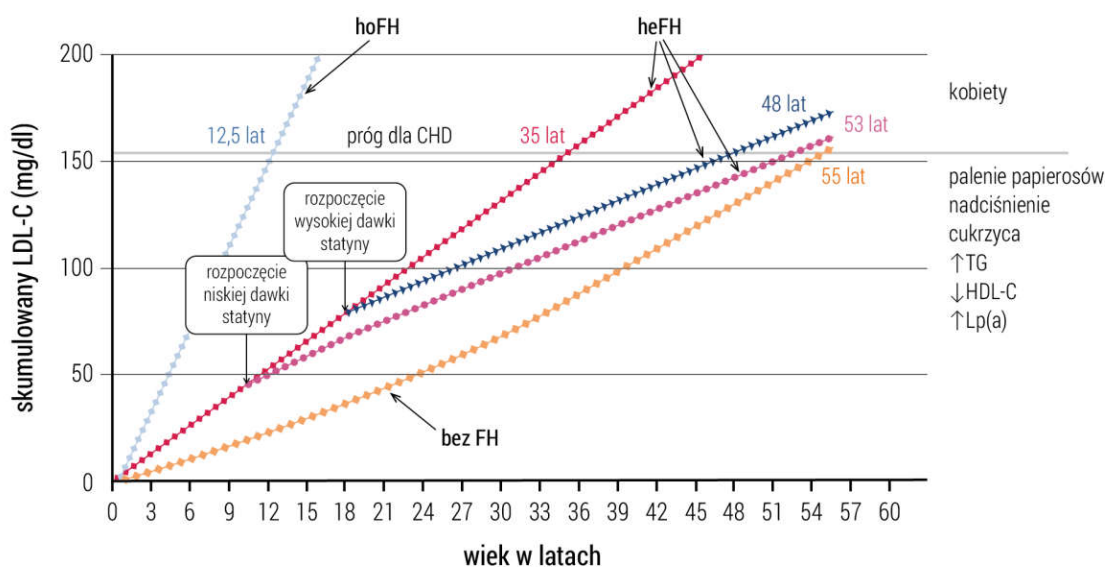
Wysokie stężenie aterogennych frakcji lipidowych w osoczu, w tym LDL-C, jest głównym czynnikiem inicjującym uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju zmian miażdżycowych [36], a w dalszej kolejności – do przedwczesnej choroby wieńcowej [37], chorób tętnic obwodowych [38] i chorób zastawek (szczególnie stenozы aortalnej) [39].

Ostatnie dane wskazują, iż u pacjentów z LDL-C >190 mg/dl i mutacją genu LDLR, APOB lub PCSK9 ryzyko CHD wzrasta 22-krotnie, zaś u pacjentów bez mutacji ryzyko to zwiększone jest „tylko” 6-krotnie w stosunku do populacji ogólnej. [5] Zwraca się także uwagę, iż CHD jest jednocześnie najczęstszą przyczyną przedwczesnego zgonu u pacjentów z FH; udary mózgu występują zaś rzadziej, sugeruje się nawet, iż z podobną częstością jak w populacji ogólnej. [5]

Rozwój naturalny choroby wskazuje, iż u nieleczonych mężczyzn w wieku 50 lat ryzyko wystąpienia incydentu sercowego wynosi 50%, u kobiet w wieku 60 lat – 30%. [5] Szacuje się, iż nieleczona postać heFH skraca długość życia pacjenta o 20–30 lat w porównaniu z przeżywalnością w populacji ogólnej. [7] U pacjentów z FH w wieku między 20. a 39. rokiem życia śmiertelność CV może być nawet 100-krotnie większa niż w populacji zdrowych. [2]

Rokowanie pacjenta uzależnione jest od tempa rozwoju choroby, stąd kluczowe jest wczesne rozpoznanie i wdrożenie zoptymalizowanego leczenia, które u pacjentów z heFH może zmniejszyć ryzyko CV, nawet do poziomu obserwowanego w populacji ogólnej (Rysunek 3). [5]

Rysunek 3.
Zależność stężenia LDL-C w populacji z FH i populacji zdrowych a wiekiem wystąpienia CHD [5]



2.8. Ocena związku między stężeniem LDL-C a występowaniem klinicznie istotnych punktów końcowych

Zgodnie z wytycznymi celem terapii u pacjentów z hiperlipidemią jest redukcja ryzyka wystąpienia zdarzeń CV, co realizowane jest poprzez obniżenie stężenia LDL-C do wartości docelowych. Ze względu na fakt, iż choroby CVD rozwijają się przez wiele lat, a na ryzyko ich rozwoju może wpływać szereg czynników, w badaniach klinicznych oceniających LLT, za I-rzędowy punkt końcowy przyjmuje

się redukcją stężenia LDL-C, która – pomimo iż nie odzwierciedla w sposób bezpośredni poprawy stanu zdrowia i samopoczucia pacjenta – jednak posiada udowodniony związek z szeregiem zdarzeń o wysokiej istotności klinicznej, a w praktyce klinicznej służy powszechnie do oceny efektów terapii hipolipemizującej. [1]

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę zależności między zmianą stężenia LDL-C a częstością występowania zdarzeń CV w dłuższym horyzoncie czasowym w populacji chorych z podwyższonym stężeniem LDL-C.

W pracy Silverman 2016 przeanalizowano wyniki 49 badań, łącznie prowadzone wśród 312 175 pacjentów. Wykazano, iż redukcja LDL-C o 1 mmol/l (38,7 mg/dl) powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia głównych zdarzeń CV (zdefiniowanych jako: śmierć z powodów CV, ostry zawał serca, lub inny ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzacja wieńcowa, udar niedokrwienny) o średnio 23%. [40].

Dane pochodzące z metaanalizy 27 badań RCT (CCT 2015), w których pacjentów z hipercholesterolemią leczono statynami, potwierdzają te zależności. W badaniu udowodniono wpływ terapii na redukcję śmiertelności całkowitej o 10% oraz wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych (*major vascular events*) o 23% przy obniżeniu stężenia LDL-C o każdy 1 mmol/l. [41] W przeglądzie systematycznym DeCaterina 2010 potwierdzono także istotną statystycznie zależność między redukcją LDL-C a ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego, gdzie obniżenie LDL-C o 10% związane było z redukcją ryzyka ocenianego zdarzenia o 4%. [42]

Tabela 8.
Korelacja między LDL-C a redukcją występowania istotnych klinicznie punktów końcowych

PS	N badań / N pts	Wielkość zmiany LDL-C	PK	% redukcja ryzyka [95% CI]	RR [95% CI]
Silverman 2016 [40]	49 / 312 175	Redukcja o 1 mmol/l	Wstąpienia głównych zdarzeń CV ^a	23	0,77 [0,75; 0,79] p<0,001
CTT 2015 [41]	27 / 174 149	Redukcja o 1 mmol/l	Wystąpienia zdarzeń naczyniowych ^b	21	0,79 [0,77; 0,81] ^c p <0,0001
			Śmiertelność ogółem	10	0,90 [0,87; 0,93] ^c
DeCaterina 2010 [42]	78 / 266 973	Redukcja o 10%	Udar niedokrwienny	4	-

b) Śmierć z powodów CV, ostry zawał serca, lub inny ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzacja wieńcowa, udar niedokrwienny;

c) Nie zdefiniowano;

d) Rate ratio.

Przegląd systematyczny Law 2003 w którym uwzględniono wyniki 58 badań randomizowanych wykazał natomiast, że niższe ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń CV – tj. zgonu z powodu CHD oraz zawału serca niezakończonych zgonem – skorelowane jest z obniżeniem stężenia LDL-C, co więcej, ryzyko to ulega dalszej redukcji wraz z czasem trwania terapii LLT. (Tabela 9) [43]

Tabela 9.
Redukcja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie

Rok terapii	% redukcja ryzyka u pacjentów z obniżeniem LDL-C o 1 mmol/l [95% CI]
1.	11 [4; 18]
2.	24 [17; 30]
3–5.	33 [28; 37]
≥6.	36 [26; 45]

2.9. Zależność pomiędzy kontrolą innych frakcji lipidowych a ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych

Dostępne dowody wskazują również na związek innych frakcji lipidowych osocza z ryzykiem wystąpienia zdarzeń CV i zgonów. [3]

2.9.1. Cholesterol całkowity (TC)

Na cholesterol całkowity składają się wszystkie lipoproteiny krążące w osoczu krwi, w tym LDL-C i HDL-C. W metaanalizie Zheng 2003 wykazano, iż ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych zdefiniowanych jako śmierć sercowa lub zawał serca niezakończony zgonem było wyższe o 35% u osób z podwyższonym TC o 1 mmol/l w stosunku do wartości uznawanych za prawidłowe (4,5 mmol/l) (Tabela 10). [44]

2.9.2. Cholesterol nie-HDL (nie-HDL-C)

Stężenie nie-HDL-C oblicza się, odejmując od stężenia TC wartość stężenia HDL-C. Badania kliniczne uwzględnione w metaanalizie Kastelein 2008 pokazują, że stężenie nie-HDL-C przy leczeniu statynami może być równie dobrym, a nierzadko lepszym predyktorem ryzyka CVD, co stężenie LDL-C. Wzrost frakcji nie-HDL-C o jedną jednostkę standardową (32,7 mg/dl) wiązał się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń CV (zdefiniowanych jako: śmierć sercowa, zawał serca niezakończony zgonem, resuscytacja po zatrzymaniu krążenia lub udar) o 19% (Tabela 10). [45]

2.9.3. Trójglicerydy (TG)

Dostępne dowody naukowe wskazują, iż intensywne leczenie obniżające stężenie TG pomaga w przekształcaniu cząsteczek LDL-C w cząsteczki mniej aterogenne i w konsekwencji u chorych z hipertriglicerydemią obserwuje się wysokie stężenie małych gęstych lipoprotein LDL (*small dense*

LDL [sdLDL]). [46–52] Obniżanie zbyt wysokich stężeń TG jest pożądane szczególnie u chorych z wysokim LDL-C, gdyż wysokie stężenie obu wskaźników skorelowane jest z większym ryzykiem wystąpienia CV w porównaniu do chorych z podwyższonym wyłącznie parametrem LDL-C. [53] Redukcja stężenia TG pozwala również obniżyć śmiertelność ogółem oraz ryzyko zdarzeń mózgowo-naczyniowych takich jak udar niedokrwienny [54, 55]

2.9.4. Lipoproteina a (Lp(a))

Lp(a) jest grupą lipoprotein podobnych w budowie do cząsteczek LDL-C. Jej wyjściowe stężenie w osoczu jest uwarunkowane głównie genetycznie, a u pacjentów u których Lp(a) występuje w wyższych stężeniach, ryzyko zawału serca jest istotnie wyższe. [56] Podwyższone stężenie Lp(a) nierzadko występuje jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego niezależny od innych predyktorów ryzyka. U osób, u których zdiagnozowano już CHD związek ten jest widoczny szczególnie w przypadku, gdy stężenie LDL-C jest wyższe niż 130 mg/dl. [57]

2.9.5. Apolipoproteina B (ApoB)

ApoB jest składową częścią cząstek VLDL-C (lipoproteina o bardzo małej gęstości), IDL-C (lipoproteina o średniej gęstości) i LDL-C, a jej zadaniem jest stabilizowanie tych cząstek [58]. Wyniki metaanalizy badań prospektywnych wskazują, że stężenie ApoB wykazuje silny związek z podwyższonym ryzykiem rozwoju CHD. [58]. Wskazano także, iż wzrost stężenia ApoB o jedną jednostkę standardową (32,7 mg/dl) może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń CV (zdefiniowanych jako śmierć sercowa, zawał serca niezakończony zgonem, resuscytacja po zatrzymaniu krążenia lub udar) o 19% (Tabela 10). [45]

2.9.6. Apolipoproteina A1 (Apo A1)

Apo A1 jest głównym składnikiem lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C), znanych z działania antymiażdżycowego. [59] Jak wskazano w metaanalizie 21 badań (6333 pacjentów) niskie stężenia ApoA1 skorelowane są ze wzrostem ryzyka wystąpienia CHD (Tabela 10). [60]

2.9.7. Lipoproteina wysokiej gęstości (HDL-C)

Wysokie stężenie lipoproteiny wysokiej gęstości (HDL-C) wykazuje prewencyjne działanie w stosunku do wystąpienia zdarzeń CVD. Badania pokazują, że wyższe stężenie HDL-C u pacjenta ma pozytywny wpływ na prewencję CHD, efekt ten jest jednak słabszy (lub nie występuje) w prewencji wtórnej niż w prewencji pierwotnej (podobnie jak w prewencji pierwotnej u pacjentów z czynnikami ryzyka przebiegającymi z zapaleniem czy stresem oksydacyjnym, np. cukrzyca). [61, 62]

Wyniki metaanalizy 8 badań wskazują, iż pacjenci, u których stężenie HDL-C przyjmuje wyższe wartości, wykazują niższe ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń CV. Zmiana parametru o 1SD pozwala na obniżenie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń CV (zdefiniowanych jako zgon lub zawał serca niezakończony zgonem, innych CHD zakończone zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub udar) o 17% (Tabela 10). [63]

Tabela 10.
Wyniki wybranych metaanaliz przedstawiające wpływ stężenia lipidów na występowanie zdarzeń CV

Badanie	N pacjentów/ N badań lub kohort	Parametr lipidowy	Efekt [95% CI]
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe			
Boekholdt 2013 [63]	38 153 / 8	↑HDL ^a	HR = 0,83 [0,81; 0,86]
Kastelein 2008 [45]	18 889 / 2	↑Nie-HDL-C ^b	HR = 1,19 [1,14; 1,25]
		↑ApoB ^b	HR = 1,19 [1,14; 1,24]
Zhang 2003 [44]	352 033 / 29	↑TC ^c	HR = 1,45 [1,35; 1,55] ^d
CHD			
Khuseyunova 2006 [60]	6333 / 21	↓Apo A1	RR = 1,62 [1,43; 1,83]
The Emerging Risk Factors Collaboration 2009 [64]	106 645 / 30	↑Lp(a) ^a	RR = 1,13 [1,09; 1,18]
Thompson 2006 [58]	312 186 / 23	↑ApoB ^f	RR = 1,99 [1,65; 2,39]
Zgon z powodu CHD			
Zhang 2003 [44]	352 033 / 29	↑TC ^c	HR = 1,35 [1,26; 1,44]

a) Porównanie grupy z wyższym średnim stężeniem o 1 SD względem grupy ze stężeniem średnim w populacji,

b) Pacjenci ze zdiagnozowaną CHD (prewencja wtórna),

c) Przy wzroście TC o 1 mmol/l względem wartości prawidłowych;

d) Śmierć sercowa lub zawał serca niezakończony zgonem,

e) Izolowane niskie stężenie w porównaniu do normalnych wartości,

f) Porównanie 3. względem 1. tercyla.

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO

W celu określenia obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu heFH [REDACTED] [REDACTED] przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 12 opracowań zawierających rekomendacje terapeutyczne. W związku z dopuszczeniem do obrotu w ostatnim czasie nowych preparatów w leczeniu FH przeszukanie wytycznych ograniczono czasowo do najbardziej aktualnych opracowań, opublikowanych od początku 2015 roku. Zestawienie odnalezionych dokumentów, wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych, przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu dyslipidemii, w tym rodzinnej hipercholesterolemii

Towarzystwo/organizacja	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Polskie			
Polskie Towarzystwo Lipidologiczne/Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce/Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTL/KLRwP/PTK)	Postępowanie w zaburzeniach lipidowych	2016	[3]
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) stanowisko grupy ekspertów	Inhibitory PCSK9 w ciężkiej hipercholesterolemii	2016	[65]
Zagraniczne			
European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)	Postępowanie w dyslipidemiach	2016	[1]
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-Ba)	Stosowanie LDL-aferezy	2016	[66]
International Atherosclerosis Society (IAS) - Severe Familial Hypercholesterolemia Panel	Postępowanie w ciężkiej postaci heFH	2016	[67]
NICE	Postępowanie w heFH	2008–2016	[68–71]
	Postępowanie w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego	2016	[72]
American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA)	Postępowanie w prewencji pierwotnej i wtórnej CVD na tle miażdżycy	2013–2016	[73, 74]
National Lipid Association (NLA)	Leczenie dyslipidemii	2015	[75]
British Society of Haematology (BCSH)	Stosowanie LDL-aferezy	2015	[76]

3.1. Analiza wytycznych praktyki klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie rekomendacji dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z heFH [redacted]

3.1.1. Cel terapii

Zgodnie z wytycznymi celem terapii heFH jest zmniejszenie ryzyka przedwczesnego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także częstości zawałów serca czy konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń, co realizowane jest poprzez optymalizację stężenia LDL-C [1, 3, 67, 74] lub, w szerszym ujęciu, wszystkich frakcji cholesterolu aterogennego (nie-HDL-C) [1, 72, 75].

3.1.2. Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia

Zgodnie z najnowszymi europejskimi wytycznymi ESC/EAS docelowe stężenie LDL-C u pacjentów z heFH w prewencji pierwotnej choroby wieńcowej, ze względu na automatyczną kwalifikację chorego do grupy dużego ryzyka rozwoju CVD, powinno wynosić <100 mg/dl (<2,5 mmol/l). Przy współistnieniu choroby sercowo-naczyniowej pacjent klasyfikowany jest do grupy bardzo wysokiego ryzyka zgonu z powodu CVD i celem leczenia w tym przypadku jest osiągnięcie stężenia LDL-C poniżej <70 mg/dl (<1,8 mmol/l). [1, 3] Wskazuje się jednak, iż osiągnięcie konkretnego stężenia LDL-C może być niemożliwe u pacjentów z FH, stąd – niezależnie od wartości wyjściowych – zaleca się ≥50-procentową redukcję LDL-C [67, 68, 74] lub możliwie maksymalną [1]. Wytyczne NLA i NICE podkreślają konieczność zindywidualizowanego podejścia do wyznaczania celu terapeutycznego w oparciu o ocenę ryzyka CV. [68, 72, 75]

Ocena skuteczności leczenia w początkowej fazie powinna być wykonywana stosunkowo często, także aby zmotywować pacjenta do regularnego przyjmowania leków i przestrzegania zaleceń [1, 75]. Decyzję o wdrożeniu kolejnej linii leczenia można podjąć już po 6-8 tyg. (do 6 mies.) terapii [1, 74, 75]. W przypadku terapii, która pozwala na osiągnięcie celu terapeutycznego, należy monitorować chorego co najmniej raz w roku [68, 74, 75].

3.1.3. Farmakoterapia hipolipemizująca

Zarówno polskie jak i międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej przedstawiają spójny algorytm postępowania u pacjentów z heFH. Podstawę leczenia pacjentów z FH powinna stanowić modyfikacja stylu życia oraz odpowiednia dieta. Niezwłocznie po rozpoznaniu choroby włączyć należy także intensywne leczenie farmakologiczne. Terapię z wyboru stanowi stosowanie silnych statyn (atorwastatyna, rosuwastatyna), w maksymalnie tolerowanych dawkach. Gdy monoterapia statyną nie

wystarcza do osiągnięcia celu terapeutycznego, należy rozważyć dalsze obniżanie stężenia LDL-C za pomocą terapii skojarzonej: statyn oraz LLT o innym mechanizmie działania. Wybór kolejnych preparatów hipolipemizujących wytyczne uzależniają przede wszystkim od indywidualnego ryzyka CV pacjenta oraz stężenia LDL-C. Najczęściej zaleca się dołączenie do statyny selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu – EZE (zamiennie sekwestrantów kwasów żółciowych, rzadko fibratów lub kwasu nikotynowego) lub inhibitorów PCSK9, przy czym ostatnia z wymienionych opcji wskazana jest szczególnie u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka CV, u pacjentów z bardzo wysokim poziomem LDL-C (lub nie-HDL-C lub Lp(a)) oraz w ramach prewencji wtórnej CVD. W przypadku dalszej niemożności osiągnięcia celu terapeutycznego rozważyć należy schemat trójlekowy (statyny w wysokich dawkach + EZE + inhibitory PCSK9).

U pacjentów z nietolerancją statyn rekomenduje się wdrożenie leczenia w postaci monoterapii: EZE lub inhibitorami PCSK9, alternatywnie rozważyć można sekwestranty kwasów żółciowych, fibraty lub kwas nikotynowy. W przypadku niepowodzenia leczenia konieczne jest wprowadzenie schematów złożonych.

Podkreśla się, iż leczenie LLT, które pozwala na optymalizację parametrów lipidowych, powinno być bezterminowe i wymaga regularnego monitorowania lipidogramu. Szczegółowe wskazania wytycznych praktyki klinicznej odnośnie terapii FH zebrano w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu heFH

Towarzystwo/ organizacja (rok)	Postępowanie terapeutyczne w heFH
Wytyczne polskie	
PTL/KLRwP/PTK (2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Intensywna terapia statynami w pierwszej linii leczenia (atorwastatyna lub rosuwastatyna) • Terapia skojarzona statyny + EZE u pacjentów nieosiągających założonego celu terapeutycznego • <u>Rozpoczęcie leczenia inh bitorami PCSK9 zaleca się:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów, u których nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C mimo stosowania terapii dwulekowej, z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem CVD, lub nietolerancją statyn W szczególności u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> · z chorobą CV lub innymi czynnikami ryzyka CVD, wywiadem rodzinnym wczesnego występowania CVD lub wysokim stężeniem Lp(a) · Bez choroby CV, lecz z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka CVD · Po incydencie CVD lub z cukrzycą z powikłaniami i utrzymującym się poziomem LDL-C >160 mg/dl pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego
PTK – grupa ekspertów (2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Intensywna terapia statynami w pierwszej linii leczenia • <u>Rozpoczęcie leczenia inh bitorami PCSK9 zaleca się:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów, u których mimo intensywnej terapii LLT atorwastatyną 40–80 mg/dzień lub rosuwastatyną 20–40 mg/dzień stężenie LDL-C \geq160 mg/dl; ○ w przypadku nietolerancji statyn z powodu objawów mięśniowych, jeśli stężenie LDL-C \geq160 mg/dl; ○ u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy (przebyte zawały serca, rewaskularyzacja wieńcowa przezskórna lub kardiochirurgiczna, przebyte udary mózgu, choroby tętnic obwodowych, rewaskularyzacja obwodowa), u których mimo intensywnej terapii statynami stężenie LDL-C \geq160 mg/dl.
Wytyczne zagraniczne	
IAS – Severe Familial Hypercholesterolemia Panel (2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Po rozpoznaniu ciężkiej postaci FH (stężenie LDL-C \geq400 mg/dl; lub LDL-C \geq310 mg/dl i jeden dodatkowy czynnik ryzyka; lub \geq190 mg/dl i dwa dodatkowe czynniki ryzyka) zaleca się włączenie farmakoterapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ statynami (atorwastatyna lub rosuwastatyna) w maksymalnych tolerowanych dawkach

Towarzystwo/ organizacja (rok)	Postępowanie terapeutyczne w heFH
	<p>w skojarzeniu z EZE</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ przy braku oczekiwanej poprawy, <u>wdrożenie terapii trójelekowej: statyny + EZE + inhibitory PCSK9</u> (zamiennie można rozważyć sekwestranty kwasów żółciowych lub kwas nikotynowy; biorąc pod uwagę dostępność, profil bezpieczeństwa i koszty) ● Terapia, która pozwala pacjentowi na osiągnięcie docelowych wartości LDL-C powinna być kontynuowana bezterminowo.
ESC/EAS (2016)	<ul style="list-style-type: none"> ● Po rozpoznaniu klinicznym FH na podstawie skali punktowej (<i>The Dutch Lipid Clinic Network-WHO</i> lub <i>Simon Broome Register</i>) lub w wyniku gentygowania należy rozpocząć intensywne leczenie poprzez modyfikację stylu życia, dietę oraz włączenie farmakoterapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ statynami w wysokich dawkach w monoterapii lub w skojarzeniu z EZE ● <u>Rozpoczęcie leczenia inh bitorami PCSK9 zaleca się:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie lub z współistniejącymi czynnikami ryzyka CVD, wysokim stężeniem Lp(a) lub nietolerancją statyn.
NICE (2016)	<ul style="list-style-type: none"> ● Po rozpoznaniu klinicznym FH na podstawie skali punktowej (<i>Simon Broome Register</i>) należy rozpocząć intensywne leczenie poprzez modyfikację stylu życia, dietę oraz włączenie farmakoterapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ statynami w maksymalnej tolerowalnej dawce ○ w przypadku braku oczekiwanej poprawy - leczenia skojarzonego: statyny w wysokich dawkach + EZE ○ u pacjentów z nietolerancją statyn można zastosować w monoterapii: EZE lub sekwestranty kwasów żółciowych, fibraty lub kwas nikotynowy (decyzja powinna zostać podjęta przez lekarza doświadczonego w leczeniu FH), ● <u>Rozpoczęcie leczenia inh bitorami PCSK9 zaleca się:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów w prewencji pierwotnej CVD, u których mimo intensywnej terapii statynami, stężenie LDL-C wynosi ≥ 195 mg/dl, ○ u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, u których mimo intensywnej terapii statynami, stężenie LDL-C wynosi ≥ 135 mg/dl. ● Skuteczna forma terapii powinna być kontynuowana bezterminowo.
ACC (2016)	<ul style="list-style-type: none"> ● U pacjentów w prewencji pierwotnej CVD, u których – mimo leczenia statynami – stężenie LDL-C wynosi ≥ 190 mg/dl należy zintensyfikować farmakoterapię poprzez: <ul style="list-style-type: none"> ○ zwiększenie dawkowania statyn (do maksymalnej tolerowalnej dawki) ○ w przypadku braku oczekiwanej poprawy – włączenie leczenia skojarzonego: <u>statyny w wysokich dawkach + EZE lub inh bitorami PCSK9 lub sekwestranty kwasów żółciowych.</u> ● U pacjentów w prewencji wtórnej CVD, u których mimo leczenia statynami stężenie LDL-C wynosi ≥ 190 mg/dl, należy zintensyfikować farmakoterapię poprzez: <ul style="list-style-type: none"> ○ zwiększenie dawkowania statyn (do maksymalnej tolerowalnej dawki) ○ w przypadku braku oczekiwanej poprawy – włączenie leczenia skojarzonego: <u>statyny w wysokich dawkach + inhibitory PCSK9 > EZE > sekwestranty kwasów żółciowych</u> (w kolejności rozpatrywania w zależności od potencjału terapeutycznego) ● Terapia powinna być prowadzona bezterminowo.
NLA (2015)	<ul style="list-style-type: none"> ● U pacjentów ze zdiagnozowaną FH i stężeniem LDL-C ≥ 190 mg/dl, tj. pacjentów w grupie wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka rozwoju ACSVD leczenie powinno uwzględniać: <ul style="list-style-type: none"> ○ statyny (atorwastatyna lub rosuwastatyna) w maksymalnych tolerowanych dawkach ○ w przypadku braku oczekiwanej poprawy – dwu- lub trójelekowe schematy skojarzone: statyny w wysokich dawkach + EZE/ kwas nikotynowy/ f braty/ sekwestranty kwasów żółciowych/ długołańcuchowe kwasy omega-3 ○ <u>inh bitorami PCSK9 wydają się obiecującą opcją dla pacjentów z ciężką postacią FH</u> ○ u pacjentów z nietolerancją statyn można zastosować w monoterapii: EZE lub sekwestranty kwasów żółciowych, fibraty lub kwas nikotynowy

3.1.4. LDL-afereza

Pacjenci z heFH posiadający bardzo wysokie stężenia LDL-C, pomimo intensywnego leczenia hipolipemizującego, i obarczeni wysokim ryzykiem CV mogą odnieść korzyści kliniczne z zabiegów LDL-aferezy, jednak szczegółowe kryteria kwalifikacji do tej procedury są odmiennie definiowane w poszczególnych wytycznych praktyki klinicznej. Podkreśla się jednak, że zabiegi LDL-aferezy są

terapią specjalistyczną i powinny być oferowane wyłącznie pacjentom, u których inne formy terapii nie przynoszą oczekiwanych rezultatów [3, 68, 74, 75].

Większość wytycznych zaleca kwalifikację pacjentów do zabiegów w oparciu o stopień niewyrównania stężenia LDL-C w połączeniu z innymi kryteriami klinicznymi odnoszącymi się do ryzyka sercowo-naczyniowego. Niedawno opublikowano pierwsze polskie wytyczne odnoszące się do kryteriów kwalifikacji do LDL-aferezy. Rekomendują one rozważenie LDL-aferezy u pacjentów, u których mimo stosowania optymalnej terapii, obserwuje się postęp objawowej klinicznie miażdżycy, (stężenie LDL-C wynosi ≥ 300 mg/dl lub ≥ 200 mg/dl u pacjentów z udokumentowaną chorobą wieńcową). [3]

Wytyczne NLA dopuszczają natomiast rozpoczęcie zabiegów LDL-aferezy już w przypadku, gdy stężenie LDL-C wynosi co najmniej 160 mg/dl pod warunkiem braku uzyskania oczekiwanej poprawy na skutek LLT i przy spełnieniu określonych kryteriów klinicznych.

Inne wytyczne nie uzależniają natomiast kwalifikacji pacjenta do zabiegu od stężenia LDL-C. NICE dopuszcza wdrożenie tej opcji leczenia u chorych ze stwierdzoną progresywną objawową chorobą wieńcową, mimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek terapii LLT. Z kolei w opinii niemieckiej agencji G-BA LDL-aferezę można rozważyć już w przypadku braku oczekiwanej poprawy, mimo stosowania diety oraz intensywnej farmakoterapii przez co najmniej 12 miesięcy. Szczegółowe wytyczne dotyczące zasad kwalifikacji pacjentów do zabiegu LDL-aferezy przez poszczególne towarzystwa zebrano w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Szczegółowe wytyczne dotyczące kwalifikacji pacjentów z heFH do zabiegu LDL-aferezy

Towarzystwo/organizacja (rok)	Wskazania do stosowania LDL-aferezy u chorych z heFH
Wytyczne polskie	
PTL/KLRwP/PTK (2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z heFH, u których pomimo stosowania maksymalnych dawek statyn obserwuje się dalszy postęp objawowej klinicznie miażdżycy, w szczególności u osób, u których: <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie LDL-C wynosi ≥ 300 mg/dl przez 6 mies.. mimo diety i maksymalnej dawki LLT ○ stężenie LDL-C ≥ 200 mg/dl u chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową.
Wytyczne zagraniczne	
G-Ba (2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Brak oczekiwanej poprawy, mimo stosowania diety oraz intensywnej farmakoterapii (min. 12 mies.)
IAS – Severe Familial Hypercholesterolemia Panel (2016)	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku oczekiwanej poprawy, mimo stosowania trójlekowej terapii złożonej: statyny + EZE + inh bitory PCSK9
NICE (2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Wyłącznie w przypadku progresywnej objawowej choroby wieńcowej, mimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek terapii LLT
ACC (2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy lub wysokim ryzykiem CVD oraz LDL- C ≥ 190 mg/dl, mimo stosowania terapii statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach \pm EZE lub inhibitory PCSK9

Towarzystwo/organizacja (rok)	Wskazania do stosowania LDL-aferezy u chorych z heFH
NLA (2015)	<ul style="list-style-type: none">● U pacjentów, u których po 6-mies. intensywnej terapii LLT nie uzyskano oczekiwanej poprawy oraz:<ul style="list-style-type: none">○ stężenie LDL-C wynosi ≥ 300 mg/dl (lub nie-HDL-C ≥ 330 mg/dl) przy zidentyfikowanym pojedynczym czynnku rozwoju ASCVD,○ stężenie LDL-C wynosi ≥ 200 mg/dl (lub nie-HDL-C ≥ 230 mg/dl) przy dwóch zidentyfikowanych czynnikach rozwoju ASCVD lub stężeniu Lp(a) ≥ 50 mg/dl oznaczonego metodą niewrażliwą na izoformy,○ stężenie LDL-C wynosi ≥ 160 mg/dl (lub nie-HDL-C ≥ 190 mg/dl) przy rozpoznanej chorobie niedokrwiennej serca lub innej chorobie sercowo-naczyniowej lub T1/T2DM
BCSH (2015)	<ul style="list-style-type: none">● U pacjentów, u których – mimo intensywnej terapii LLT (statyny w wysokich dawkach + EZE/ sekwestranty kwasów żółciowych/ kwas nikotynowy):<ul style="list-style-type: none">○ stężenie TC wynosi ≥ 348 mg/dl lub nie uzyskano ≥ 50-procentowej redukcji TC,○ stężenie LDL-C wynosi ≥ 193 mg/dl lub nie uzyskano ≥ 40-procentowej redukcji LDL-C przy rozpoznanej chorobie niedokrwiennej serca,● w przypadku progresywnej, objawowej choroby wieńcowej u pacjentów, u których, – mimo intensywnej złożonej terapii LLT – utrzymuje się podwyższone stężenie Lp(a)

4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

4.1. Aktualny status refundacyjny leków hipolipemizujących w Polsce i ocena dostępności leczenia

W Polsce w terapii pacjentów z heFH refundacją ze środków publicznych objęto następujące leki LLT:

- statyny (atorwastatyna, rosuwastatyna, simwastatyna oraz lowastatyna), m.in. we wskazaniu: hipercholesterolemia oraz zapobieganie CVD,
- fibraty (ciprofibrat, fenofibrat), we wskazaniu „ciężka hipercholesterolemia”, w przypadku nietolerancji statyn lub w przypadku wysokiego ryzyka CV i niewystarczającej kontroli parametrów lipidowych,
- ezetymib, w FH lub prewencji wtórnej CVD przy niekontrolowanym stężeniu LDL-C (>130 mg/dl),
- preparaty złożone: atrowastatyna + ezetymib, w FH lub prewencji wtórnej CVD przy niekontrolowanym stężeniu LDL-C (>130 mg/dl) [77].

Jako lek pełnopłatny wydawany jest też preparat zawierający długołańcuchowe kwasy omega-3, będący uzupełnieniem standardowej terapii hipolipemizującej we wtórnej prewencji zawału mięśnia sercowego. Preparaty żywic jonowymiennych (kolesewelam, cholestyramina – obecnie niedostępna w Polsce) oraz inhibitory PCSK9 (ALI, EVO) również nie są objęte refundacją. [78]

Odpłatność dla pacjenta za preparaty refundowane wynosi 30%, a w przypadku osób które ukończyły 75. rok życia leki te są wydawane nieodpłatnie. [77, 78] Szczegółowe dane zebrano w tabeli poniżej (Tabela 14.)

W Polsce ze środków publicznych finansowane są także zabiegi LDL-aferezy, przy czym nie określono jednolitych kryteriów kwalifikacji pacjentów do tej specjalistycznej formy leczenia. Zarządzenie nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne wycenia produkt, jakim jest LDL-afereza, na 108 pkt. (załącznik 1b – katalog produktów odrębnych), jeżeli przyjęcie do szpitala nastąpiło planowo, lub na 104 pkt. (załącznik 1c – katalog do sumowania), jeżeli przyjęcie do szpitala było spowodowane innymi przyczynami niż LDL-afereza. Oznacza to, że koszt jednego zabiegu, jaki ponosi płatnik, wynosi od 5 408 zł lub 5 616 zł (1 pkt. = 52 zł [79]). [80]

Według statystyk JGP NFZ w 2015 roku rozliczono 285 hospitalizacji związanych z LDL-aferezą wśród 16 pacjentów, zaś same zabiegi dostępne są tylko w 3 ośrodkach na terenie kraju (zachodniopomorskie, pomorskie i wielkopolskie) w tym jedynie jeden ośrodek jest ośrodkiem

kardiologicznym, przy którym działa poradnia dedykowana pacjentom z FH. Dane te wskazują, iż LDL-afereza przeprowadzana jest jedynie u nieznacznego odsetka chorych z potencjalnymi wskazaniami do tego zabiegu, przez co jego rzeczywistą dostępność w warunkach polskich należy uznać za znikomą.

Tabela 14.
Leki hipolipemizujące leczenia otwartego przepisywane na receptę

Substancja czynna	Status refundacyjny	Nazwa leku (producent)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zł	Nieodpłatna dostępność dla pacjentów wymienionych w art. 43a ust. 1 ^a
Statyny				
Atorwastatyna	<p>Odpłatność 30-procentowa: Refundacja w hipercholesterolemii i zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym</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>	<ul style="list-style-type: none"> • Apo-Atorva 10/20/40 mg (Apotex Inc.) • Atoris 10/20/30/40/60/80 mg (Krka Polska) • Atorvagen 20/40 mg (Generics) • Atorvastatin Bluefish 10/20/40 mg (Bluefish) • Atorvastatin Genoptim 10/20/40/80 mg (Synoptis Pharma) • Atorvastatin Vitama 20 mg (Vitama) • Atorvastatinum 123ratio 10/20/40 mg (123ratio) • Atorvasterol 10/20/40/80 mg (Polpharma) • Atorvox 10/20/40 mg (Teva Pharmaceuticals Polska) • Atractin 10/20/40 mg (Pharma Swiss/Valeant) • Atrox 10/20/40/80 mg (Biofarm) • Corator 10/20/40 mg (Lek-AM) • Lambrinex 10/20/40 mg (S-LAB) • Larus 10/20/40 mg (Gedeon Richter) • Pharmastatin 10/20/40 mg (STADA Arzneimittel AG) • Storvas CRT 10/20/40/80 mg (Ranbaxy) • Torvacard 10/20/40/80 mg (Zentiva) • Torvalipin 10/20/40 mg (Actavis Polska) • Tulip 10/20/40/80 mg (Sandoz) 	<ul style="list-style-type: none"> • 6,78-20,68 • 6,78-45,46 • 4,89-8,99 • 1,67-5,59 • 2,04-10,48 • 3,20 • 2,92-8,87 • 6,83-26,23 • 6,15-17,04 • 4,77-17,61 • 3,43-18,04 • 5,94-14,17 • 3,54-8,97 • 3,72-12,65 • 2,98-9,67 • 2,80-17,99 • 6,69-25,94 • 6,09-13,07 • 6,83-28,88 	Wszystkie dostępne
	<p>Bezplatny: Dla świadczeniobiorców, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1).</p>	<p>Odpłatność 30-procentowa: Refundacja w hipercholesterolemii i zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym</p> <p>Bezplatny: Dla świadczeniobiorców, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatin Vitama 10/40 mg (Vitama/InPharm Sp. z o.o.) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,67-5,59

Substancja czynna	Status refundacyjny	Nazwa leku (producent)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zł	Nieodpłatna dostępność dla pacjentów wymienionych w art. 43a ust. 1 ^a
	Brak refundacji	<ul style="list-style-type: none"> Ivostatyna 10/20/40/80 mg (Bioton) Sortis 10/20/40/80 mg (Pfizer, Delfarma, InPharm, Blau Farma Group) 	<ul style="list-style-type: none"> • 100% 	Wszystkie niedostępne
Fluwastatyna	Brak refundacji	<ul style="list-style-type: none"> Lescol 20/40/80XL mg (Novartis Pharma GmbH, Avrentim, Delfarma) 	<ul style="list-style-type: none"> • 100% 	Niedostępny
Lowastatyna	<p>Odpłatność 30-procentowa: Refundacja w hipercholesterolemii i zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym.</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>Bezpłatny: Dla świadczeniobiorców, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Liprox 20 mg (Biofarm) Lovasterol 20 mg (Polpharma) Lovastin 20 mg (Gedeon Richter) 	<ul style="list-style-type: none"> • 12,20 • 13,34 • 11,30 	Wszystkie dostępne
Prawastatyna	Brak refundacji	<ul style="list-style-type: none"> Pravator 20/40 mg (Ranbaxy) 	<ul style="list-style-type: none"> • 100% 	Niedostępny
Rosuwastatyna	<p>Odpłatność 30-procentowa: Refundacja w hipercholesterolemii i zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym.</p> <p>Bezpłatny: Dla świadczeniobiorców, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Crosuvo 10/20/40 mg (Pharmaswiss/Adamed) Ridlip 5/10/20/40 mg (Ranbaxy) Romazic 20 mg (Polpharma) Rosutrox 5/10/20/40 mg (Biofarm) Roswera 5/10/15/20/30/40 mg (Krka) Suwardio 10/20 mg (Sandoz) Zahron 5/10/20/40 mg (Adamed) Zaranta 10/20 mg (Gedeon Richter) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2,97-8,99 • 3,54-9,78 • 5,70 • 1,58-17,43 • 6,89-32,61 • 3,08-5,44 • 1,55-17,10 • 4,06-7,37 	Wszystkie dostępne

Substancja czynna	Status refundacyjny	Nazwa leku (producent)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zł	Nieodpłatna dostępność dla pacjentów wymienionych w art. 43a ust. 1 ^a
	Brak refundacji	<ul style="list-style-type: none"> • Crestor 5/10/20/40 mg (AstraZeneca) • Crosuvo 5 mg (PharmaSwiss/Adamed) • Ivirosina 10/20/40 mg (Bioton/Actavis) • Romazic 5/10/40 mg (Polpharma) • Rosucard 10/20/40 mg (Zentiva) • Rosuvastatin Ranbaxy 5/10/20/40 mg (Ranbaxy) • Rosuvastatin Teva 5/10/15/20/30/40 mg (Teva Pharmaceuticals Polska) • Suvardio 5/40 mg (Sandoz) • Zaranta 5/40 mg (Gedeon Richter) 	• 100%	Wszystkie niedostępne
Simvastatyna	<p>Odpłatność 30-procentowa: Refundacja w hipercholesterolemii i zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym</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 niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów.</p> <p>Bezpłatny: Dla świadczeniobiorców, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apo-Simva 10/20/40 mg (Aptex Inc.) • Simcovas 20/40 mg (Actavis Polska) • Simorion 10/20/40 mg (Orion) • Simratio 10/20/40 mg (Ratiopharm) • Simvacard 10/20/40 mg (Zentiva) • Simvachol 10/20/40 mg (Gedeon Richte) • Simvacor 10/20 mg (Polfarmex) • Simvagama 10/20/40 mg (Wörwag Pharma) • Simvagen 20/40 mg (Generics, Mylan) • SimvaHEXAL 10/20/40 mg (Sandoz) • Simvastatin Bluefish 10/20/40 mg (Bluefish) • Simvastatin Genoptim 20/40 mg (Synoptis Pharma) • Simvastatin Krka 10/20 mg (Krka) • Simvastatinum Accord 10/20/40 mg (Accord Healthcare) • Simvasterol 10/20/40 mg (Polpharma) • Vasilip 10/20/40 mg (Krka Polska) • Vastan 10/20 mg (ICN Polfa Rzeszów/Valeant) • Ximve 10/20/40 mg (Recordati) • Zocor 10/20/40 mg (MSD Polska) 	<ul style="list-style-type: none"> • 5,71-15,32 • 1,27-8,52 • 2,83-11,15 • 5,27-19,62 • 5,18-18,94 • 2,87-11,23 • 4,63-9,27 • 3,27-14,18 • 3,68-7,03 • 5,60-18,15 • 2,21-4,88 • 3,73-7,20 • 4,58-10,37 • 0,74-2,24 • 5,38-21,21 • 4,58-14,97 • 4,56-9,26 • 5,08-15,43 • 9,01-20,98 	Wszystkie dostępne

Substancja czynna	Status refundacyjny	Nazwa leku (producent)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zł	Nieodpłatna dostępność dla pacjentów wymienionych w art. 43a ust. 1 ^a
	<p>Odpłatność 30-procentowa: Refundacja w hipercholesterolemii i zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym</p> <p>Bezpłatny: Dla świadczeniobiorców, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Simvastatinum Accord 10/20/40 mg (Accord Healthcare) • Sistas 10/20/40 mg (S-Lab) 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,60-6,59 • 0,56-2,14 	Dostępny
	Brak refundacji	<ul style="list-style-type: none"> • Simvastatinum 123ratio 20/40 mg (123ratio) • Simvastatin Genoptim 10 mg (Synoptis Pharma) • Zocor 80 80 mg (MSD Polska) 	<ul style="list-style-type: none"> • 100% 	Wszystkie niedostępne
Długołańcuchowe kwasy omega-3				
Długołańcuchowe kwasy omega-3	Brak refundacji	<ul style="list-style-type: none"> • Omacor 1000 mg (Pronova BioPharma Norge AS) 	<ul style="list-style-type: none"> • 100% 	Niedostępny
Fibraty				
Ciprofibrat	<p>Odpłatność 30-procentowa: Refundacja w ciężkiej hipertriglicydemi i w hiperlipidemii mieszanej przy przeciwwskazaniu lub nietolerowaniu statyn</p> <p>Bezpłatny: Dla świadczeniobiorców, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lipanor 100 mg (Sanofi-Aventis) 	<ul style="list-style-type: none"> • 13,00 	Dostępny

Substancja czynna	Status refundacyjny	Nazwa leku (producent)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zł	Nieodpłatna dostępność dla pacjentów wymienionych w art. 43a ust. 1 ^a
Fenofibrat	<p>Odpłatność 30-procentowa: Refundacja w ciężkiej hipercholesterolemii i w hiperlipidemii mieszanej przy przeciwwskazaniu lub nietolerowaniu statyn oraz jako dodatek do leczenia statynami w hiperlipidemii mieszanej u grup wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i słabej kontroli TG i HDL-C.</p> <p>Bezpłatny: Dla świadczeniobiorców, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apo-Feno 200M 200 mg (Apotex Inc) • Biofibrat 200 mg (Biofarm) • Fenardin 160 mg (ICN Polfa Rzeszów/Valeant) • Grof brat 100/200 mg (Gedeon Richter) • Grof brat S 160 mg (Gedeon Richter) • Lipanthyl 200M 200 mg (BGP Products) • Lipanthyl Supra 160 160 mg (BGP Products) 	<ul style="list-style-type: none"> • 6,34 • 7,27 • 9,20 • 3,92-5,76 • 5,80 • 12,17 • 12,17 	Wszystkie dostępne
	<p>Odpłatność 30-procentowa: Refundacja w ciężkiej hipercholesterolemii i w hiperlipidemii mieszanej przy przeciwwskazaniu lub nietolerowaniu statyn</p> <p>Bezpłatny: Dla świadczeniobiorców, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Biofibrat 267 mg (Biofarm) • Fenardin 267 mg (ICN Polfa Rzeszów/Valeant) • Grof brat S 215 mg (Gedeon Richter) • Lipanthyl 267M 267mg (BGP Products) • Lipanthyl Supra 215 215 mg (BGP Products) 	<ul style="list-style-type: none"> • 9,40 • 9,51 • 7,81 • 15,74-15,75 • 15,74 	Wszystkie dostępne
	Brak refundacji	• Lipanthyl NT 145 145 mg (BGP Products)	• 100%	Niedostępny

Substancja czynna	Status refundacyjny	Nazwa leku (producent)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zł	Nieodpłatna dostępność dla pacjentów wymienionych w art. 43a ust. 1 ^a
Inhibitory wchłaniania cholesterolu				
Ezetymib	<p>Odpłatność 30-procentowa: Refundacja w słabo kontrolowanej hipercholesterolemii (LDL-C > 130mg/dl) przy leczeniu statynami: po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej i obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu miażdżycy lub w przypadku hipercholesterolemii rodzinnej</p> <p>Bezpłatny: Dla świadczeniobiorców, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ezetrol 10 mg (Merck Sharp & Dohme) 	<ul style="list-style-type: none"> 43,12 	Dostępny
Preparaty złożone				
Ezetymib + atorwastatyna	<p>Odpłatność 30-procentowa: Refundacja w słabo kontrolowanej hipercholesterolemii (LDL-C > 130mg/dl) przy leczeniu statynami: po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej i obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu miażdżycy lub w przypadku hipercholesterolemii rodzinnej</p> <p>Bezpłatny: Dla świadczeniobiorców, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Atozet 10+40/10+80 mg (Merck Sharp & Dohme) 	<ul style="list-style-type: none"> 46,02 	Dostępny

W tabeli nie uwzględniono preparatów złożonych wskazanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego powiązanego z współwystępowaniem pierwotnej hipercholesterolemii.

a) Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2017 r. Lista D. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.1) – dotyczy pacjentów, którzy ukończyli 75. rok życia.

Tabela 15.
Wycena przeprowadzenia LDL-aferezy

Produkt	Katalog produktów ^a	Wartość punktowa produktu	Wartość punktu w zł	Wartość produktu w zł
LDL-afereza	Katalog produktów odrębnych (1b)	108	52	5 616 zł
	Katalog do sumowania (1c)	104	52	5 408 zł

a) Załączniki do zarządzenia nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.

4.2. Zapisy proponowanego programu lekowego

Z uwagi na konieczność ścisłego przestrzegania kryteriów kwalifikacyjnych oraz regularnego monitorowania efektywności terapii i stanu zdrowia pacjenta oraz z uwagi na stosunkowo wysokie koszty terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji najwłaściwszą formą finansowania ALI ze środków publicznych jest program lekowy. [REDACTED]

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dorośli pacjenci z heFH [REDACTED] [REDACTED] mogliby otrzymać ALI bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, którego zapisy tworzone w ścisłej współpracy z polskimi ekspertami klinicznymi w danej dziedzinie.

Zapisy proponowanego programu lekowego przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Proponowane zapisy programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.3. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA na świecie, dotyczące finansowania ALI w leczeniu heFH. Poszukiwano rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz stanowisk agencji zagranicznych z: Wielkiej Brytanii (NICE, SMC Scotland, NICE Ireland), Kanady (CADTH), Niemiec (IQWiG) Australii (PBAC) oraz Francji (HAS). Zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Agencje SMC Scotland oraz NICE rekomendują finansowanie ALI u pacjentów w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii oraz dyslipidemii mieszanej, z ograniczeniem do pacjentów z grupy wysokiego ryzyka CVD, definiowanego wg wyjściowego stężenia LDL-C oraz historii zdarzeń CV. [70, 82] Agencja NICE zaznacza przy tym, iż oczekiwane jest obniżenie ceny preparatu. [70] Również pod warunkiem obniżenia ceny leku agencja CADTH rekomenduje finansowanie ALI, przy czym do leczenia kwalifikuje szerszą populację, w tym pacjentów z potwierdzoną heFH, u których nie jest możliwe osiągnięcie celu terapeutycznego przy zastosowaniu optymalnej terapii LLT. [83]

Odmienne stanowisko reprezentują natomiast agencje IQWiG oraz HAS, które nie uznają za zasadne finansowania ze środków publicznych preparatu ALI. Eksperti IQWiG wnioskują, iż nie wykazano dodatkowej korzyści stosowania ALI w populacjach pacjentów, u których nie osiąga się celu terapeutycznego pomimo: stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn (lub w przypadku pacjentów z nietolerancją statyn innych preparatów LLT) oraz w grupie chorych, którzy wyczerpali już wszystkie dostępne opcje farmakologiczne, powołując się na brak danych w tak zdefiniowanych populacjach, niewłaściwy dobór komparatorów w badaniach oraz zbyt krótki czas ich trwania. [84] Ostatecznie jednak preparat ten jest finansowany przez płatnika publicznego w Niemczech, za zgodą organu decyzyjnego (G-BA) w populacji pacjentów z heFH, nierodzinną hipercholesterolemią oraz dyslipidemią mieszaną, w przypadku braku zadawalającej odpowiedzi na optymalne leczenie LLT trwające ≥ 12 miesięcy, co tym samym odpowiada kryteriom kwalifikacji do LDL-aferezy przedstawionym przez G-BA. [66, 84, 85] Francuski HAS nie rekomenduje finansowania ALI ze względu na brak dostatecznych danych umożliwiających ocenę, agencja powróci jednak do oceny po opublikowaniu ostatecznych wyników badania ESCAPE, badania długoterminowego ODYSSEY OUTCOMES oraz badania oceniającego wpływ stężenia LDL-C na funkcję neuropoznawczą. [86]

Polska agencja AOTMiT oraz australijska agencja PBAC nie wydały jeszcze rekomendacji odnośnie do finansowania ALI, zaś irlandzka agencja NICE jest w trakcie przygotowywania stanowiska. [87]

Dnia 8 maja 2017r. Rada Przejrzystości działająca przy Prezesie AOTMiT wydała opinię w sprawie skuteczności LDL-aferezy, stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej, stosowanej po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia dietą i LLT, uznając za zasadne jej dalsze finansowanie na dotychczasowych zasadach. Powołując się na wyniki

najnowszych badań członkowie rady zasugerowali dodatkowo wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów PCSK9, które mogą zwiększyć skuteczność zabiegów LDL-aferezy, ograniczyć częstość ich wykonywania, a nawet prowadzić do całkowitego odstępstwa od zabiegów, przy czym jednocześnie wskazują na konieczność stworzenia programu lekowego, w którym określonyby szczegółowe kryteria kwalifikacji do takiego typu leczenia. [81]

Tabela 17.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące ALI

Agencja	Rekomendacja	Szczegółowa rekomendacja i ograniczenia
AOTMiT	BR	–
CADTH	RW [83]	<p>Terapia dodana do diety i maksymalnych tolerowalnych dawek statyn (\pmEZE) u osób dorosłych z potwierdzoną heFH wymagających dalszego obniżania stężenia LDL-C, tj. u pacjentów nieosiągających założonego celu terapii zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi.</p> <p>Terapia dodana do diety i maksymalnych tolerowalnych dawek statyn u osób dorosłych z wysokim ryzykiem CVD wymagających dalszego obniżania stężenia LDL-C, tj. u pacjentów nieosiągających założonego celu terapii zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi.</p> <p><u>Pod warunkiem redukcji ceny preparatu</u></p>
HAS	NR [86]	<p>Nie wykazano dodatkowej korzyści stosowania ALI</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wyników badań długoterminowych, a w szczególności oceniających wpływ przyjmowania ALI na zdarzenia CV. <p>Agencja ponownie oceni skuteczność i bezpieczeństwo ALI po opublikowaniu ostatecznych wyników badania ESCAPE, badania długoterminowego ODYSSEY OUTCOMES oraz badania oceniającego wpływ stężenia LDL-C na funkcję neuropoznawczą.</p>
IQWiG	NR [84]	<p>Nie wykazano dodatkowej korzyści stosowania ALI w populacjach pacjentów, u których nie osiąga się celu terapeutycznego pomimo: stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn a w przypadku pacjentów z nietolerancją statyn innych preparatów LLT oraz w grupie chorych, którzy wyczerпали już wszystkie dostępne opcje farmakologiczne.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja wnioskowana nie pokrywa się z populacją badaną (m.in. nie wszyscy pacjenci przyjmowali wysokie dawki statyn), • niewłaściwy dobór komparatorów w badaniach lub nie określono stopnia przesytrzegania zaleceń terapeutycznych dla komparatora i/lub terapii tła, • zbyt krótki okres interwencji i obserwacji w badaniach, brak wyników długoterminowych.
NCPE Ireland	W toku [87]	Data rozpoczęcia prac nad wydaniem rekomendacji: 4.01.2016
NICE	RW [70]	<p>W leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • heFH i LDL-C $\geq 5,0$ mmol/l (≥ 193 mg/dl) jako prewencja pierwotna, • heFH i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l (≥ 135 mg/dl) jako prewencja wtórna, • hipercholesterolemii nierodzinnej lub dyslipidemii mieszanej i LDL-C $\geq 4,0$ mmol/l (≥ 155 mg/dl) jako prewencja wtórna, • hipercholesterolemii nierodzinnej lub dyslipidemii mieszanej i nawracającej choroby CV lub postaci wielonaczyniowej i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l (≥ 135 mg/dl). <p><u>Pod warunkiem redukcji ceny preparatu</u></p>
PBAC	BR	–
SMC	PR [82]	<p>Dorośli z wysokim ryzykiem CVD zdefiniowanym jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • heFH i LDL-C $\geq 5,0$ mmol/l (≥ 193 mg/dl) jako prewencja pierwotna, • heFH i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l (≥ 135 mg/dl) jako prewencja wtórna, • hipercholesterolemia lub dyslipidemia mieszana i LDL-C $\geq 4,0$ mmol/l (≥ 155 mg/dl) jako prewencja wtórna, • hipercholesterolemia lub dyslipidemia mieszana i nawracająca choroba CV lub postać wielonaczyniowa i LDL-C $\geq 3,5$ mmol/l (≥ 135 mg/dl).

PR – pozytywna rekomendacja; NR – negatywna rekomendacja; BR – brak rekomendacji; RW – rekomendacja warunkowa.

5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

5.1. Praluent (alirokumab)

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki modyfikujące stężenie lipidów. Kod ATC: C10AX14 [88]

Mechanizm działania

ALI jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego. Przeciwciało to z dużą swoistością wiąże się z białkiem PCSK9. W warunkach fizjologicznych białko to, przyłączając się do receptorów LDL-C, które występują na powierzchni komórek wątrobowych, powoduje ich degradację. Receptory te są odpowiedzialne za usuwanie krążącego LDL-C, przez co spadek ich liczby powoduje wzrost stężenia LDL-C we krwi. ALI, blokując PCSK9, zmniejsza rozkład receptorów LDL-C w wątrobie, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia liczby dostępnych receptorów i spadku stężenia LDL-C. [88]

Wskazania do stosowania w populacji pacjentów dorosłych

Praluent jest lekiem stosowanym w leczeniu osób dorosłych z **hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną)** lub dyslipidemią mieszaną.

Lek ten należy stosować jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami LLT, u pacjentów, u których nie osiąga się celu terapeutycznego, pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn; lub
- w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami LLT u pacjentów nietolerujących statyn, lub u których ich stosowanie jest niewskazane. [88]

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ALI lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wystąpienie ogólnoustrojowych reakcji alergicznych jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia),
- Leczenie u pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności nerek i wątroby powinno być stosowane z ostrożnością,

- Praluent nie jest zalecany kobietom w ciąży oraz kobietom karmiącym, chyba że stan kliniczny wymaga kontynuacji leczenia. [88]

Dawkowanie i sposób podania

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć inne przyczyny nadmiernego stężenia lipidów we krwi.

Praluent dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań o objętości 1ml w jednorazowym wstrzykiwaczu lub ampułko-strzykawce. Lek dostępny jest w dawkach 75 i 150 mg/ml. Dawka początkowa produktu leczniczego Praluent to zazwyczaj 75 mg podawane podskórnie co 2 tygodnie (Q2W), jednak u pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C (>60%) leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg Q2W lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie). W przebiegu terapii dawkę ALI można dostosowywać indywidualnie, w zależności od profilu pacjenta, np. początkowego stężenia LDL-C, celu leczenia i reakcji na leczenie. Stężenia lipidów można zbadać po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub dostosowania dawki i wówczas odpowiednio skorygować dawkę produktu leczniczego do maksymalnie 150 mg co 2 tygodnie. [88]

Lek podaje się podskórnie, poprzez wstrzyknięcie w brzuch, udo lub górną część ramienia (każdorazowo zalecana jest zmiana miejsca wstrzyknięcia) w okolicy niezajęte przez aktywne choroby lub urazy skóry. [88]

Po wcześniejszym przeszkoleniu lek może być podawany samodzielnie lub przez osobę trzecią. [88]

Działania niepożądane

Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Częstość występowania działań niepożądanych dla alirokumabu [88]

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych (m.in. ból w części ustnej gardła, katar, kichanie); świąd; reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień/zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i/lub tkliwość)	nadwrażliwość, alergiczne zapalenie naczyń, pokrzywka, wyprysk pienneżkowaty

Nie zarejestrowano różnic w profilu bezpieczeństwa między zarejestrowanymi dawkami (75 i 150mg). [88]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Reakcje alergiczne – w badaniach klinicznych opisywano występowanie ogólnoustrojowych reakcji alergicznych (np. świąd), oraz rzadkich i czasem ciężkich reakcji alergicznych, do których zaliczono nadwrażliwość, wyprysk pienneżkowaty, pokrzywkę i alergiczne zapalenie

naczyń. Zaleca się przerwanie stosowania produktu leczniczego w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych.

- Zaburzenia czynności nerek i wątroby - bezpieczeństwo stosowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby nie zostało określone. W badaniach klinicznych wzięła udział jedynie ograniczona liczba pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi jako wskaźnik eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), nie przeprowadzono także badań z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg skali Childa-Pugha). W obu tych grupach produkt leczniczy Praluent należy stosować ostrożnie. [88]

Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny

Praluent (alirokumab) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Sanofi-Aventis Groupe przez Komisję Europejską dnia 23 września 2015 r. (centralna procedura rejestracyjna) [88].

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie Praluent (alirokumab) nie jest refundowany ze środków publicznych [77].

5.2. Statyny

Grupa farmakoterapeutyczna

Inhibitory reduktazy HMG-CoA. Kod ATC: C 10 AA, w tym:

- C 10 AA 01 – simwastatyna
- C 10 AA 02 – lowastatyna
- C 10 AA 03 – prawastatyna
- C 10 AA 04 – fluwastatyna
- C 10 AA 05 – atorwastatyna
- C 10 AA 07 – rosuwastatyna

Mechanizm działania

Statyny są wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, czyli enzymu, który ogranicza szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu (prekursor cholesterolu) na wczesnych etapach biosyntezy cholesterolu.

Statyny obniżają stężenie cholesterolu w dwojaki sposób:

- jako odwracalny i swoisty inhibitor współzawodniczący z reduktazą HMG-CoA w niewielkim stopniu zmniejszają syntezę wewnątrzkomórkowego cholesterolu, co prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL-C na powierzchni komórek i zwiększenia katabolizmu i klirensu krążącego LDL-C;
- hamują wytwarzanie LDL-C poprzez hamowanie w wątrobie syntezy VLDL-C prekursora LDL-C.

Wskazania do stosowania

Tabela 19.
Wskazania do stosowania poszczególnych statyn

Statyna	Hipercholesterolemia	Prewencja CVD	Pozostałe
Atorwastatyna [89–92]	hipercholesterolemia pierwotna, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna , lub hiperlipidemia złożona (mieszana) (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji Fredrickson'a); homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	<u>Prewencja pierwotna</u> : u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże	–
Fluwastatyna [93]	pierwotna hipercholesterolemia lub mieszana dyslipidemia	u dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, po przeszskórnych interwencjach wieńcowych	–
Lowastatyna [94–96]	hipercholesterolemia pierwotna typu IIa i IIb	w miażdżycy tętnic wieńcowych, u pacjentów ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w surowicy	–
Prawastatyna [97]	pierwotna hipercholesterolemia lub mieszana dyslipidemia	<u>Prewencja pierwotna</u> : u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką hipercholesterolemią i z dużym ryzykiem wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego; <u>Prewencja wtórna</u> : u pacjentów z zawałem serca lub niestabilną dławicą piersiową w wywiadzie oraz z prawidłowym lub zwiększonym stężeniem cholesterolu	po przeszczepach u pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne po transplantacji narządu miąższowego w celu zmniejszenia hiperlipidemii
Rosuwastatyna [98–101]	pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb); homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	<u>Prewencja pierwotna</u> : u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże	–
Simwastatyna [102–105]	pierwotna hipercholesterolemia lub mieszana dyslipidemia, homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	u pacjentów z jawną miażdżycą naczyń serca lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu	–

Zestawienie przygotowano w oparciu o dane przedstawione w Charakterystykach Produktu Leczniczego najszerzej rozpowszechnionych preparatów w Polsce (dla każdej grupy statyn) według danych zebranych w programie IkarPro (procentowy udział w sprzedaży mierzony liczbą sprzedanych opakowań w ujęciu rocznym) [106]

Przeciwwskazania

Wspólne przeciwwskazania do stosowania statyn obejmują:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- czynną chorobę wątroby,
- niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywność aminotransferaz w surowicy <3-krotności górnej granicy normy,
- ciążę oraz okres karmienia piersią. [89–105]

Ponadto najważniejsze, dodatkowe przeciwwskazania do stosowania poszczególnych statyn zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 20).

Tabela 20.
Przeciwwskazania do stosowania poszczególnych statyn

Statyna	Przeciwwskazania
Atorwastatyna [89–92]	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznych metod zapobiegania ciąży.
Lowastatyna [94–96]	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka niewydolność nerek, • Choroby mięśni szkieletowych, • Utrudniony odpływ żółci, • Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP 3A4, mibefradilu.
Rosuwastatyna [98–101]	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka niewydolność nerek, • Choroby mięśni szkieletowych, • Jednoczesna terapia cyklosporyną, • Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznych metod zapobiegania ciąży; • predyspozycja do choroby mięśni szkieletowych lub rabdomiolizy, w tym^a: <ul style="list-style-type: none"> ○ ciężka niewydolność nerek, ○ zaburzenia tarczycy (niedoczynność), ○ zdeterminowane genetycznie choroby mięśni, ○ wcześniejsze objawy uszkodzenia mięśni po terapii innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub preparatu z grupy fibratów, ○ nadużywanie alkoholu, ○ stany obciążone ryzykiem zwiększonego stężenia leku w osoczu, ○ pochodzenie azjatyckie, ○ równoczesne stosowanie innych leków z grupy fibratów.
Symwastatyna [102–105]	<ul style="list-style-type: none"> • Jednoczesne podawanie: inhibitorów CYP3A4, gemfibrozylu, cuklosporyny lub danazolu.

Zestawienie przygotowano w oparciu o dane przedstawione w Charakterystykach Produktu Leczniczego najszerzej rozpowszechnionych preparatów w Polsce (dla każdej grupy statyn) według danych zebranych w programie IkarPro (procentowy udział w sprzedaży mierzony liczbą sprzedanych opakowań w ujęciu rocznym) [106]

^a – przeciwwskazania dla dawki 40 mg.

Dawkowanie i sposób podania

Pacjenci z hipercholesterolemią powinni stosować odpowiednią dietę niskocholesterolową przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie przyjmowania terapii. Szczegółowe informacje na temat schematu dawkowania, intensyfikacji leczenia i sposobu administracji poszczególnych statyn przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Dawkowanie i sposób podania poszczególnych statyn we wskazaniu heFH

Statyna	Dawkowanie i sposób podania
Atorwastatyna [89–92]	<p>Dawkowanie: Dawka ustalana jest indywidualnie dla każdego pacjenta. Zalecana początkowa dawka wynosi 10 mg na dobę, a zmiany dawki należy dokonywać co 4 tygodnie, do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie można albo zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg na dobę a bo podawać lek w dawce 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.</p> <p>Podanie: Produkt leczniczy podawany jest doustnie. Dawkę dobową atorwastatyny podaje się w całości jednorazowo o dowolnej porze, niezależnie od posiłków.</p>
Fluwastatyna [93]	<p>Dawkowanie: Dawka ustalana jest indywidualnie dla każdego pacjenta. Zalecany zakres dawek wynosi od 20 mg do 80 mg/dobę. W przypadku pacjentów wymagających zmniejszenia stężenia LDL-C do <25% można zastosować dawkę początkową wynoszącą 20 mg. W przypadku pacjentów wymagających zmniejszenia stężenia LDL-C o $\geq 25\%$, zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg. Dawkę można zwiększyć do 80 mg na dobę podawanych w dawce pojedynczej o dowolnej porze dnia, lub w dawce podzielonej 40 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Podanie: Produkt leczniczy podawany jest doustnie, można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego; należy połykać w całości, popijając szklanką wody.</p>
Lowastatyna [94–96]	<p>Dawkowanie: Dawka ustalana jest indywidualnie dla każdego pacjenta. Najczęstsza zalecana dawka to 20 mg. W razie konieczności należy zwiększać dawkę nie częściej niż co 4 tyg. maksymalnie do 80 mg na dobę. W przypadku pacjentów stosujących jednocześnie leki immunosupresyjne lub pacjentów z zaburzeniami przepływu żółci, należy stosować dawkę początkową do 10 mg na dobę. Nie należy zwiększać dawki powyżej 20 mg na dobę. Po redukcji stężenia TC poniżej 140 mg/100 ml oraz LDL-C poniżej 75 mg/100 ml, należy zmniejszyć dawkę leku.</p> <p>Podanie: Produkt leczniczy podawany jest doustnie. Dawka podawana jest jednorazowo podczas wieczornego posiłku. Dawki powyżej 40 mg na dobę można przyjmować w 2 równych dawkach podczas porannego oraz wieczornego posiłku.</p>
Prawastatyna [97]	<p>Dawkowanie: Terapię można rozpocząć po wykluczeniu wtórnych przyczyn hipercholesterolemii. Zalecany zakres dawek wynosi od 10 do 40 mg na dobę. Wskazane jest okresowe badanie stężenia lipidów oraz odpowiednie dostosowanie dawki.</p> <p>Podanie: Produkt leczniczy podawany jest doustnie. Dawka dobową podawana jest jednorazowo, wieczorem, niezależnie od posiłków.</p>
Rosuwastatyna [98–101]	<p>Dawkowanie: Dawka ustalana jest indywidualnie dla każdego pacjenta. Zalecany zakres dawki wynosi od 5 do 10 mg/dobę. W razie konieczności można zwiększyć przyjmowaną dawkę po 4 tyg. od rozpoczęcia terapii. Ze względu na zwiększone ryzyko występowania działań niepożądanych przy podawaniu dawki 40 mg/dobę w porównaniu z niższymi dawkami, nie zaleca się przekraczania dawki 30 mg/dobę z wyjątkiem u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią.</p> <p>Podanie: Produkt leczniczy podawany jest doustnie. Dawka dobową przyjmowaną jednorazowo o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.</p>
Symwastatyna [102–105]	<p>Dawkowanie: Zalecany zakres dawek wynosi od 5 mg do 80 mg/dobę. Wskazane jest stosowanie diety niskocholesterolowej w trakcie leczenia symwastatyną. Początkowa dawka zazwyczaj wynosi 10–20 mg leku na dobę. W przypadku konieczności znacznego obniżenia LDL-C (powyżej 45%), zaleca się jednorazowe dawki 20–40 mg na dobę. W razie konieczności korekty dawki dokonuje się co 4 tyg. maksymalnie do 80 mg na dobę.</p> <p>Podanie: Produkt leczniczy podawany jest doustnie. Dawka dobową podawana jest jednorazowo, wieczorem.</p>

Zestawienie przygotowano w oparciu o dane przedstawione w Charakterystykach Produktu Leczniczego najszerzej rozpowszechnionych preparatów w Polsce (dla każdej grupy statyn) według danych zebranych w programie IkarPro (procentowy udział w sprzedaży mierzony liczbą sprzedanych opakowań w ujęciu rocznym) [106]

Działania niepożądane

Informacja na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla poszczególnych statyn przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 22).

Tabela 22.
Częstość występowania działań niepożądanego dla poszczególnych statyn

Statyna	Działanie niepożądane	
	Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Atorwastatyna [89–92]	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, reakcje alergiczne, hiperglikemia, ból głowy, bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa, zaparcia, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi	hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, anoreksja, koszmary senne, bezsenność, zawroty głowy, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, amnezja, nieostre widzenie, szумы uszne, wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie, ból szyi, zmęczenie mięśni, złe samopoczucie, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka, obecność białych krwinek w moczu
Fluwastatyna [93]	bezsenność, ból głowy, nudności, ból brzucha, niestrawność, zwiększony poziom fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększony poziom transaminaz we krwi	–
Lowastatyna [94–96]	wzdęcia, biegunka, zaparcia, nudności, niestrawność, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, ból głowy, mimowolne skurcze mięśni, bóle mięśniowe, wysypka i ból brzucha	uczucie zmęczenia, świąd, suchość w ustach, bezsenność, zaburzenia snu i zaburzenia smaku
Prawastatyna [91]	–	zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia snu, bezsenność, zaburzenia widzenia, niestrawność, zgaga, bóle brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, biegunka, wzdęcia, zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi, świąd, wysypka, pokrzywka, zaburzenia skóry głowy i włosów (również łysienie), bóle mięśniowo-szkieletowe, zaburzenia oddawania moczu, zaburzenia funkcji seksualnych, zmęczenie
Rosuwastatyna [98–101]	ból głowy, zawroty głowy, zaparcia, nudności, bóle brzucha, bóle mięśni, osłabienie, cukrzyca	świąd, wysypka, pokrzywka
Symwastatyna [102–105]	– ^a	– ^a

Zestawienie przygotowano w oparciu o dane przedstawione w Charakterystykach Produktu Leczniczego najszerzej rozpowszechnionych preparatów w Polsce (dla każdej grupy statyn) według danych zebranych w programie IkarPro (procentowy udział w sprzedaży mierzony liczbą sprzedanych opakowań w ujęciu rocznym) [106]

a) Wszystkie zdarzenia występowały rzadko lub bardzo rzadko.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Tabela 23.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dla poszczególnych grup statyn

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Atorwastatyna [89–92]	
Wpływ na wątrobę	Przed rozpoczęciem leczenia, jak również okresowo podczas podawania leku, należy wykonać okresowe badanie kontrolne czynności wątroby. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby powinni być poddani badaniom czynności wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni być monitorowani aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość górnej granicy normy zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie preparatu. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego pacjentom spożywającym znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie
Udar krwotoczny	W przypadku pacjentów z wcześniejszym udarem niedokrwiennym lub udarem krwotocznym w wywiadzie stosunek ryzyka i korzyści dla stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg nie jest

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	jednoznaczny; w takich przypadkach przed rozpoczęciem leczenia należy wnikliwie rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego.
Wpływ na mięśnie szkieletowe	Atorwastatyna powinna być przepisywana z ostrożnością pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do rhabdomyolizy (m.in. zaburzenia czynności nerek, niedoczynność tarczycy, choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym, wcześniejsze wystąpienie działania uszkadzającego mięśnie po stosowaniu statyn lub fibratów, choroby wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu, podeszły wiek (> 70 lat), stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 lub inhibitorów białek transportujących, gemfibrozylu, pochodnych kwasu fibrynowego, erytromycyny, niacyny oraz ezetymibu). Należy nakazać pacjentowi niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia bólów mięśniowych, kurczów lub osłabienia mięśni zwłaszcza, jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka. Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta przyjmującego atorwastatynę, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona istotnie podwyższona (>5 razy górnej granicy normy), lek należy odstawić. Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej.
Śródmiąższowa choroba płuc	Zgłaszano pojedyncze przypadki, w razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie.
Cukrzyca	U niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, atorwastatyna może powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej.
Substancje pomocnicze	Produkty lecznicze zawierające laktozę nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Fluwastatyna [93]	
Wpływ na wątrobę	Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby zakończone lub niezakończone zgonem u pacjentów przyjmujących fluwastatynę. Należy zalecić pacjentom, aby zgłaszali wszelkie potencjalne objawy przedmiotowe i podmiotowe zaburzeń czynności wątroby i należy rozważyć przerwanie leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia, jak również przez okres 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki, a następnie okresowo zaleca się wykonanie u wszystkich pacjentów prób czynnościowych wątroby. W razie zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy normy i utrzymywania się takich wartości, lek należy odstawić.
Wpływ na mięśnie szkieletowe	Fluwastatyna powinna być przepisywana z ostrożnością pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do rhabdomyolizy (m.in. zaburzenia czynności nerek, niedoczynność tarczycy, dziedziczne schorzenia układu mięśniowego w wywiadzie indywidualnym lub w wywiadzie rodzinnym, jeśli w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie, nadużywanie alkoholu, sepsa, niedociśnienie, nadmierny wysiłek mięśni, poważna operacja, ciężkie zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe, wiek >70 lat, stosowanie leków immunosupresyjnych, fibratów, niacyny lub erytromycyny). U pacjentów z rozproszonymi bólami mięśni niewiadomego pochodzenia, tkliwością lub osłabieniem mięśni i (lub) znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej, należy podejrzewać miopatię, zapalenie mięśni lub rozpad mięśni prążkowanych. Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu mięśni niewiadomego pochodzenia, tkliwości lub osłabienia mięśni, zwłaszcza, jeśli równocześnie występuje złe samopoczucie lub gorączka. Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej. Produktu leczniczego nie wolno podawać jednocześnie z kwasem fusydowym o działaniu ogólnoustrojowym lub w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym.
Śródmiąższowa choroba płuc	Zgłaszano pojedyncze przypadki, w razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie.
Cukrzyca	U niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, fluwastatyna może powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej.
Lowastatyna [94–96]	
Ogólne	Zaleca się okresowe przerwanie leczenia lowastatyną w następujących przypadkach: ciężkie infekcje, niedociśnienie tętnicze, urazy, poważne zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe, duże zabiegi chirurgiczne (produkt leczniczy należy odstawić na kilka dni przed planowanymi dużymi zabiegami chirurgicznymi), w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby o ostrym przebiegu, w której konieczne jest podjęcie leczenia internistycznego lub chirurgicznego, a także przy niekontrolowanych skurczach mięśni.

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Wpływ leku na wątrobę	Wstępne badania kliniczne wykazały znaczne (trzykrotne przekroczenie górnej granicy wartości prawidłowych) zwiększenie aktywności aminotransferaz u niektórych pacjentów. Nie stwierdzono przy tym żółtaczki, ani innych klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Nie występowały objawy nadwrażliwości. Zaleca się oznaczanie aktywności aminotransferaz u pacjentów przed zastosowaniem lowastatyny oraz okresową kontrolę ich aktywności w czasie leczenia, zwłaszcza u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby lub pijących znaczne ilości alkoholu oraz u pacjentów, u których dawka zwiększona została do 40 mg na dobę lub więcej. Produktu leczniczego nie wolno podawać jednocześnie z kwasem fusydowym o działaniu ogólnoustrojowym lub w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym.
Wpływ na mięśnie	Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej. Lowastatyna może niekiedy wywoływać miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem i obrzękiem, z towarzyszącym \uparrow CPK. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek. Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest większe, gdy lowastatynę stosuje się jednocześnie z: silnymi inhibitorami CYP3A4, lekami zmniejszającymi stężenie lipidów, amidaronem lub werpamillem.
Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą rzadką. Lowastatyna jest w tych przypadkach mniej skuteczna. Prawdopodobną przyczyną jest brak aktywnych receptorów LDL. U osób z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lowastatyna częściej powoduje zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.
Hipertriglicydemia	Lowastatyna jedynie umiarkowanie zmniejsza stężenie triglicydów i nie jest zalecana do leczenia zaburzeń, których głównym objawem jest hipertriglicydemia.
Cukrzyca	U niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, lowastatyna może powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej.
Śródmiąższowa choroba płuc	Zgłaszano pojedyncze przypadki, w razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie.
Substancje pomocnicze	Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Prawastatyna [97]	
Wpływ na wątrobę	W trakcie leczenia obserwowano umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. W większości przypadków aktywność aminotransferaz wątrobowych powracała do wartości początkowych bez konieczności przerywania leczenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych i należy przerwać leczenie, jeśli aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) trzykrotnie przekroczy górną granicę wartości uznanych za prawidłowe i będzie się utrzymywać. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania prawastatyny u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie lub nadużywających alkoholu.
Wpływ na mięśnie	Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy statyn, podczas stosowania prawastatyny opisywano występowanie bólu mięśni, miopatii, oraz bardzo rzadko rozpadu mięśni prążkowanych (rabdomioliza). U każdego pacjenta, u którego podczas leczenia statynami wystąpią niewyjaśnione objawy ze strony mięśni, takie jak ból lub tkliwość, osłabienie siły mięśni lub kurcze mięśniowe, należy wziąć pod uwagę wystąpienie miopatii. W takich przypadkach należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CK) (patrz poniżej). Należy chwilowo wstrzymać leczenie statynami, gdy aktywność CK ponad 5-krotnie przekracza górną granicę wartości uznanych za prawidłowe lub gdy występują nasilone objawy kliniczne. Ryzyko wystąpienia oraz nasilenie zaburzeń ze strony mięśni podczas leczenia statynami jest wyższe podczas jednoczesnego stosowania leków wchodzących ze sobą w interakcje.
Śródmiąższowa choroba płuc	Zgłaszano pojedyncze przypadki, w razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie.
Cukrzyca	U niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, prawastatyna może powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej.
Rosuwastatyna [98–101]	
Wpływ na nerki	U pacjentów leczonych dużymi dawkami produktu leczniczego Zaranta, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano sporadyczne lub przemijające występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego. Nie stwierdzono, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek. Ilość zgłaszanych ciężkich zaburzeń czynności nerek po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest większa po dawce 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć kontrolę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Wpływ na mięśnie	<p>U pacjentów leczonych wszystkimi dawkami produktu leczniczego Zaranta, zwłaszcza dawkami powyżej 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rabdomiolizy. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki wystąpienia rabdomiolizy podczas stosowania ezetymibu jednocześnie ze statynami. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania rabdomiolizy związanej ze stosowaniem rosuwastatyny po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest większa po dawce 40 mg. Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej. Produktu leczniczego Zaranta nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie statynami przez cały okres terapii kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych skojarzeniem kwasu fusydowego i statyn. Pacjentowi trzeba zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, natychmiast zgłosił się do lekarza.</p>
Wpływ na wątrobę	<p>Produkt leczniczy Zaranta, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) mających w wywiadzie chorobę wątroby. Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Zaranta, jeśli aktywność aminotransferaz jest 3-krotnie większa niż górna granica normy. Ilość poważnych incydentów wątrobowych (głównie podwyższonego poziomu aminotransferaz) zgłaszanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest większa po dawce 40 mg. U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zaranta należy zastosować odpowiednie leczenie choroby podstawowej.</p>
Substancje pomocnicze	<p>Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p> <p>Zwiększona ekspozycja ogólnoustrojowa na rosuwastatynę była obserwowana u pacjentów przyjmujących rosuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem. Należy rozważyć zarówno korzyść wynikającą ze zmniejszenia stężeń lipidów wskutek stosowania rosuwastatyny u pacjentów z zakażeniem HIV przyjmujących inhibitory proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rosuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki rosuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Jednoczesne stosowanie z niektórymi inhibitorami proteazy nie jest zalecane, o ile nie dostosuje się dawki rosuwastatyny.</p>
Śródmiąższowa choroba płuc	<p>Zgłaszano pojedyncze przypadki, w razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie.</p>
Cukrzyca	<p>U niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, rosuwastatyna może powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej.</p>
Symwastatyna [102–105]	
Wpływ na mięśnie	<p>Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, wywołuje niekiedy miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem, z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobinurią. Odnotowano bardzo rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii. Jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy zależne jest od dawki. Ryzyko wystąpienia miopatii jest większe u pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 80 mg w porównaniu z innymi rodzajami leczenia z statynami na statynach o podobnej skuteczności w obniżaniu stężenia cholesterolu LDL. Dlatego produkt leczniczy Simvacard w dawce 80 mg należy stosować jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u których cel leczenia nie został osiągnięty za pomocą niższych dawek i u których spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg wymagających podania produktu leczniczego wchodzącego w interakcję należy zastosować niższą dawkę symwastatyny lub alternatywny schemat leczenia oparty na statynie o mniejszym potencjale interakcji z innymi produktami leczniczymi.</p>
Wpływ na wątrobę	<p>Zaleca się wykonywanie badań oceniających czynność wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem stosowania leku a następnie, gdy będzie to wskazane klinicznie. U pacjentów, u których wymagane jest stosowanie symwastatyny w dawce 80 mg należy wykonać dodatkowy test przed zmianą dawkowania, 3 miesiące po zmianie dawkowania na 80 mg, a następnie co pewien czas (np. co pół roku) w pierwszym roku leczenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz. U tych pacjentów należy niezwłocznie powtórzyć badania, a następnie przeprowadzać je częściej. Jeśli następuje dalsze zwiększanie aktywności aminotransferaz, zwłaszcza do wartości trzykrotnie większych od górnej granicy normy i utrzymuje się, lek należy odstawić. Należy zwrócić uwagę, że aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) może wywodzić się z tkanki mięśniowej, zatem wzrost aktywności AlAT wraz ze wzrostem aktywności CK może wskazywać na miopatię.</p>

Obszar	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u osób pijących znaczne ilości alkoholu. W okresie porejestacyjnym zgłaszano rzadkie przypadki niewydolności wątroby bez skutku śmiertelnego i zakończone zgonem, u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę. Jeżeli podczas leczenia produktem leczniczym Simvacard wystąpi ciężkie uszkodzenie wątroby dające objawy kliniczne i (lub) hiperbilirubinemia lub żółtaczkę, należy niezwłocznie przerwać leczenie. Jeżeli nie można zidentyfikować innej przyczyny zaburzeń, nie należy wznowiać leczenia produktem leczniczym Simvacard.
Oslabienie funkcji białek transportowych	Oslabienie funkcji białek transportowych OATP (ang. <i>organic anion-transporting polypeptide</i> ; polipeptydy transportujące aniony organiczne) w wątrobie może zwiększyć narażenie ogólnoustrojowe na symwastatynę i zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomiolizy. Oslabienie funkcji białek transportowych może wystąpić w wyniku hamującego oddziaływania innych leków (np. cyklosporyny) lub u pacjentów, którzy są nosicielami genotypu SLCO1B1 c.521T> C. Pacjenci będący nosicielami genu SLCO1B1 allelu c.521T> C kodującego mniej aktywne białka OATP1B1 mają zwiększone narażenie ogólnoustrojowe na symwastatynę i zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii. U pacjentów, u których nie przeprowadzono wcześniej badań genetycznych ryzyko wystąpienia miopatii podczas stosowania wysokiej dawki (80 mg) symwastatyny wynosi około 1%.
Cukrzyca	U niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, symwastatyna może powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej.
Śródmiąższowa choroba płuc	Zgłaszano pojedyncze przypadki, w razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie.
Substancje pomocnicze	Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zestawienie przygotowano w oparciu o dane przedstawione w Charakterystykach Produktu Leczniczego najszerzej rozpowszechnionych preparatów w Polsce (dla każdej grupy statyn) według danych zebranych w programie IkarPro (procentowy udział w sprzedaży mierzony liczbą sprzedanych opakowań w ujęciu rocznym) [106]

Status rejestracyjny

Tabela 24.
Podmiot odpowiedzialny i status rejestracyjny preparatów z grupy statyn

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Data pierwszego dopuszczenia do obrotu	ChPL
Atorwastatyna			
Apo-Atorva	Apotex Inc.	9.06.2010 r.	[107]
Atoris	KRKA-POLSKA Sp. z o.o.	21.07.2003 r.	[89]
Atorvagen	Generics	2.06.2011 r.	[108]
Atorvastatin Bluefish	Bluefish	19.07.2011 r.	[109]
Atorvastatin Genoptim	Synoptis Pharma	29.08.2011 r.	[110]
Atorvastatin Vitama	Vitama	bd	[111]
Atorvastatinum 123ratio	123ratio	02.03.2011 r.	[112]
Atorvasterol	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA	25.10.2007 r.	[90]
Atorvox	Teva Pharmaceuticals Polska	15.03.2011 r.	[113]
Atractin	Pharma Swiss/Valeant	25.10.2007 r.	[114]
Atrox	Biofarm Sp. z o.o.	21.08.2012 r.	[92]
Corator	Lek-AM	29.04.2004 r.	[115]
Ivastatina	Bioton	bd	bd

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Data pierwszego dopuszczenia do obrotu	ChPL
Lambrinex	S-LAB	13.09.2011 r.	[116]
Larus	Gedeon Richter	25.10.2007 r.	[117]
Sortis	Pfizer	16.11.2010 r.	[118]
Storvas CRT	Ranbaxy	08.02.2013 r.	[119]
Torvacard	Zentiva	20.03.2012 r.	[120]
Torvalipin	Actavis Polska	29.05.2007 r.	[121]
Tulip	Sandoz GmbH (Austria)	16.03.2004 r.	[91]
Fluwastatyna			
Lescol	Novartis Poland Sp. z o.o.	29.05.1995 r.	[93]
Lowastatyna			
Liprox	Biofarm Sp. z o.o.	24.11.2000 r.	[94]
Lovasterol	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA	13.09.2000 r.	[95]
Lovastin	GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.	05.03.1998 r.	[96]
Prawastatyna			
Pravator	Ranbaxy (Poland)	05.10.2007 r.	[97]
Rosuwastatyna			
Crestor	AstraZeneca	16.02.2009 r.	[122]
Crosuvo	ICN Polfa Rzeszów/Valeant	26.10.2012 r.	[123]
Ivirosina	Bioton	12.06.2013 r.	[124]
Ridlip	Ranbaxy	16.08.2012 r.	[125]
Romazic	Polpharma	09.11.2011 r.	[126]
Rosucard	Zenvita	13.04.2010 r.	[127]
Rosutrox	Biofarm	bd	[128]
Rosuvastatin Ranbaxy	Ranbaxy	25.04.2012 r.	[129]
Rosuvastatin Teva	Teva Pharmaceuticals Polska	28.04.2010 r.	[130]
Roswera	KRKA (Słowenia)	16.08.2011 r.	[98]
Suvaridio	Sandoz GmbH (Austria)	15.06.2010 r.	[100]
Zahron	Zakład Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A.	13.09.2010 r.	[101]
Zaranta	GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.	13.04.2010 r.	[99]
Symwastatyna			
Apo-Simva	Apotex Inc.	10.08.2006 r.	[131]
Simcovas	Actavis Polska	04.06.2008 r.	[132]
Simorion	Orion	22.06.2010 r.	[133]
Simratio	ratiopharm	27.02.2004 r.	[134]
Simvacard	Zentiva k.s. (Republika Czeska)	26.06.2002 r.	[104]
Simvachol	Gedeon Richte	26.06.2002 r.	[135]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Data pierwszego dopuszczenia do obrotu	ChPL
Simvacor	Polfarmex	02.04.2003 r.	[136]
Simvagama	Wörwag Pharma	30.04.2004 r.	[137]
Simvagen	Generics (UK) Ltd	27.02.2007 r.	[105]
SimvaHEXAL	Sandoz	04.10.2006 r.	[138]
Simvastatin Bluefish	Bluefish	30.07.2009 r.	[139]
Simvastatin Genoptim	Synoptis Pharma	23.09.2009 r.	[140]
Simvastatin KRKA	KRKA	27.08.1999 r.	[141]
Simvastatinum 123ratio	Simvastatinum 123ratio	11.02.2008 r.	[142]
Simvastatinum Accord	Accord Healthcare	14.05.2009 r.	[143]
Simvasterol	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA	21.03.2002 r.	[102]
Sistat	S-Lab	bd	[144]
Vasilip	KRKA Polska	Vasilip 10 mg/20 mg: 08.01.2002 r. Vasilip 40 mg: 21.11.2005 r.	[145]
Vastan	ICN Polfa Rzeszów/Valeant	30.04.2004 r.	[146]
Ximve	Recordati	16.03.2004 r.	[147]
Zocor	MSD Polska Sp. z o.o	Zocor 10, Zocor 20: 20.07.1995 r. Zocor 40: 18.05.1998 r. Zocor 80: 5.12.2000 r.	[103]

Status refundacyjny w Polsce

Wiele preparatów zawierających statyny jest refundowanych ze środków publicznych w Polsce. Szczegółowe informacje odnośnie do statusu refundacyjnego poszczególnych preparatów przedstawiono w Rozdz. 4.1.

5.3. Ezetrol (ezetymib)

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC:C 10 AX 09 [148]

Mechanizm działania

Ezetymib należy do grupy leków, które zmniejszają stężenie lipidów oraz wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Celem działania leku na poziomie molekularnym jest

nośnik steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które uczestniczy w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelicie. Działanie ezetymibu nie wpływa na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu lub witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak witamina A i D. [148]

Wskazania do stosowania

Ezetymib stosowany jest w leczeniu **hipercholesterolemii pierwotnej**, homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, homozygotycznej sitosterolemii (phytosterolemia) oraz zapobiegawczo w wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie. [148]

W populacji pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną lek ten należy stosować jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną, u pacjentów, u których nie osiąga się celu terapeutycznego, pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn, lub
- w monoterapii u pacjentów nietolerujących statyn, lub u których ich stosowanie jest niewskazane. [148]

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- Jednoczesne stosowanie statyny i ezetymibu w okresie ciąży i laktacji,
- Ezetymib w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotranferaz w surowicy krwi. [148]

Dawkowanie i sposób podania

Ezetymib przyjmuje się doustnie, zalecana dawka to 10 mg na dobę. Produkt można przyjmować o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków. W przypadku stosowania ezetymibu w skojarzeniu ze statyną należy stosować wskazaną dawkę początkową statyny lub już ustaloną wyższą dawkę. Lek należy stosować co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu leku wiążącego kwasy żółciowe. [148]

Działania niepożądane

Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 25.
Częstość występowania działań niepożądanych dla ezetymibu [148]

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
<p>w monoterapii: bóle brzucha, biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, zmęczenie, W skojarzeniu ze statyną: bóle głowy, bóle mięśni, zwiększenie aktywności aminotransferaz AIAT i/lub AspAT</p>	<p>w monoterapii: zwiększenie aktywności aminotransferaz AIAT i/lub AspAT, zwiększenie aktywności CPK we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, kaszel, niestrawność, choroba refluksowa przełyku, nudności, bóle stawów, kurcze mięśni, bóle karku, zmniejszenie apetytu, nagle zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, ból w klatce piersiowej, ból W skojarzeniu ze statyną: parestezje, suchość w ustach, zapalenie żołądka, świąd, wysypka, pokrzywka, ból pleców, osłabienie mięśni, ból kończyn, osłabienie, obrzęki obwodowe</p>

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- W przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i statyny należy przeprowadzić testy czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia,
- Jeśli podejrzewany jest rozwój miopatii na podstawie objawów ze strony mięśni lub zostanie ona potwierdzona zwiększeniem ck (przekraczającym 10 razy górną granicę wartości prawidłowych), należy niezwłocznie zaprzestać stosowania ezetymibu, statyn i wszelkich innych środków równocześnie przyjmowanych przez pacjenta,
- Pacjenci rozpoczynający leczenie ezetymibem powinni być poinformowani o możliwości wystąpienia miopatii i konieczności natychmiastowego zgłoszenia wszelkich niewyjaśnionych bólów mięśni, ich tkliwości lub osłabienia,
- Nie zaleca się stosowania ezetymibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (nie są znane skutki długotrwałego stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów),
- Jeśli u pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego, a leczenie to należy przerwać,
- Należy zachować ostrożność na początku stosowania ezetymibu u pacjentów przyjmujących cyklosporynę i monitorować stężenie cyklosporyny u tych pacjentów,
- W przypadku stosowania ezetymibu jednocześnie z warfaryną, inną substancją przeciwzakrzepową z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować wartości inr (międzynarodowy wskaźnik znormalizowany),
- Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu lapp) lub z zespołem złego wchłaniania glukozygalaktozy. [148]

Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2005 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.08.2013 r. [148]

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme Limited [148]

Status Refundacyjny w Polsce

Aktualnie ezetymib jest refundowany ze środków publicznych w Polsce [77]. Szczegółowe informacje odnośnie do statusu refundacyjnego leku przedstawiono w Rozdz. 4.1.

5.4. Atozet (ezetymib + atorwastatyna)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów, kod ATC: C10BA05.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Atozet zawiera ezetymib i atorwastatynę, dwa związki zmniejszające stężenie lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania. Produkt leczniczy Atozet powoduje zmniejszenie stężenia TC, LDL-C, Apo B, TG oraz nie-HDL-C, a także powoduje zwiększenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) poprzez podwójne hamowanie wchłaniania i syntezy cholesterolu. [149]

Wskazania do stosowania

Atozet stosowany jest w leczeniu hipercholesterolemii, homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej oraz zapobiegawczo w przypadku wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. [149]

W przypadku hipercholesterolemii, Atozet jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające wraz z dietą u osób dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (**heterozygotyczną rodzinną** lub niewystępującą rodzinnie), w przypadku których odpowiednie jest stosowanie produktów złożonych:

- pacjenci z nieodpowiednią kontrolą choroby przyjmujący statyny w monoterapii;
- pacjenci leczeni już statynami i ezetymibem. [149]

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- W okresie ciąży i laktacji oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji,
- U pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotranferaz w surowicy krwi przekraczającą 3-krotnie górną granicę zakresu wartości prawidłowych. [149]

Dawkowanie i sposób podania

Atozet przyjmuje się doustnie, zalecana dawka to 10 mg + 10 mg na dobę. Produkt można przyjmować o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków. Zakres dawkowania produktu leczniczego wynosi od 10 mg + 10 mg na dobę do 10 mg + 80 mg na dobę. Dawkę należy ustalić indywidualnie na podstawie znanej skuteczności różnych dawek oraz odpowiedzi na aktualnie stosowane leczenie. Dawka powinna być dostosowywana co 4 tygodnie lub rzadziej. [149]

Lek należy stosować co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po przyjęciu leku wiążącego kwasy żółciowe. [149]

Działania niepożądane

Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Częstość występowania działań niepożądanych dla złożonego produktu leczniczego Atozet [149]

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbýt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
biegunka, ból mięśni	grypa, depresja, bezsenność, zaburzenia snu, zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból głowy, parestezja, rzadkoskurcz zatokowy, uderzenia gorąca, duszność, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, rozdęcie brzucha, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, zaparcie, niestrawność, wzdęcia, częste wypróżnienia, zapalenie błony śluzowej żołądka, nudności, dyskomfort w obrębie żołądka, trądzik, pokrzywka, ból stawów, ból pleców, zmęczenie mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból kończyn, osłabienie, uczucie zmęczenia, ogólne złe samopoczucie, obrzęki, zwiększenie aktywności ALAT i/lub AspAT, fosfatazy zasadowej, fosfokinazy keratynowej we krwi, gamma-glutamylotransferazy, enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie masy ciała.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Przed rozpoczęciem leczenia należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. W następujących przypadkach należy oznaczyć aktywność CPK:
 - zaburzenie czynności nerek,
 - niedoczynność tarczycy,
 - podawane w wywiadzie lub istniejące w rodzinie przypadki dziedzicznych zaburzeń mięśniowych,
 - występujące w wywiadzie oddziaływanie toksyczne na mięśnie podczas stosowania statyn lub fibrantów,
 - występująca w wywiadzie choroba wątroby i/lub spożywanie znacznych ilości alkoholu,
 - w przypadku osób w podeszłym wieku (>70 lat) należy rozważyć konieczność przeprowadzenia takiego badania w oparciu o występowanie innych czynników predysponujących lub rabdomiolizy,
 - sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężeń w osoczu, takie jak interakcje oraz stosowanie w szczególnych grupach pacjentów, w tym subpopulacjach genetycznych;

- W trakcie leczenia:
 - pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólu, bolesnych skurczów lub osłabienia mięśni, w szczególności jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka,
 - jeśli takie objawy wystąpią podczas stosowania produktu leczniczego Atozet, u pacjenta należy oznaczyć aktywność CPK. Jeśli aktywność będzie istotnie zwiększona (przekraczająca > 5-krotnie GGN), należy przerwać leczenie,
 - jeśli objawy ze strony mięśni mają duże nasilenie i powodują codzienny dyskomfort, nawet przy aktywności CPK \leq 5-krotności GGN, należy rozważyć zakończenie leczenia,
 - w przypadku ustąpienia objawów i powrotu aktywności CPK do zakresu wartości prawidłowych można rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Atozet lub wprowadzenie innego produktu zawierającego statynę w najmniejszej dawce, przy jednoczesnym uważnym monitorowaniu,
 - stosowanie produktu leczniczego Atozet należy przerwać w przypadku wystąpienia istotnego klinicznie zwiększenia aktywności CPK (przekraczającego > 10-krotnie GGN) bądź w sytuacji rozpoznania lub podejrzenia rabdomiolizy,
 - zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy klinicznie IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami,
- Ryzyko rabdomiolizy jest zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z produktami leczniczymi, które mogą powodować zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu, np. silne inhibitory cytochromu CYP3A4 lub białka transportowe (cyklosporyna, terlitromycyna, klarytromycyna itp.),
- Ryzyko wystąpienia miopatii może być zwiększone poprzez równoczesne stosowanie gemfibrozylu u innych pochodnych kwasu fibrynowego, boceprewiru, erytromycyny, niacyny, telaprewiru bądź skojarzenia typranawiru i rytonawiru,
- Atorwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z ogólnoustrojowymi postaciami kwasu fusydowego lub w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia kwasem fusydowym, leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego,
- Produkt leczniczy Atozet powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności w przypadku pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) chorobami wątroby w wywiadzie,
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Atozet u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim ze względu na nieznaną wpływ zwiększonego narażenia na ezetymib,
- Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania ezetymibu w skojarzeniu z fibratami, dlatego nie zaleca się równoczesnego stosowania produktu leczniczego Atozet z fibratami,

- Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Atozet w trakcie stosowania cyklosporyny. U pacjentów stosujących równocześnie produkt leczniczy Atozet i cyklosporynę należy monitorować stężenie cyklosporyny,
- W przypadku włączenia produktu leczniczego Atozet do leczenia warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy pochodnych kumaryny lub fluidionu należy odpowiednio monitorować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego. [149]

Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.06.2015 r. [149]

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme Limited [149]

Status Refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt złożony Atozet jest refundowany ze środków publicznych w Polsce [77]. Szczegółowe informacje odnośnie do finansowania preparatu Atozet ze środków publicznych przedstawiono w Rozdz. 4.1.

5.5. LDL-afereza

Mechanizmy działania

LDL-afereza polega na odbieraniu z krwiobiegu pacjenta niewielkich porcji krwi, rozdzielaniu jej w separatorze na osocze i poszczególne elementy morfotyczne. Następnie osocze przechodzi przez odpowiednie filtry oddzielające LDL-C. Pozostałe elementy morfotyczne wraz z osoczem wracają do krwioobiegu pacjenta. W niektórych zabiegach lipoproteiny odbierane są z krwi pełnej bez konieczności oddzielania osocza. [150]

Jednorazowo filtruje się pacjentowi od 1,5 do 3 litrów krwi, a zabieg trwa od 2 do 4 godzin. [3, 150] Procedura ta może natychmiastowo obniżyć stężenie LDL-C nawet o 70-80%, jednak wraca ono stopniowo do poziomu sprzed zabiegu w okresie od 4 dni do 2 tygodni. [150]

Aktualnie dostępnych jest 6 różnych metod prowadzenia LDL-aferezy: immunoabsorpcja z wykorzystaniem przeciwciał anti-apoB (IA), elektrostatyczne usuwanie apo-B z osocza za pomocą siarczanu dekstranu, elektrostatyczne usuwanie apo-B z krwi za pomocą celulozy siarczanu dekstranu (DSA), wytrącanie LDL-C przy obecności heparyny i niskiego pH (DALI), bezpośrednia absorpcja lipoprotein przy użyciu hemoperfuzji (HELP) oraz podwójna kaskadowa filtracja lipoprotein (DFPP). Wszystkie metody mają podobną efektywność i profil bezpieczeństwa. [150]

Tabela 27.
Średnia redukcja LDL-C, HDL-C, Lp(a) i TG dla wybranych metod LDL-aferezy [151]

	DFPP (%)	DALI (%)	HELP (%)	DSA (%)	IA (%)
LDL-C	56-62	53-76	55-61	49-75	62-69
HDL-C	25-42	5-29	5-17	4-17	9-27
Lp(a)	53-59	28-74	55-68	19-70	51-71
TG	37-49	29-40	20-53	26-60	34-49

Wskazania do zabiegu

Jak dotąd nie opracowano jednorodnych wskazań do LDL-aferezy, opartych na obiektywnych przesłankach, dlatego kryteria kwalifikacji do tego zabiegu w poszczególnych krajach są wysoce zróżnicowane. Szczegółowe wskazania do zabiegu LDL-aferezy opracowane przez poszczególne organizacje eksperckie przedstawiono w Rozdz. 3.1.4.

W przypadku pacjentów z heFH zabiegi LDL-aferezy stanowią najczęściej terapię ostatniego rzutu i stosowane są najczęściej po wyczerpaniu dostępnych opcji leczenia farmakologicznego. LDL-afereza jest wdrażana przy jednoczesnej kontynuacji terapiami lekami hipolipemizującymi. [3, 150]

W przypadku osób z hoFH LDL-afereza jest to najczęściej jedyne dostępne skuteczne leczenie. [3, 150]

Jest to metoda bezpieczna dla kobiet w ciąży. [3, 150]

Przeciwwskazania

Pacjenci leczeni lekami antykoagulacyjnymi powinni zaprzestać przyjmowania leków doustnych i włączyć heparynę drobnocząsteczkową co najmniej 4 dni przed zabiegiem. Wskazana jest również ostrożność u pacjentów z problemami z ciśnieniem tętniczym. Możliwa jest konieczność pominięcia u nich dawek leków hipotensyjnych, gdyż zabieg może powodować wahania ciśnienia tętniczego. W przypadku zastosowania metody DSA lub HELP przyjęcie inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny wiąże się z ryzykiem ciężkiej hipotonii. [3, 150]

Zasady prowadzenia zabiegu

Zabieg powinien być wykonywany w ośrodkach wysokospecjalistycznych, w trybie hospitalizacji jednego dnia. [3, 150]

Działania niepożądane

Do najczęściej wymienianych zdarzeń niepożądanych należą: hipotensja, nudności i wymioty, zaczerwienienie skóry, bóle w klatce piersiowej, omdlenia, zawroty głowy czy anemia (z niedoboru żelaza). Są one jednak rzadkie i nie występują częściej niż u 1-5% pacjentów. [3, 152, 153] Rzadziej raportowane są poważniejsze zdarzenia niepożądane takie jak reakcja anafilaktyczna czy dusznica. [153, 154]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Nie odnaleziono.

Refundacja w Polsce

LDL-afereza jest w Polsce zabiegiem finansowanym w leczeniu szpitalnym, rozliczanym w ramach jednorodnych grup pacjentów. Szczegóły przedstawiono w Rozdz. 4.1.

6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

6.1. Populacja

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi produkt leczniczy Praluent wskazany jest do leczenia osób dorosłych z FH (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną) lub dyslipidemią mieszaną. Lek ten należy stosować jako uzupełnienie diety w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi, u pacjentów, u których nie osiąga się celu terapeutycznego, pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn; lub w monoterapii a także w skojarzeniu z innymi lekami LLT u pacjentów nietolerujących statyn, lub u których stosowanie statyn jest niewskazane. [88]

W warunkach polskich u wszystkich pacjentów z podwyższonym stężeniem LDL-C, u których stwierdzono heFH, ze środków publicznych finansuje się terapię z wykorzystaniem statyn (atorwastatyna, rosuwastatyna, simwastatyna oraz lowastatyna) lub ewentualnie fibratów (ciprofibrat, fenofibrat). [77] Dodatkowo, u osób z heFH i utrzymującym się stężeniem LDL-C >130 mg/dl pomimo terapii statynami, płatnik publiczny współfinansuje intensyfikację terapii polegającą na dołączeniu ezetymibu do dotychczas przyjmowanego leczenia. Aktualnie w Polsce nie są natomiast dostępne żadne opcje pozwalające na skuteczną intensyfikację leczenia farmakologicznego pacjentów, u których stężenie LDL-C utrzymuje się na wysokim poziomie pomimo optymalnej dostępnej farmakoterapii hipolipemizującej, polegającej na przyjmowaniu statyn i ezetymibu w maksymalnych tolerowanych dawkach. Jediną opcją leczenia w tej szczególnie obciążonej grupie chorych pozostaje wdrożenie zabiegów LDL-aferezy, przy czym jej dostępność w praktyce klinicznej należy uznać za znikomą z uwagi na szereg czynników ograniczających. Tak wyskospecjalistyczną opiekę zapewniają zaledwie 3 ośrodki na terenie kraju, w związku z czym dostęp do leczenia jest realnie niedostępny dla dużej części chorych, którzy potencjalnie kwalifikowaliby się do zabiegów. Ponadto, konieczność częstego i regularnego powtarzania zabiegu trwającego kilka godzin i związanego z nim ponoszenia kosztów transportu sprawia, iż część chorych nie jest w stanie podjąć tej formy leczenia. W efekcie, według statystyk JGP w 2015, z tej formy leczenia korzystało jedynie 16 chorych, co oznacza, iż w praktyce w Polsce pacjenci z ciężką postacią heFH, u których wyczerpano dostępne opcje farmakoterapii, nie posiadają możliwości dalszego skutecznego leczenia hipolipemizującego.

Jak wykazano w badaniach klinicznych ALI jest opcją pozwalającą na istotną i trwałą redukcję stężenia LDL-C u chorych uzyskujących suboptymalne efekty pomimo wcześniejszej farmakoterapii. Jednocześnie objęcie refundacją ALI wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika, stąd zasadne wydaje się objęcie refundacją tej terapii u osób z heFH

[REDACTED] Tym samym populację docelową w analizach klinicznych stanowią będą:

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

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

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

6.2. Interwencja

Alirokumab 150 mg podawany w dawce podskórnej co 2 tygodnie (Q2W) [REDACTED]
[REDACTED]

Zgodnie z zapisami ChPL dla leku Praluent, co znajduje także swoje potwierdzenie w literaturze przedmiotu, u pacjentów wymagających znacznej redukcji stężenia LDL-C (>60%), a taką grupę niewątpliwie stanowi przedmiotowa populacja, leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg Q2W ze względu na najwyższą skuteczność danego schematu. [88, 155, 156] W związku z powyższym,

w analizach nie jest planowane uwzględnienie badań obejmujących pozostałe dostępne schematy dawkowania, tj. 75 mg Q2W oraz 300 mg raz w miesiącu.

Zapis ten jest zgodny z proponowanym programem lekowym.

6.3. Komparatory

Placebo (PLC) jako interwencja dodana do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem:

- statyn w połączeniu z ezetymibem, lub
- LDL-aferezy w skojarzeniu z farmakoterapią.

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 6.5.

6.4. Punkty końcowe

HeFH jest chorobą przewlekłą, która w długim horyzoncie czasowym prowadzi do wystąpienia miażdżycy i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Biorąc pod uwagę udowodniony związek pomiędzy stężeniem LDL-C a ryzykiem wystąpienia zdarzeń CV, zalecenia wytycznych praktyki klinicznej odnośnie do stosowania stężenia LDL-C jako surogatu istotnych klinicznie punktów końcowych oraz horyzont czasowy oceniany w badaniach klinicznych, w niniejszej analizie oceniano następujące punkty końcowe:

w zakresie skuteczności klinicznej:

- zmianę stężenia LDL-C (zmiana % lub bezwzględna)
- % pacjentów osiągający stężenie docelowe LDL-C (w tym z uwzględnieniem indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego)
- % pacjentów osiągający bardzo niskie stężenie LDL-C (<25 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach)
- zmianę stężenia pozostałych parametrów lipidowych: ApoB, nie-HDL-C, HDL-C, TC, trójglicerydy na czczo, Lp(a), Apo A1
- zmianę postępowania terapeutycznego (ograniczenie liczby zabiegów LDL-aferezy, ograniczenie dawkowania statyn)
- jakość życia.

w zakresie bezpieczeństwa:

- AE ogółem,
- SAE ogółem,
- przerwanie terapii,

- najczęściej występujące AE szczegółowe (AE, które wystąpiły $\geq 5\%$ pts w dowolnym ramieniu dowolnego badania),
- TEAE specjalnego zainteresowania (MACE, MACE z rewaskularyzacją, reakcje alergiczne, reakcje w miejscu podania, zaburzenia neurologiczne i neuropoznawcze, okulistyczne, nowo rozpoznana lub pogorszenie T2DM, nieprawidłowości laboratoryjne w pracy wątroby, ból mięśni),
- zgony (z rozróżnieniem na zgony CVD i niezwiązane).

6.5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być aktualna technologia stosowana w populacji docelowej w Polsce, która w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie przez nią zastępowana. [157]

Inhibitory PCSK9, w tym ALI, są nową klasą leków dopuszczonych do obrotu w terapii pacjentów z ciężką postacią heFH. Dotychczasowe standardy postępowania w tej grupie chorych obejmują leczenie silnymi statynami w pierwszej linii leczenia, a w przypadku nieskuteczności wdrożenie terapii skojarzonej statyn z EZE lub sekwestrantami kwasów żółciowych (opcja nierefundowana w Polsce). W kolejnej linii leczenia u pacjentów nieosiągających celu terapeutycznego najnowsze wytyczne rekomendują dodanie do dotychczasowego schematu inhibitorów PCSK9, a w razie dalszego niepowodzenia – rozważenie LDL-aferezy.

W warunkach polskich przeważająca większość pacjentów z heFH i wysokim stężeniem LDL-C, u których doszło do wyczerpania dostępnych metod farmakoterapii, nie ma możliwości dalszej intensyfikacji leczenia. Dlatego też jedyną opcją dalszej terapii w tej grupie pacjentów jest kontynuacja dotychczasowego postępowania medycznego, która polega najczęściej na dalszym przyjmowaniu statyn i ezetymibu, pomimo ich suboptymalnej skuteczności.

LDL-afereza, jako jedyna finansowana opcja terapii u osób heFH i wysokim stężeniem LDL-C po niepowodzeniu farmakoterapii, stosowana jest jedynie u nielicznych pacjentów w Polsce, przez co jej rzeczywistą dostępność w tej grupie chorych należy uznać za znikomą.

Wnioskowana terapia, stanowiąca przedmiot wniosku refundacyjnego, polega na intensyfikacji dotychczasowego leczenia hipolipemizującego poprzez dołączenie ALI w dawce 150 mg Q2W do aktualnie przyjmowanej terapii [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

7. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie poprzedzona systematycznym przeglądem literatury medycznej, obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w aktualnych wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa ALI względem placebo u pacjentów [REDACTED]

W przypadku braku dostępności dowodów naukowych odpowiadających definicji populacji docelowej, zwłaszcza w odniesieniu do wysokiego stężenia LDL-C, analiza skuteczności przeprowadzona zostanie w oparciu o oszacowania dla subpopulacji możliwie najbardziej odpowiadającej charakterystyce populacji docelowej. W wyniku wstępnej analizy dowodów naukowych określono, iż dostępne badania dostarczają oszacowań dotyczących efektywności terapii u pacjentów ze stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl, u których mimo wcześniejszego leczenia LLT nie osiąga się założonego celu terapeutycznego, co wydaje się populacją najbardziej zbliżoną do populacji docelowej. Profil bezpieczeństwa ALI scharakteryzowany zostanie w ramach analizy klinicznej w oparciu o pełną populację włączonych badań z uwagi na brak dowodów wskazujących na zależność pomiędzy bezpieczeństwem terapii a stopniem zaawansowania choroby.

W analizie klinicznej przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

7.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie przy zastosowaniu modelu matematycznego *Markov Model for Cost-Effectiveness Analysis of Alirocumab* opracowanego na zlecenie firmy Sanofi / Regeneron. Model ten służy do określenia przebiegu choroby u pacjentów z hipercholesterolemią w zdefiniowanych subpopulacjach pacjentów w dożywotnym horyzoncie czasowym. W analizie

ekonomicznej model oryginalny zostanie dostosowany do warunków polskich przez uwzględnienie populacji docelowej zgodnej z kryteriami zaproponowanymi w programie lekowym dla ALI. Uwzględnione zostaną komparatory odpowiadające warunkom polskim wybrane na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego. Efektywność interwencji określona zostanie na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. Koszty zostaną dostosowane do warunków polskich. W wyniku modelowania możliwe będzie określenie opłacalności alirokumabu w porównaniu do komparatorów na podstawie wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności.

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W analizie wpływu na budżet na podstawie określonej definicji populacji docelowej oszacowana zostanie liczebność tej populacji. Na podstawie wyznaczonej liczby pacjentów oszacowane zostaną wydatki płatnika publicznego w sytuacji braku finansowania ALI ze środków publicznych (zachowanie sytuacji obecnej) oraz przy założeniu finansowania ALI ze środków publicznych. Analiza przeprowadzona zostanie w przynajmniej dwuletnim horyzoncie czasowym. Podstawowym wynikiem analizy będą wydatki inkrementalne, czyli różnica w wydatkach prognozowanych w scenariuszu nowym (zakładającym finansowanie alirokumabu ze środków publicznych) oraz scenariuszu istniejącym. Dodatkowo wydatki inkrementalne oznaczają konieczność poniesienia dodatkowych nakładów finansowych związanych z refundacją alirokumabu ze środków publicznych.

Tabela 28.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych

Obszar	Definicja
Populacja*	[Redacted]
Interwencja	Alirokumab 150 mg podawany w dawce podskórnej co 2 tygodnie, jako leczenie dodane do skojarzonej terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn w połączeniu z ezetymibem
Komparatory	Placebo jako interwencja dodana do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem: <ul style="list-style-type: none"> • statyn w połączeniu z ezetymibem, lub • LDL-aferezy w skojarzeniu z farmakoterapią

Obszar	Definicja
Punkty końcowe	Analiza skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• zmiana stężenia LDL-C (zmiana % lub bezwzględna)• % pacjentów osiagający stężenie docelowe LDL-C (w tym z uwzględnieniem indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego)• % pacjentów osiagający bardzo niskie stężenie LDL-C (<25 mg/dl w dwóch kolejnych pomiarach)• zmiana stężenia pozostałych parametrów lipidowych: ApoB, nie-HDL-C, HDL-C, TC, trójglicerydy na czczo, Lp(a), Apo A1• zmiana postępowania terapeutycznego (ograniczenie liczby zabiegów LDL-aferezy, ograniczenie przyjmowania statyn)• jakość życia. Analiza bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• AE ogółem,• SAE ogółem,• przerwanie terapii,• najczęściej występujące zdarzenia AE (AE, które wystąpiły u ≥5% pacjentów),• AE specjalnego zainteresowania (MACE, MACE z rewaskularyzacją, reakcje alergiczne, reakcje w miejscu podania, zaburzenia neurologiczne i neuropoznawcze, okulistyczne, świeża lub pogorszenie T2DM, nieprawidłowości laboratoryjne w pracy wątroby, ból mięśni),• zgony (z rozróżnieniem na zgony CVD i niezwiązane).

8. BIBLIOGRAFIA

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, i in. (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 253:281–344.
2. Gajewski P (red). *eMPendium. Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2016*. 2016.
3. Banach M, Jankowski P, Józwiak J, Cybulska B. (2016) Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. *Lekarz POZ* 4:251–299.
4. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor AM. (2013) Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 34(13):962–971.
5. Youngblom E, Pariani M, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia Roberta A. Pagon, Margaret P. Adam, Holly H. Ardinger, Stephanie E. Wallace, Anne Amemiya, Lora JH Bean, Thomas D. Bird, Nikki Ledbetter, Heather C. Mefford, Richard JH Smith, Karen Stephens (red). *GeneReviews*(®) Seattle (WA) 2016.
6. 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, i in. (2013) Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal* 34(45):3478–3490.
7. WHO. (1998) Familial Hypercholesterolemia (FH). Report of a second WHO Consultation. Dostęp: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66346/1/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf (10.11.2016).
8. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, Filipiak K, Guzik T, Idzior-Waluś. (2013) Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. *71* 1:107–111.
9. Group BMJP. (1991) Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 303(6807):893–896.
10. GHO | By indicator | Raised total cholesterol (≥ 5.0 mmol/L) (age-standardized estimate) (Noncommunicable diseases). Dostęp: http://apps.who.int/gho/data/node.imr.CHOL_02?lang=en (21.11.2016).
11. GHO | By category | Raised total cholesterol (≥ 6.2 mmol/L) - Data by country. Dostęp: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.2577> (22.11.2016).
12. Bouhairie VE, Goldberg AC. (2015) Familial Hypercholesterolemia. *Cardiol Clin* 33(2):169–179.
13. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, Roeters van Lennep JE, Stalenhoef AFH, Wiegman A, de Graaf J, Fouchier SW, Kastelein JJP, Hovingh GK. (2015) Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur. Heart J.* 36(9):560–565.
14. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. (2012) Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97(11):3956–3964.
15. Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, Jankowski P. (2016) Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci* 12(4):687–696.
16. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://stat.gov.pl/> (25.5.2017).
17. Żerda I, Fundament T, Zuchnicka R. (2017) Alirokumab (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. HTA Counsalting.
18. Soutar AK, Naoumova RP. (2007) Mechanisms of Disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 4(4):214–225.
19. Zech LA, Hoeg JM. (2008) Correlating corneal arcus with atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis* 7:7.
20. Nemati MH, Astaneh B. (2010) Optimal management of familial hypercholesterolemia: treatment and management strategies. *Vasc Health Risk Manag* 6:1079–1088.
21. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJG. (2009) Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 207(2):311–317.

22. Wu R, Wong T-Y, Saw S-M, Cajucom-Uy H, Rosman M, Aung T. (2010) Effect of corneal arcus on central corneal thickness, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 128(11):1455–1461.
23. Wojakowski W, Hrycek E. (2013) Hipercholesterolemia - Choroby od A do Z. Dostęp: <http://www.mp.pl/pacjent/choroby/88295,hipercholesterolemia> (24.2.2017).
24. Weng T-C, Yang Y-HK, Lin S-J, Tai S-H. (2010) A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 35(2):139–151.
25. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. (2012) Genetic Determinants of Statin-Induced Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction Clinical Perspective. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 5(2):257–264.
26. Reiner Ž. (2014) Resistance and intolerance to statins. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 24(10):1057–1066.
27. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, Backer GD, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, i in. (2015) Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal* 36(17):1012–1022.
28. Law M, Rudnicka AR. (2006) Statin Safety: A Systematic Review. *The American Journal of Cardiology* 97(8, Supplement 1):S52–S60.
29. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. (2012) FDA Drug Safety Communications: A Narrative Review and Clinical Considerations for Older Adults. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 10(4):264–271.
30. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, Aronow WS, Athyros V, Djuric DM, Ezhov MV, Greenfield RS, Hovingh GK, Kostner K, Serban C, Ligezan D, i in. (2015) Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 11(1):1–23.
31. Vidt DG. (2005) Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 7(5):351–357.
32. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, Craen AJ de, Seshasai SRK, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, i in. (2010) Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet* 375(9716):735–742.
33. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. (2014) Targeting PCSK9 for Hypercholesterolemia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 54(1):273–293.
34. Murmyło M. Fibraty w zaburzeniach lipidowych. Dostęp: <http://pulsmedycyny.pl/2580079,51483,fibraty-w-zaburzeniach-lipidowych> (23.2.2017).
35. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart J-C. (1998) Mechanism of Action of Fibrates on Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Circulation* 98(19):2088–2093.
36. Descamps OS, Gilbeau JP, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. (2001) Impact of genetic defects on atherosclerosis in patients suspected of familial hypercholesterolaemia. *Eur. J. Clin. Invest.* 31(11):958–965.
37. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. (2004) Familial Hypercholesterolemia and Coronary Heart Disease: A HuGE Association Review. *Am. J. Epidemiol.* 160(5):421–429.
38. Kroon AA, Ajubi N, van Asten WN, Stalenhoef AF. (1995) The prevalence of peripheral vascular disease in familial hypercholesterolaemia. *J. Intern. Med.* 238(5):451–459.
39. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, Araujo L, Vohra Y, Defesche JC, Wilson JM, Rader DJ. (2008) Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 102(11):1438–1443.
40. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. (2016) Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 316(12):1289–1297.
41. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, i in. (2015) Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 385(9976):1397–1405.
42. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A, Marchioli R. (2010) Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(3):198–211.
43. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. (2003) Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326(7404):1423.
44. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, MacMahon S, Woodward M, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. (2003) Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 32(4):563–572.

45. Kastelein JJP, Steeg WA van der, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, Deedwania P, Olsson AG, Boekholdt SM, Demicco DA, Szarek M, LaRosa JC, Pedersen TR, Grundy SM. (2008) Lipids, Apolipoproteins, and Their Ratios in Relation to Cardiovascular Events With Statin Treatment. *Circulation* 117(23):3002–3009.
46. Jonkers IJ, Mohrschladt MF, Westendorp RG, van der Laarse A, Smelt AH. (2002) Severe hypertriglyceridemia with insulin resistance is associated with systemic inflammation: reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled trial. *The American Journal of Medicine* 112(4):275–280.
47. März W, Scharnagl H, Winkler K, Tiran A, Nauck M, Boehm BO, Winkelmann BR. (2004) Low-Density Lipoprotein Triglycerides Associated With Low-Grade Systemic Inflammation, Adhesion Molecules, and Angiographic Coronary Artery Disease. *Circulation* 110(19):3068–3074.
48. Ramprasad MP, Li R, Gianturco SH, Bradley WA. (1995) Purification of the Human THP-1 Monocyte-Macrophage Triglyceride-Rich Lipoprotein Receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 210(2):491–497.
49. Gianturco SH, Ramprasad MP, Lin AH, Song R, Bradley WA. (1994) Cellular binding site and membrane binding proteins for triglyceride-rich lipoproteins in human monocyte-macrophages and THP-1 monocytic cells. *J. Lipid Res.* 35(9):1674–1687.
50. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, Colyvas N, Chaumeton AH, Tweedie-Hardman J, Kotite L, Kunitake ST, Havel RJ, Kane JP. (1994) Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 14(11):1767–1774.
51. Lechleitner M, Hoppichler F, Föger B, Patsch JR. (1994) Low-density lipoproteins of the postprandial state induce cellular cholesteryl ester accumulation in macrophages. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 14(11):1799–1807.
52. Gianturco SH, Bradley WA, Nozaki S, Vega GL, Grundy SM. (1993) Effects of lovastatin on the levels, structure, and atherogenicity of VLDL in patients with moderate hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 13(4):472–481.
53. Abdel-Maksoud M, Sazonov V, Gutkin SW, Hokanson JE. (2008) Effects of modifying triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins on cardiovascular outcomes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 51(4):331–351.
54. Nordestgaard BG. (2016) Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ. Res.* 118(4):547–563.
55. Rizos E, Mikhailidis DP. (2001) Are high density lipoprotein (HDL) and triglyceride levels relevant in stroke prevention? *Cardiovasc. Res.* 52(2):199–207.
56. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. (2009) Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *JAMA* 301(22):2331–2339.
57. O'Donoghue ML, Morrow DA, Tsimikas S, Sloan S, Ren AF, Hoffman EB, Desai NR, Solomon SD, Domanski M, Arai K, Chiuve SE, Cannon CP, Sacks FM, Sabatine MS. (2014) Lipoprotein(a) for risk assessment in patients with established coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63(6):520–527.
58. Thompson A, Danesh J. (2006) Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J. Intern. Med.* 259(5):481–492.
59. Chan DC, Watts GF. (2006) Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *QJM* 99(5):277–287.
60. Khuseynova N, Koenig W. (2006) Apolipoprotein A-I and risk for cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep* 8(5):365–373.
61. Silbernagel G, Schöttker B, Appelbaum S, Scharnagl H, Kleber ME, Grammer TB, Ritsch A, Mons U, Holleczer B, Goliash G, Niessner A, Boehm BO, Schnabel RB, Brenner H, Blankenberg S, i in. (2013) High-density lipoprotein cholesterol, coronary artery disease, and cardiovascular mortality. *European Heart Journal* 34(46):3563–3571.
62. Otocka-Kmieciak A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ, Davidson M, Rysz J, Banach M. (2012) Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? *Prog. Lipid Res.* 51(4):314–324.
63. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Welch KMA, Amarenco P, DeMicco DA, Tonkin AM, Sullivan DR, Kirby A, Colhoun HM, Hitman GA, Betteridge DJ, i in. (2013) Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients; a meta-analysis. *Circulation* 128(14):.
64. The Emerging Risk Factors Collaboration. (2009) Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. *JAMA* 302(4):412–423.
65. Cybulska B, Gaciong Z, Hoffman P, Jankowski P. (2016) Ciężka hipercholesterolemia — kiedy stosować inhibitory proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny 9 (inhibitory PCSK9)? Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 74(4):394–3978.
66. G-Ba. (2016) Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung. Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1259/MVV-RL_2016-06-16_iK-2016-09-08.pdf (24.2.2017).

67. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Harada-Shiba M, i in. (2016) Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(10):850–861.
68. Familial hypercholesterolaemia: identification and management | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71?unlid=3889458222016417105633> (16.11.2016).
69. Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta385?unlid=5016625682016324153529> (16.11.2016).
70. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393?unlid=359129534201673065437> (16.11.2016).
71. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394?unlid=7077385962016111162546> (16.11.2016).
72. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification | 1-Recommendations | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/chapter/1-Recommendations#lipid-modification-therapy-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cvd-2> (25.11.2016).
73. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee I-M, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith J Sidney C, Svetkey LP, Wadden TA, i in. (2014) 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 63(25_PA):
74. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC. (2016) 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 68(1):92–125.
75. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, McKenney JM, Grundy SM, Gill EA, Wild RA, Wilson DP, Brown WV. (2015) National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report. *J Clin Lipidol* 9(2):129–169.
76. Howell C, Douglas K, Cho G, El-Ghariani K, Taylor P, Potok D, Rintala T, Watkins S. (2015) Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. British Committee for Standards in Haematology. *Transfus Med* 25(2):57–78.
77. Minister Zdrowia. (2017) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17) Załącznik A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/51/akt.pdf.
78. LEKInfo24.pl - Serwis informacji o lekach refundowanych, na receptę, bez recepty, baza leków, opisy leków. Dostęp: <http://www.lekinfo24.pl/> (14.4.2017).
79. Cennik jednostek rozliczeniowych na rok 2016. Dostęp: www.nfz-wroclaw.pl/download.ashx?id=/48403/ (21.11.2016).
80. Narodowy Fundusz Zdrowia. (2016) ZARZĄDZENIE nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
81. AOTMiT. (2017) Opinia Rady Przejrzystości nr 114/2017 z dnia 8 maja 2017 roku w sprawie skuteczności LDL-aferezy, stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia dietą i lekami obniżającymi stężenie cholesterolu oraz kryteriów włączenia pacjentów do terapii. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/188/ORP/U_18_153_170508_opinia_114_LDL_afereza_art_31n.pdf (24.5.2017).
82. (2016) Alirocumab 75 mg and 150 mg solution for injection in pre-filled pen. (Praluent) SMC No 1147/16. SMC Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alirocumab_Praluent_FINAL_July_2016_Amended_04.08.16_for_website.pdf.
83. CDEC Final Recommendation on Praluent - SR0469. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0469_complete_Praluent_Jul-20-16.pdf (18.11.2016).
84. A15-47 - Alirocumab - Kurzfassung - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - A15-47_Alirocumab_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Dostęp:

- https://www.iqwig.de/download/A15-47_Alirocumab_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (28.11.2016).
85. G-Ba. (2016) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM -RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und - ausschlüsse Alirocumab. Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2676/2016-08-04_AM-RL-III_Alirocumab_BAnz.pdf? (25.5.2017).
 86. HAS. Avis Commission de la transparence. Alirocumab. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14777_PRALUENT_PIC_INS_Avis3_CT14777.pdf (18.11.2016).
 87. NCPE Alirocumab (Praluent®) Assessment | National Centre for Pharmacoeconomics. Dostęp: <http://www.ncpe.ie/drugs/alirocumab-praluent/> (18.11.2016).
 88. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego - Praluent. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf (9.11.2016).
 89. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Atoris. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11340> (18.4.2017).
 90. (2017) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Atorvasterol. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18106> (18.4.2017).
 91. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Tulip. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11411> (18.4.2017).
 92. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Atrox. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28659> (18.4.2017).
 93. (2017) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Lescol. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3722> (18.4.2017).
 94. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Liprox. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24661> (18.4.2017).
 95. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Lovasterol. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9694> (18.4.2017).
 96. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Lovastin. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8007> (18.4.2017).
 97. (2016) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Pravator. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18081> (18.4.2017).
 98. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Roswera. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25308> (18.4.2017).
 99. (2016) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Zaranta. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22625> (18.4.2017).
 100. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Suvaridio. URPL Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Suvaridio.pdf (18.4.2017).
 101. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Zahron 20mg. URPL Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/11_Zahron_20.pdf (18.4.2017).
 102. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simvasterol. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10706> (18.4.2017).
 103. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Zocor 10. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7464> (18.4.2017).
 104. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simvacard 10. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19854> (18.4.2017).
 105. (2016) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simvagen 10. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17431> (18.4.2017).
 106. HTA Consulting. IkarPro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl> (14.4.2017).
 107. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Apo-Atorva. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIAMgA4ADgANQAtADIAMAAxADYA MAAYADIAOQAwADAAMAAwADAAMAAtADEANwAwADEAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA3ADA AMwAzADYANAA2AC4AcABkAGYA> (19.4.2017).
 108. (2017) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Atorvagen. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIANAA4ADkAQOQAtADIAMAAxADcA MAAYADIAOAAwADAAMAAwADAAMAAtADMAMAA2ADEAXwBCAC0AMgAwADEANwAwADMAMwAwAD AAMAAwADUAMgA5AC4AcABkAGYA> (19.4.2017).
 109. (2016) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Atorvastatin Bluefish. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAH>

- MAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADIANQAYADAAMAAtADIAMAAxADYA
MAA2ADIAOQAwADAAMAawADAAMAAtADMAMAA1ADUAXwBCAC0AMgAwADEANwAwADMAMwAwAD
AAMAawADQAMQA2AC4AcABkAGYA (19.4.2017).
110. (2016) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Atorvastatin Genoptim. URPL Dostęp:
[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAH
MAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADIANQAZADgAMQAtADIAMAAxADYA
MAAYADEAOQAwADAAMAawADAAMAAtADEAOQAZADgAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA3AD
AANQA0ADkANQA2AC4AcABkAGYA](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADIANQAZADgAMQAtADIAMAAxADYA
MAAYADEAOQAwADAAMAawADAAMAAtADEAOQAZADgAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA3AD
AANQA0ADkANQA2AC4AcABkAGYA) (19.4.2017).
111. (2015) Charakterystyka produktu leczniczego - Atorvastatin Vitama. URPL Dostęp:
[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAH
MAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADMAMwAxADQAMwAtADIAMAAxAD
UAMAA1ADIAOQAwADAAMAawADAAMAAtADcAOQA1AF8AQgAtADIAMAAxADYAMAA2ADAANgAxADk
AMwAyADEAMQAUAHAAZABmAA==](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADMAMwAxADQAMwAtADIAMAAxAD
UAMAA1ADIAOQAwADAAMAawADAAMAAtADcAOQA1AF8AQgAtADIAMAAxADYAMAA2ADAANgAxADk
AMwAyADEAMQAUAHAAZABmAA==) (19.4.2017).
112. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego - Atorvastatinum 123ratio. URPL Dostęp:
[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAH
MAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADIANAAyADcANAAtADIAMAAxADYA
MAA0ADIAMgAwADAAMAawADAAMAAtADEAOQAZADkAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA3ADA
ANQA1ADQAMgAxAC4AcABkAGYA](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADIANAAyADcANAAtADIAMAAxADYA
MAA0ADIAMgAwADAAMAawADAAMAAtADEAOQAZADkAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA3ADA
ANQA1ADQAMgAxAC4AcABkAGYA) (19.4.2017).
113. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego - Atorvox. URPL Dostęp:
[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAH
MAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADEANgAwADIANQAtADIAMAAxADYA
MQAYADIAOQAwADAAMAawADAAMAAtADIAMwA0ADIAXwBBAC0AMgAwADEANwAwADEAMAA2ADAA
MAAwADgAMgA4AC4AcABkAGYA](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADEANgAwADIANQAtADIAMAAxADYA
MQAYADIAOQAwADAAMAawADAAMAAtADIAMwA0ADIAXwBBAC0AMgAwADEANwAwADEAMAA2ADAA
MAAwADgAMgA4AC4AcABkAGYA) (19.4.2017).
114. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego - Atractin. URPL Dostęp:
[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAH
MAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADEAOAAxADEAOAAAtADIAMAAxADY
AMAA0ADIAMAAwADAAMAawADAAMAAtADEAOQAYADIAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA3AD
AANQAYADAANAA5AC4AcABkAGYA](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADEAOAAxADEAOAAAtADIAMAAxADY
AMAA0ADIAMAAwADAAMAawADAAMAAtADEAOQAYADIAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA3AD
AANQAYADAANAA5AC4AcABkAGYA) (19.4.2017).
115. Charakterystyka produktu leczniczego - Corator. URPL Dostęp:
[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAH
MAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADMALQAwADEALQAYAD
MAXwBjAGgAcABsAF8AYwBvAHIAyQB0AG8AcgBfADEAMABtAGcAXwAyADAAXwBtAGcAXwA0ADAAbQ
BnAF8ALQB3AGUAcgBzAGoAYQBfAG8AcwB0AGEAdABIAGMAegBuAGEALgBwAGQAZgA=](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADMALQAwADEALQAYAD
MAXwBjAGgAcABsAF8AYwBvAHIAyQB0AG8AcgBfADEAMABtAGcAXwAyADAAXwBtAGcAXwA0ADAAbQ
BnAF8ALQB3AGUAcgBzAGoAYQBfAG8AcwB0AGEAdABIAGMAegBuAGEALgBwAGQAZgA=) (19.4.2017).
116. Charakterystyka produktu leczniczego - Lambrinex. URPL Dostęp:
[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAH
MAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADIANQA1ADUAMAAtADIAMAAxADY
AMAA5ADAAOAAwADAAMAawADAAMAAtADUANgA0AF8ATQAtADIAMAAxADYAMAA5ADMAMAAwADA
AMAAyADQAOQAuAHAAZABmAA==](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADIANQA1ADUAMAAtADIAMAAxADY
AMAA5ADAAOAAwADAAMAawADAAMAAtADUANgA0AF8ATQAtADIAMAAxADYAMAA5ADMAMAAwADA
AMAAyADQAOQAuAHAAZABmAA==) (19.4.2017).
117. Charakterystyka produktu leczniczego - Larus. URPL Dostęp:
[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAH
MAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADEAOAAxADIAMQAtADIAMAAxADYA
MAAYADIANAAwADAAMAawADAAMAAtADEANgA2ADgAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA3ADAA
MwAxADgAMQA3AC4AcABkAGYA](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADEAOAAxADIAMQAtADIAMAAxADYA
MAAYADIANAAwADAAMAawADAAMAAtADEANgA2ADgAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA3ADAA
MwAxADgAMQA3AC4AcABkAGYA) (19.4.2017).
118. Charakterystyka produktu leczniczego - Sortis 10. URPL Dostęp:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23535> (19.4.2017).
119. Charakterystyka produktu leczniczego - Storvas CRT. URPL Dostęp:
[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAH
MAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADIAOQA0ADcAOQAtADIAMAAxADYA
MAAYADAAMgAwADAAMAawADAAMAAtADEANQA0ADkAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA3ADA
AMgAyADUAMwAyAC4AcABkAGYA](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADIAOQA0ADcAOQAtADIAMAAxADYA
MAAYADAAMgAwADAAMAawADAAMAAtADEANQA0ADkAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA3ADA
AMgAyADUAMwAyAC4AcABkAGYA) (19.4.2017).
120. Charakterystyka produktu leczniczego - Torvacard. URPL Dostęp:
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27396> (19.4.2017).
121. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego - Torvalipin. URPL Dostęp:
[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAH
MAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADgAMwA4ADUALQAYADAAMQA2AD
AANgAyADMAMAAwADAAMAawADAALQAYADMAMgA2AF8AQgAtADIAMAAxADYAMAA4ADIANgAwADA
AMAAyADEANwAuAHAAZABmAA==](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADgAMwA4ADUALQAYADAAMQA2AD
AANgAyADMAMAAwADAAMAawADAALQAYADMAMgA2AF8AQgAtADIAMAAxADYAMAA4ADIANgAwADA
AMAAyADEANwAuAHAAZABmAA==) (19.4.2017).
122. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego - Crestor. URPL Dostęp:
[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAH
MAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADEAMwA1ADEANAAtADIAMAAxADc
AMAAyADIAMgAwADAAMAawADAAMAAtADEAMAAxADUAXwBNAC0AMgAwADEANwAwADIAMgAzADA
AMAAwADQAMwA3AC4AcABkAGYA](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADEAMwA1ADEANAAtADIAMAAxADc
AMAAyADIAMgAwADAAMAawADAAMAAtADEAMAAxADUAXwBNAC0AMgAwADEANwAwADIAMgAzADA
AMAAwADQAMwA3AC4AcABkAGYA) (19.4.2017).

123. Charakterystyka produktu leczniczego - Crosovo. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIAOAA5ADIAMQAtADIAMAAxADYAMA1ADEANAwADAAMAawADAAMAAtADEANwA2ADQAXwBOAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA3ADAANgAZADEANAAyAC4AcABkAGYA> (19.4.2017).
124. (2014) Charakterystyka produktu leczniczego - Ivirosina. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIAOQA3ADQAMgAtADIAMAAxADUAMAAyADAANgAwADAAMAawADAAMAAtADQAMwAzAF8AQgAtADIAMAAxADYAMAA2ADAANgAxAdCaMAAZADAAOAAuAHAZABmAA==> (19.4.2017).
125. Ridlip. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIAOAAzADEAMgAtADIAMAAxADYAMQAxADEAMAAwADAAMAawADAAMAAtADIAMgAxADAAXwBOAC0AMgAwADEANgAxADEAMgA0ADAMAawADIAMQAzAC4AcABkAGYA> (19.4.2017).
126. (2015) Charakterystyka produktu leczniczego - Romazic. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIANgAyADMAMAAtADIAMAAxADUAMAA5ADAAMQAwADAAMAawADAAMAAtADEAMAA4ADMAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA2ADIAMQA0ADcANQA5AC4AcABkAGYA> (19.4.2017).
127. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Rosucard. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22610> (19.4.2017).
128. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Rosutrox. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30381> (19.4.2017).
129. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Rosuvastatin Ranbaxy. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27843> (19.4.2017).
130. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Rosuvastatin Teva. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18772> (19.4.2017).
131. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Apo-Simva 10. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16308> (19.4.2017).
132. (2016) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simcovas. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17073> (19.4.2017).
133. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simorion. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23021> (19.4.2017).
134. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simratio 10. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11902> (19.4.2017).
135. (2016) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simvachol. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10834> (19.4.2017).
136. (2016) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simvacor. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11267> (19.4.2017).
137. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simvagama 10. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13655> (19.4.2017).
138. Charakterystyka Produktu Leczniczego - SimvaHexal 10. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADEANgA0ADYANAAtADIAMAAxADYAMA0ADIAOAAwADAAMAawADAAMAAtADEAOQA4ADAAXwBCAC0AMgAwADEANgAwADYAMAA3ADAANgAyADIAMgA5AC4AcABkAGYA> (19.4.2017).
139. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simvastatin Bluefish. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21450> (19.4.2017).
140. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simvastatin Genoptim. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADIAOQA3ADQAMgAtADIAMAAxADUAMAAyADAANgAwADAAMAawADAAMAAtADQAMwAzAF8AQgAtADIAMAAxADYAMAA2ADAANgAxAdCaMAAZADAAOAAuAHAZABmAA==> (19.4.2017).
141. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simvastatin Krka. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8877> (19.4.2017).
142. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simvastatinum 123ratio. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19010> (19.4.2017).
143. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simvastatinum Accord. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21045> (19.4.2017).

144. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Sistol. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35614> (19.4.2017).
145. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Vasilip. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10564> (19.4.2017).
146. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Vastan. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12454> (19.4.2017).
147. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Ximve. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10778> (19.4.2017).
148. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego - Ezetrol. URPL Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAdAB5AGsAYQAtADEAMwA3ADAANwAtADIAMAAxADYAMAA0ADEAMwAwADAAMAAwADAAMAAAtADYAMgA5AF8ATQAtADIAMAAxADYAMAA2ADAANwAwADUAMQAYADAAMwAuAHAAZABmAA==> (14.4.2017).
149. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Atozet. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34664> (18.4.2017).
150. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquí N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. (2016) Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 31(3):149–162.
151. Thompson GR, HEART-UK LDL Apheresis Working Group. (2008) Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 198(2):247–255.
152. McGowan MP. (2013) Emerging low-density lipoprotein (LDL) therapies: Management of severely elevated LDL cholesterol—The role of LDL-apheresis. *Journal of Clinical Lipidology* 7(3):S21–S26.
153. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, Paulweber B, Sijbrands E, Stalenoef AF, Parhofer KG. (2010) Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr. Opin. Lipidol.* 21(6):492–498.
154. Julius U, Frind A, Tselmin S, Kopprasch S, Poberschin I, Siegert G. (2008) Comparison of different LDL apheresis methods. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 6(5):629–639.
155. Farnier M, Guyton J, Langslet G, Dufour R. On-Treatment LDL-C Levels when Alirocumab Dose is Decreased from 150 to 75 mg Every 2 Weeks in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Results from ODYSSEY OLE. *American College of Cardiology 66th Annual Scientific Session*; 17 marzec 2017; Waszyngton, USA. .
156. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, Wu R, Pordy R. (2012) Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 380(1474–547X (Electronic)):29–36.
157. AOTMiT. (2016) Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytuczne_hta/2016/20160913_Wytuczne_AOTMiT.pdf.

SPIS TABEL

Tabela 1.	Główne przyczyny hipercholesterolemii wtórnej [2].....	10
Tabela 2.	Kryteria <i>Dutch Lipid Clinic Network</i> pozwalające zdiagnozować heFH [1, 3, 7, 8]	12
Tabela 3.	Kryteria <i>Simon Broome</i> pozwalające zdiagnozować heFH [9]	13
Tabela 4.	Częstość występowania HeFH w zależności od płci i wieku na podstawie badania Pająk 2016	15
Tabela 5.	Liczba dorosłych pacjentów z FH w Polsce - oszacowania	15
Tabela 6.	Docelowe stężenie LDL-C, nie HDL-C i ApoB [3].....	16
Tabela 7.	Zalecane leczenie heFH, jego mechanizm działania i skuteczność	21
Tabela 8.	Korelacja między LDL-C a redukcją występowania istotnych klinicznie punktów końcowych	23
Tabela 9.	Redukcja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie	24
Tabela 10.	Wyniki wybranych metaanaliz przedstawiające wpływ stężenia lipidów na występowanie zdarzeń CV	26
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu dyslipidemii, w tym rodzinnej hipercholesterolemii.....	27
Tabela 12.	Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu heFH.....	29
Tabela 13.	Szczegółowe wytyczne dotyczące kwalifikacji pacjentów z heFH do zabiegu LDL-aferezy	31
Tabela 14.	Leki hipolipemizujące lecznictwa otwartego przepisywane na receptę	35
Tabela 15.	Wycena przeprowadzenia LDL-aferezy.....	41
Tabela 16.	Proponowane zapisy programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”	43
Tabela 17.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące ALI	46
Tabela 18.	Częstość występowania działań niepożądanych dla alirokumabu [88].....	48
Tabela 19.	Wskazania do stosowania poszczególnych statyn	51
Tabela 20.	Przeciwwskazania do stosowania poszczególnych statyn	52
Tabela 21.	Dawkowanie i sposób podania poszczególnych statyn we wskazaniu heFH	53
Tabela 22.	Częstość występowania działań niepożądanych dla poszczególnych statyn	54
Tabela 23.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dla poszczególnych grup statyn	54
Tabela 24.	Podmiot odpowiedzialny i status rejestracyjny preparatów z grupy statyn	58
Tabela 25.	Częstość występowania działań niepożądanych dla ezetymibu [148].....	62
Tabela 26.	Częstość występowania działań niepożądanych dla złożonego produktu leczniczego Atozet [149]	64
Tabela 27.	Średnia redukcja LDL-C, HDL-C, Lp(a) i TG dla wybranych metod LDL-aferezy [151]	67
Tabela 28.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych.....	75

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Zależność między diagnozą kliniczną heFH a obecnością mutacji (na podstawie [6])	12
Rysunek 2. Stopień redukcji stężenia LDL-C zależnie od dawki i rodzaju zastosowanej statyny [24].....	18
Rysunek 3. Zależność stężenia LDL-C w populacji z FH i populacji zdrowych a wiekiem wystąpienia CHD [5]	22