

**Ewolokumab (Repatha®)
w leczeniu
heterozygotycznej
hipercholesterolemii rodzinnej**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

2018

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Amgen Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Amgen Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50
02-672 Warszawa
tel.:+48 22 581 30 00
fax:+48 22 581 30 01

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Amgen Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50
02-672 Warszawa
tel.:+48 22 581 30 00
fax:+48 22 581 30 01

Cytowanie:

[REDACTED] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018.

Spis treści

Skróty i akronimy	8
1 Cel analizy	10
2 Populacja (P)	11
2.1 Definicja populacji docelowej	11
2.2 Definicja jednostki chorobowej	12
2.3 Klasyfikacja	12
2.4 Patogeneza i czynniki ryzyka	13
2.5 Epidemiologia	15
2.6 Populacja docelowa	19
2.7 Historia naturalna i objawy	20
2.8 Rokowanie i profilaktyka	22
2.9 Diagnostyka	27
2.10 Leczenie	29
2.11 Wytyczne kliniczne w hipercholesterolemii	33
2.12 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne - ewolokumab	39
2.13 Niezaspokojone potrzeby pacjentów	45
3 Oceniana interwencja (I) - ewolokumab	49
3.1 Dane produktu	49
3.2 Mechanizm działania	49
3.3 Zarejestrowane wskazania	50
3.4 Dawkowanie i sposób podania	51
3.5 Przedawkowanie	53
3.6 Przeciwwskazania	53
3.7 Działania niepożądane	53
4 Interwencje alternatywne - komparatory (C)	55
4.1 Aktualny status finansowania	55
4.2 Stanowiska AOTMiT w hipercholesterolemii	57
4.3 Wybór komparatorów	88
4.4 LDL-afereza	90

5	Efekty zdrowotne (O)	93
6	Rodzaj i jakość dowodów (S)	95
7	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	96
8	Problem decyzyjny wg PICO	99
9	Aneks 1	104
10	Aneks 2	105
	Spis tabel.....	125
	Spis rycin	126
	Piśmiennictwo	127

Słowa kluczowe

ewolokumab, hipercholesterolemia, analiza problemu decyzyjnego

Skróty i akronimy

AACE	Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (ang. <i>European Atherosclerosis Society</i>)
ACC	Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne (ang. <i>the American College of Cardiology</i>)
AHA	Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ApoA1	apolipoproteina A1
ApoB	apolipoproteina B
AWMSG	walijska agencja oceny technologii medycznych, (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
CAD	choroba wieńcowa (ang. <i>Coronary Artery Disease</i>)
CADTH	kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CK	kinaza kreatynowa (ang. <i>creatine kinase</i>)
DLCN	<i>Dutch Lipid Clinic Network</i>
EAS	Europejskie Towarzystwo Miazdżycowe (ang. <i>European Atherosclerosis Society</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
GGN	górna granica normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	francuska agencja oceny technologii medycznych (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HDL	lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoproteins</i>)
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein cholesterol</i>)
FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
HMG-CoA	3-hydrokso-3-metylo-glutarylokoenzym A (ang. <i>3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA</i>)
HoFH	homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>homozygous familial hypercholesterolemia</i>)
hsCRP	wysoko czułe białko C-reaktywne (ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i>)

IAS	Międzynarodowe Towarzystwo Miazdżycowe (ang. <i>International Atherosclerosis Society</i>)
IQWiG	niemiecka agencja oceny technologii medycznych, (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
KLRwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
LDL	lipoproteiny niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoproteins</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
LDLRAP1	gen białka przełącznikowego (adapterowego) 1 receptora LDL (ang. <i>low-density lipoprotein receptor adapter protein 1</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	brytyjska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
nie-HDL-C	stężenie cholesterolu innych frakcji poza lipoproteinami o dużej gęstości
PBAC	australijska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCSK9	konwertaza proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin 9</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PPAR-γ	aktywowany przez proliferatory peroksysomów receptor gamma (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors</i>)
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
FTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SCORE	skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. <i>Systematic Coronary Risk Estimation</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Lekowe (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TG	triglicerydy
URPLW MiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VLDL	lipoproteiny o bardzo małej gęstości (ang. <i>very low density lipoproteins</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych ewolokumabu (EVO, Repatha®, Amgen) w leczeniu hipercholesterolemii spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S)* w odniesieniu do zastosowania ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).¹

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

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

* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja (P)

2.1 Definicja populacji docelowej

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych ewolokumabu w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH; ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*; tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network, DLCN*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego statyny w maksymalnych lub maksymalnych tolerowanych dawkach stosowane łącznie przez 6 miesięcy, w tym leczenie skojarzone z ezetymibem przez minimum 1 miesiąc).

Ograniczenie populacji względem wskazania rejestracyjnego, w tym szczegółowe kryteria refundacyjne, wynika z ograniczeń ekonomicznych i potrzeby wyboru populacji, która obecnie najbardziej potrzebuje leczenia. Zgodnie z Opinią Rady przejrzystości nr 114/2017 w sprawie skuteczności LDL-aferezy (LA), stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej wyniki najnowszych badań klinicznych sugerują, że wprowadzone do użytku klinicznego nowe leki hipolipemizujące (inhibitory PCSK9) mogą ograniczać częstość wykonywania zabiegów LDL-aferezy, „a nawet prowadzić do odstępstwa od zabiegów (u części chorych). (...) Dla ograniczonej grupy chorych kwalifikowanych do leczenia LDL-aferezą uzasadnione wydaje się sformułowanie programu obejmującego stosowanie w terapii także inhibitorów PCSK9, po starannym określeniu populacji uczestników programu terapeutycznego oraz rozważeniu wpływu nowego typu interwencji na budżet płatnika publicznego”.²

W Stanowisku Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w sprawie prowadzenia terapii pozaustrojowych oczyszczania krwi (aferezy) oraz zasad ich refundacji z 2017 r. „Grupa Robocza ds. Aferezy Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego zwraca uwagę, że dotychczas nie opracowano jednoznacznych kryteriów włączenia pacjentów do programu leczenia aferezą LDL”.³ Według Opinii Rady przejrzystości nr 114/2017 zasadne jest finansowanie LDL-aferezy „stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia dietą i lekami obniżającymi stężenie cholesterol”.² We wnioskowanym programie lekowym dla ewolokumabu okres nieskutecznego stosowania leczenia hipolipemizującego jest nawet dłuższy. Pomimo iż docelowe stężenia LDL-C wynoszą: < 115 mg/dl w przypadku małego i umiarkowanego ryzyka, < 100 mg/dl w przypadku dużego ryzyka i < 70 mg/dl w przypadku bardzo dużego ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej, we wnioskowanym wskazaniu przyjęto wartość stężenia LDL-C > 160 mg/dl w związku z ograniczeniem dla stosowania inhibitorów PCSK9 wymienionym w polskich wytycznych

postępowania w zaburzeniach lipidowych z 2016 r. oraz w celu ograniczenia wydatków budżetowych.^{2,61}

Proponowane ograniczenie populacji może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego. Finansowanie ewolokumabu w populacji najbardziej potrzebujących pacjentów przyniesie największe korzyści w systemie ochrony zdrowia.

2.2 Definicja jednostki chorobowej

Dyslipidemia jest to stan związany z nieprawidłowymi poziomami frakcji lipidowej w surowicy krwi. Jednym z najczęściej występujących w praktyce klinicznej rodzajów dyslipidemii jest **hipercholesterolemia** oznaczająca stężenie cholesterolu w osoczu krwi powyżej górnej granicy normy.^{4,5,6}

Hipercholesterolemia rodzinna jest postacią dziedziczną hipercholesterolemii. Jest to choroba jednogenowa spowodowana mutacjami utraty funkcji w genie LDLR lub apoB bądź mutacją nabycia funkcji w genie PCSK9, przy czym 95% przypadków FH jest spowodowanych mutacjami genu LDLR, które prowadzą do zwiększonego stężenia LDL-C w organizmie, co skutkuje powstawaniem płytek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych i w efekcie do zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego.⁶

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (ang. *European Atherosclerosis Society*, EAS) z 2016 r. dotyczących postępowania w dyslipidemiach zdrowego pacjenta za nieprawidłowe uznaje się stężenie frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) $\geq 3,0$ mmol/l (≥ 115 mg/dl) i/lub stężenie cholesterolu całkowitego (TC) $\geq 5,0$ mmol/l (≥ 190 mg/dl) w osoczu. U osób z wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego stężenia te powinny być utrzymywane na niższych poziomach niż w populacji ogólnej.^{4,5}

Podwyższone stężenie cholesterolu LDL-C, stanowiącego ok. 60-70% cholesterolu zawartego w osoczu, jest istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Uważa się, że podniesiony poziom LDL-C jest głównym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Dane naukowe oparte na badaniach randomizowanych z grupami kontrolnymi (ang. *randomized controlled trial*, RCT) potwierdzają, że poprzez zmianę stylu życia i farmakoterapię można obniżyć poziom LDL-C we krwi i tym samym zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.^{4,7,8}

2.3 Klasyfikacja

Z punktu widzenia praktyki klinicznej do najczęściej wyróżnianych zaburzeń lipidowych należą:

- hipercholesterolemia (zbyt wysokie stężenie LDL-C),
- dyslipidemia aterogenna (obniżone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoproteins*, HDL) występujące wraz

z podwyższonym stężeniem triglicerydów i niekorzystnymi zmianami w subfrakcjach cholesterolu frakcji LDL — zwiększenie stężenia małych, gęstych, aterogennych cząsteczek frakcji LDL);

- dyslipidemia mieszana (podwyższonemu stężeniu triglicerydów i obniżonemu stężeniu cholesterolu frakcji HDL towarzyszy podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL).⁹

Inne, ugruntowane podziały zaburzeń lipidowych tracą obecnie na znaczeniu i nie mają zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.⁹

Hipercholesterolemię można podzielić na:

- pierwotną:
 - hipercholesterolemię wielogenową – spowodowaną mutacją wielu genów oraz występowaniem czynników środowiskowych;
 - hipercholesterolemię rodzinną (E 78.0 – Czysta hipercholesterolemia, ang. *familial hypercholesterolemia*,) spowodowaną mutacją jednego genu:
 - homozygotyczna (ang. *homozygous familial hypercholesterolemia*, HoFH);
 - heterozygotyczna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH);
- wtórną, będącą rezultatem występowania innych stanów medycznych.⁴

2.4 Patogeneza i czynniki ryzyka

Pomimo postępu w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych pozostają one głównym przyczyną zgonów w Polsce. Metabolizm lipidów i powstawanie miażdżycy mają kluczowe znaczenie dla ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, co jest szczególnie związane z wysokim poziomem LDL-C.

Cząsteczka cholesterolu pełni funkcje składnika błon komórkowych i prekursora hormonów sterydowych, kwasów żółciowych oraz witaminy D. W związku z tym cholesterol musi być transportowany z wątroby do komórek innych tkanek. Cząsteczki cholesterolu mają jednak charakter hydrofobowy, więc nie rozpuszczają się w osoczu. Wiążą się one z transporterem i są przenoszone do innych tkanek razem z nim. Głównym transporterem cholesterolu są lipoproteiny o niskiej gęstości. Zbudowane są one z kulistych warstw cząsteczek fosfolipidów, których końce hydrofobowe wiążą ok. tysiąca cząsteczek cholesterolu. Na hydrofilnej powierzchni jednostki transportującej zaadsorbowana jest jedna cząsteczka białka apolipoproteiny B (ang. *apolipoprotein B*, ApoB). Na powierzchni błon komórkowych znajdują się receptory LDL, które rozpoznają i wiążą ApoB. W wyniku zajęcia endocytozy cholesterol zostaje uwolniony do cytoplazmy komórki, a pęcherzyk błonowy z uwolnionym receptorem wraca do błony komórkowej, gdzie może on ponownie związać się z LDL.¹⁰

Z danych epidemiologicznych wynika, że podwyższone stężenie cząsteczek LDL w osoczu jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i jej powikłań. Wnikają one do błony wewnętrznej tętnicy, gdzie są wychwytywane przez makrofagi. Proces ten stanowi wstęp do przekształcenia LDL w komórki piankowe odgrywające ważną rolę w procesie tworzenia blaszki miażdżycowej. Odwrotny proces, tj. transport cholesterolu z makrofagów i przez śródbłonek do krwi, dokonuje się z udziałem receptorów HDL. Proces miażdżycowy zależy więc od przenikania LDL do błony wewnętrznej tętnicy, a intensywność tego przenikania uwarunkowana jest stanem śródbłonek i stężeniem LDL w osoczu. Stężenie LDL w osoczu zależy od ilości cholesterolu w diecie, jego endogennej syntezy oraz usuwania LDL z krwi do wątroby. Wychwyt LDL przez hepatocyty zależy od ilości receptorów. Zwiększenie ilości dostępnych wątrobowych receptorów LDL powoduje obniżenie stężenia LDL w osoczu, natomiast ich zmniejszenie powoduje hipercholesterolemię.¹⁰

W czasie pęknięcia blaszek miażdżycowych dochodzi do aktywacji krzepnięcia krwi i tworzenia skrzepliny, co prowadzi do zwężenia tętnic i śmierci tkanek zasilanych przez tętnicę (tj. do zawału). Skrzeplina lub jego część, mogą oderwać się i zatykać mniejsze naczynia krwionośne, a tym samym ostatecznie powodować niedokrwienie i śmierć otaczającej tkanki. Miażdżycy naczyń może zatem prowadzić do szeregu poważnych chorób układu sercowo-naczyniowego, które są określane jako miażdżycowe choroby sercowo-naczyniowe (ASCVD; ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*), w tym:

- choroba niedokrwienna serca: dławica piersiowa i zawał serca;
- zaburzenia naczyniowo-mózgowe: udar niedokrwienny i przemijający atak niedokrwienny (TIA);
- choroba tętnic obwodowych.¹⁰

Hipercholesterolemia rodzinna stanowi dziedziczną odmianę hipercholesterolemii pierwotnej, a jednocześnie najczęstszą chorobą monogenetyczną na świecie. Wyróżnia się dwie jej postaci: **heterozygotyczną**, dotyczącą ok. 1 na 200-500^{11,12} osób i homozygotyczną, występującą z częstością ok. 1 na milion żywych urodzeń. Występowanie heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej skutkuje stężeniem LDL-C ok. dwukrotnie przekraczającym normę.^{5,13,14}

Hipercholesterolemia rodzinna jest wywoływana mutacjami w jednym z czterech genów:

- genie receptora LDL (najczęstsza przyczyna FH) – gen *LDLR*,
- genie ApoB – gen *APOB*,
- genie konwertazy proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (ang. *Proprotein convertase subtilisin kexin 9*, PCSK9) – gen *PCSK9*,
- genie białka przełącznikowego (adapterowego) 1 receptora LDL (ang. *low-density lipoprotein receptor adapter protein 1*, LDLRAP1) – gen *LDLRAP1*.^{13,15}

Znanych jest ok. 1700 mutacji genu receptora LDL, 4 mutacje dotyczące genu *APOB* i ponad 20 mutacji genu *PCSK9*.¹⁵

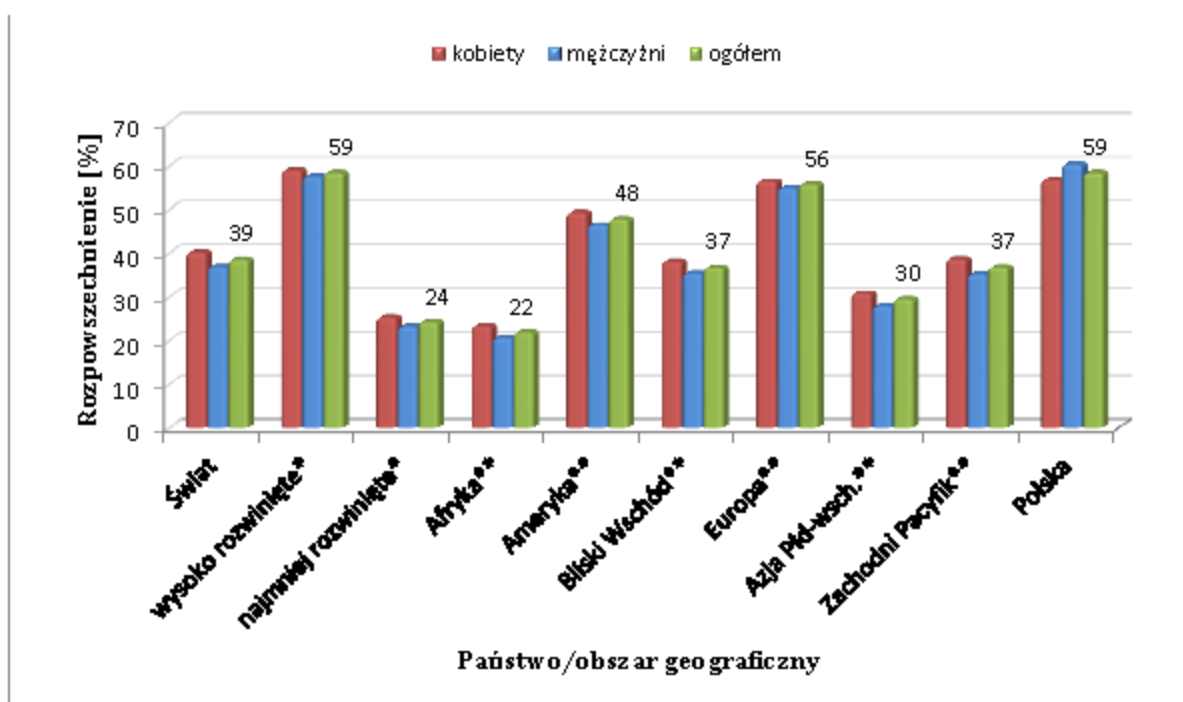
Autosomalne, dominujące mutacje w genie *LDLR* lub *APOB* prowadzą do nieprawidłowej struktury białek receptora LDL lub ApoB (liganda receptora LDL). Zaburza to wiązanie się lipoprotein zawierających ApoB do receptorów i tym samym wychwytywanie LDL-C przez komórki. W następstwie katabolizm lipoprotein o niskiej gęstości w wątrobie zostaje zaburzony. W HeFH defekt dotyczy połowy receptorów LDL lub połowy cząsteczek ApoB.^{13,15}

Autosomalna recesywna hipercholesterolemia występuje bardzo rzadko, a klinicznie może przypominać HoFH dominującą. Jest ona spowodowana mutacjami w genie *LDLRAP*, kodującym przypuszczalnie białko adaptorowe wiążące się z receptorem LDL i tym samym sprzyjające internalizacji kompleksu receptora LDL i cząsteczki LDL-C w komórkach wątroby.¹⁵

2.5 Epidemiologia

Wysoki poziom cholesterolu jest powszechnym problemem na całym świecie. Zgodnie z szacowaniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) w 2008 r. ok. 39% osób powyżej 25 roku życia (37% kobiet i 40% mężczyzn) miało podwyższony poziom cholesterolu (definiowany jako stężenie cholesterolu całkowitego we krwi $\geq 5,0$ mmol/l). Największe rozpowszechnienie problemu zauważono w krajach wysoko rozwiniętych, gdzie wynosiło ono 59% czyli ponad dwukrotnie więcej niż w krajach najmniej rozwiniętych (patrz wykres poniżej). Pod względem obszarów geograficznych problem hipercholesterolemii jest najbardziej rozpowszechniony w krajach Europy Środkowej, Ameryki Północnej i Australii, a także w Rosji.^{16,17} Średnie stężenie TC na świecie oceniono odpowiednio na 4,8 mmol/l u kobiet i 4,6 mmol/l u mężczyzn.¹⁸

Ryc. 1. Rozpowszechnienie występowania podwyższonego stężenia cholesterolu we krwi (TC \geq 5,0 mmol/l) wg WHO w 2008 r.¹⁶

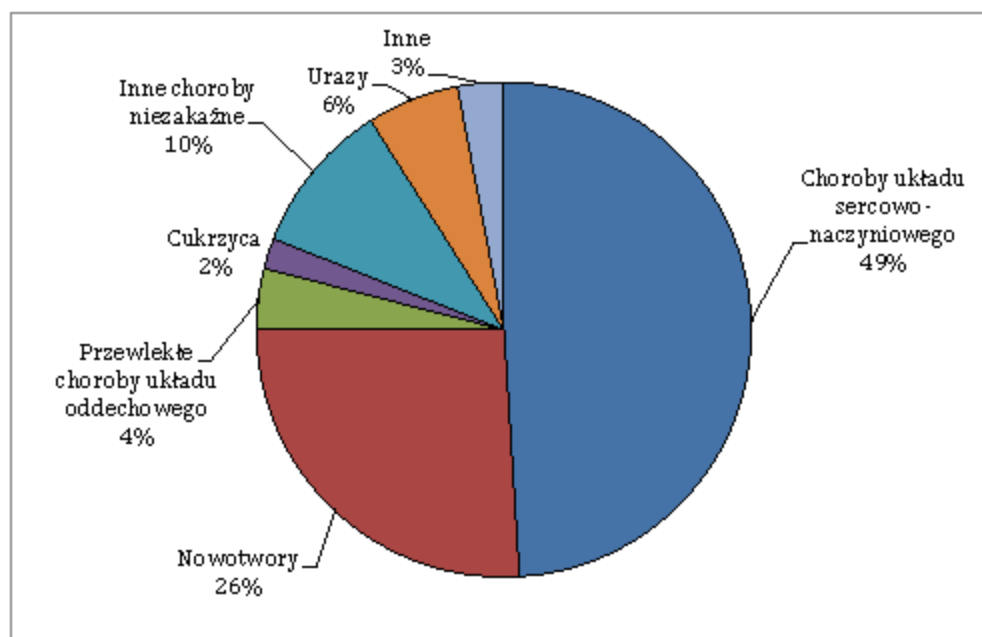


* kraje wg dochodu — baza danych *World Development Indicators*: kraje najmniej rozwinięte — dochód narodowy brutto \$1005 lub mniej, kraje wysoko rozwinięte: dochód \$12 276 lub więcej; ** regiony według WHO.

Według danych WHO w 2008 r. wśród osób powyżej 25 roku życia w Polsce stężenie cholesterolu całkowitego we krwi osiągnęło poziom ≥ 190 mg/dl u ok. 58,5% osób (56,8% kobiet oraz 60,4% mężczyzn) i ≥ 240 mg/dl u 18,5% osób (18,3% kobiet oraz 18,7% mężczyzn).^{16,19}

Pomimo tego, że umieralność spowodowana chorobami układu sercowo-naczyniowego w Polsce spada od lat 90. (redukcja o ok. 30% w latach 1997-2001)²⁰, według danych WHO na 2014 r. stanowiły one przyczynę ok. 49% zgonów, czyli 183 tys. z 374 tys. zgonów (patrz wykres poniżej).²¹ W skali światowej, odsetek zgonów spowodowanych chorobami sercowo-naczyniowymi wynosi ok. 31%.

Ryc. 2 Przyczyny zgonów w Polsce wg WHO 2014.²¹



Częstość występowania postaci heterozygotycznej **hipercholesterolemii rodzinnej** w populacji światowej^{6,22,23,24} i europejskiej^{4,25} ocenia się najczęściej na 1:500, a homozygotycznej 1:1 000 000 populacji. Wysokie rozpowszechnienie HeFH stwierdzono w specyficznych populacjach Kanadyjczyków pochodzenia francuskiego (1/270) oraz w RPA (1/72). Częstości występowania HoFH w różnych populacjach wynoszą: 1/860 000 mieszkańców Niemczech, 1/640 000 mieszkańców Holandii, 1/275 000 mieszkańców Kanady, 1/100 000 chrześcijan w Libanie i 1/30 000 mieszkańców RPA.^{11,26} Oszacowania dotyczące częstości występowania FH w populacjach uwzględnionych w publikacji Austin 2004²⁷ zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 1 Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania hipercholesterolemii rodzinnej w poszczególnych populacjach wg Austin 2004.²⁷

Kraj/grupa etniczna	Estymowana częstość występowania HeFH w danej populacji, % [95% CI] (-)*
Afryka	
RPA/Afrykańczycy (Johannesburg i okolice)	1,0 (~1/100)
RPA/Afrykańczycy (społeczność wiejska)	1,4 [95%CI: 0,91; 2,1] (~1/72)
RPA/Aszkenazyjscy Żydzi	1,5 [95%CI: 0,55; 3,2] (~1/67)
Tunezja/Tunezyjczycy	0,61 (~1/165)
Azja	
Japonia/Japończycy	0,11 [95%CI: 0,02; 0,32] (~1/900)
Ameryka Północna	

Kraj/grupa etniczna	Estymowana częstość występowania HeFH w danej populacji, % [95% CI] (-)*
Kanada/Kanadyjczycy pochodzenia francuskiego	0,37 (~1/270)
USA/Populacja kaukaska	0,1-0,2 (~1/1000-~1/500)
Dania/Duńczycy	0,11 [95%CI: 0,05; 0,19] (~1/950)
Finlandia/Populacja północno-kareliańska	0,23 [95%CI: 0,20; 0,25] (~1/441)
Węgry/Węgrzy	0,19 [95%CI: 0,13; 0,25] (~1/539)
UK/Brytyjczycy i Walijczycy	0,16 (~1/623)
Bliski Wschód	
Liban	1,2 (~1/85)

*95-procentowy przedział ufności nie był raportowany, jeżeli częstość występowania heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej szacowano na podstawie obserwowanej częstości występowania homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej.

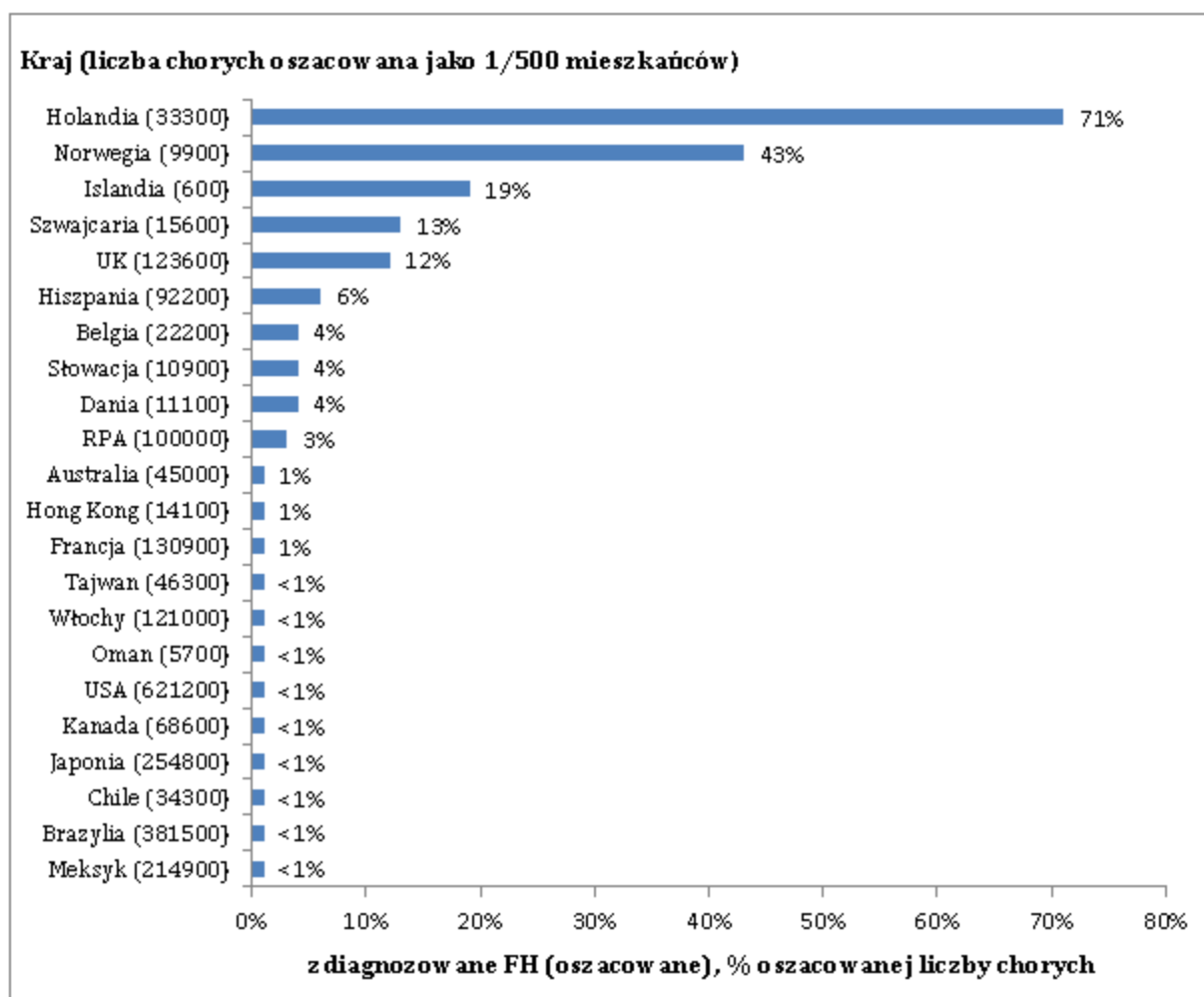
Zgodnie z Analizą Weryfikacyjną dla alirokumabu „liczebności populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym OCD-10: E78.0 (Czysta hipercholesterolemia) w latach 2012-2017 oszacowane na podstawie danych NFZ otrzymanym pismem z dnia 07.12.2017 r., znak DGL.036.91.2017” wyniosły: 86 845 w 2012 r., 101 707 w 2013 r., 121 921 w 2014 r., 128 507 w 2015 r., 144 621 w 2016 r. i 126 498 w 2017 r. (dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń-wrzesień).¹¹³

Zgodnie z wynikiem metaanalizy 6 dużych badań obserwacyjnych obejmujących polską populację (POL-MONICA Kraków, POL-MONICA Warszawa, WOBASZ, Pilot HAPIEE, HAPIEE, NATPOL 2011; analizowano łącznie populację 37 889 osób w wieku 20-79 lat) rozpowszechnienie „potencjalnej” rodzinnej hipercholesterolemii (tj. 6-8 oraz >8 pkt. wg DLCN) w Polsce oszacowano na 404/100 000 osób (95%CI: 277-531/100 000 osób),²⁸ co odpowiada ok. 130 tys. osób zgodnie z Analizą Weryfikacyjną dla alirokumabu.¹¹³

Należy pamiętać, że niewielka część chorych z hipercholesterolemią rodzinną jest zdiagnozowana. Na poniższym wykresie przedstawiono wykrywalność hipercholesterolemii rodzinnej w poszczególnych państwach na podstawie badania Nordestgaard 2013, które stanowi aktualnie jedyne zidentyfikowane opracowanie dotyczące wykrywalności hipercholesterolemii rodzinnej.²⁹ W badaniu oszacowano liczby chorych ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną w różnych krajach/rejonach świata jako odsetek chorych przewidywanych w oparciu o częstość występowania hipercholesterolemii rodzinnej na poziomie 1/500 w populacji ogólnej.

Zgodnie z wynikami badania wykrywalność jest najwyższa w Holandii (71%), lecz w wielu krajach, również europejskich, nie przekracza 1%. Wysoka rozpoznawalność hipercholesterolemii rodzinnej w Holandii jest spowodowana prowadzeniem narodowego programu dedykowanego do osób z hipercholesterolemią rodzinną.³⁰

Ryc. 3 Wykrywalność hipercholesterolemii na świecie (odsetek osób z rozpoznaniem wśród szacowanej liczby chorych).²⁹



Zgodnie z retrospektywnym badaniem obserwacyjnym dotyczącym leczenia heterozygotycznej hipercholesterolemii w Polsce wśród 222 analizowanych pacjentów z HeFH (6-8 lub >8 pkt. wg DLCN) pomimo intensywnej terapii znacznie podwyższone stężenie LDL-C po leczeniu (> 4,1 mmol/l) utrzymywało się u 14% wszystkich pacjentów. Spośród tych pacjentów 38,7% bezskutecznie leczono dużymi dawkami statyn (w monoterapii- 5 pacjentów - lub w skojarzeniu z ezetymibem - 7 pacjentów).³¹

2.6 Populacja docelowa

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego ewolokumabu.

Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania ewolokumabu, co jest zgodne ze stanowiskiem ekspertów i jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Szczegółowe wyliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.³²

[REDACTED]

Należy pamiętać, że niewielka część chorych z hipercholesterolemią rodzinną jest zdiagnozowana. Założono, że w kolejnych latach analizy liczba pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną będzie taka sama, zmianie ulegać będzie natomiast stopień wykrywalności.

W analizie podstawowej przyjęto stopniowy wzrost wykrywalności hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce na poziomie **43% w I roku i 71% w II roku** (odpowiednio jak dla Norwegii i Holandii, zgodnie z badaniem Nordestgaard 2013²³ - założenie konserwatywne;† - patrz Ryc. 3 w rozdz. 2.5).

Zgodnie z polskim rejestrem chorych z hipercholesterolemią rodzinną (publikacja z 2018 r.) pomimo intensywnej terapii znacząco podwyższony poziom LDL-C (tj. >160 mg/dl, czyli > 4,1 mmol / l) pozostaje po leczeniu u **14%** pacjentów (31 z 222 analizowanych w badaniu).³¹ **22,6%** z chorych z LDL-C > 160 mg/dl pomimo leczenia leczonych było statynami (w wysokich dawkach) w skojarzeniu z ezetymibem (7 z 31 chorych).³¹ Odsetki te uwzględniono w szacowaniu populacji docelowej.

[REDACTED]

Po uwzględnieniu oszacowanej liczby pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną ([REDACTED]) oraz powyższych założeń, liczebności chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem oszacowano na [REDACTED] **odpowiednio w I i II roku analizy**.

2.7 Historia naturalna i objawy

Stężenie cholesterolu u zdrowego człowieka wynosi ok. 1,7-2,0 mmol/l (ok. 66-77 mg/dl). Stężenie cholesterolu w osoczu u pacjentów z heterozygotyczną postacią

† W pozostałych krajach wykrywalność jest bardzo niska, ale należy pamiętać, że jest to badanie sprzed 5 lat a dane dotyczą jeszcze wcześniejszego okresu.

hipercholesterolemii rodzinnej jest podwyższone od urodzenia, a w pierwszym roku życia osiąga 4,1 mmol/l i utrzymuje się na podobnym poziomie do okresu dojrzewania. Wraz z wiekiem stężenie cholesterolu w osoczu krwi rośnie (tak samo jak w populacji ogólnej) kształtując się zazwyczaj na poziomie 9–13 mmol/l (350–500 mg/dl).³³ Na ścięgnach chorego tworzą się złogi cholesterolu (żółtaki). Mogą także pojawiać się żółtaki powiek oraz rąbek starczy rogówki.^{7,34,35}

Żółtaki (kępki żółte) są jednym z najbardziej charakterystycznych objawów hipercholesterolemii i mogą przybierać różne postacie:

- kępki żółte wysiewne (pojawiają się nagle na pośladkach, kolanach, łokciach, tylnej powierzchni uda w postaci zbioru małych żółtych lub żółtobrązowych plamek otoczonych czerwoną obwódką);
- żółtaki guzowate (występują nad stawami, szczególnie na piszczelach, wyrostkach łokciowych i grzbiecie stopy jako płaskie lub nieco wypukłe, okrągłe, żółte lub pomarańczowe guzki skórne);
- kępki żółte ścięgien (ruchome guzki ścięgien, więzadeł, powięzi i okostnej dłoni, palców, łokci, kolan i pięt spotykane najczęściej w ścięgnach Achillesa i ścięgnach prostowników palców dłoni; mogą stymulować proces zapalny, krwawienia i wysięk do tkanek);
- kępki żółte płaskie (żółte lub pomarańczowe płaskie plamki, białe wewnątrz; zlokalizowane w fałdach skórnych, szczególnie dłoni lub uogólnione);
- kępki żółte powiek (żółtawe plamki lub guzki w tkance podskórnej około oczodołowej, niepatognomoniczne dla hipercholesterolemii rodzinnej).³⁶

Rąbek starczy rogówki to wąski pasek widoczny pomiędzy spojówką a twardówką, będący wynikiem odkładania się estrów cholesterolu. Objawy te są rezultatem zbyt wysokiego nagromadzenia się cholesterolu w tkankach. Nie są one spotykane często, a występować mogą wszystkie albo niektóre z nich. Nie stanowią one również cechy specyficznej dla FH, ale w tej chorobie objawiają się znacznie wcześniej niż wśród pacjentów z hipercholesterolemią wielogenową.³⁵

Do najistotniejszych problemów związanych z hipercholesterolemią należy wysoki poziom niedodiagnozowania i zbyt późne rozpoczęcie lub brak właściwej terapii. Niezależnie od postaci hipercholesterolemii podwyższony poziom cholesterolu związany jest z podwyższonym ryzykiem występowania miażdżycy. Związek między występowaniem podwyższonego poziomu cholesterolu i występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego powinien być postrzegany jako wielostopniowy proces rozpoczynający się stosunkowo wcześnie w życiu. Ponadto podwyższone stężenie cholesterolu w osoczu w młodości skutkuje podwyższonym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w późniejszym wieku.⁷ W chwili pojawienia się symptomów miażdżycy choroba jest już często bardzo zaawansowana. Zmiany miażdżycowe objawiają się występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego.³⁵

2.8 Rokowanie i profilaktyka

Heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej objawia się zazwyczaj między 20 a 30 r.ż. i może prowadzić do choroby wieńcowej w trzeciej dekadzie życia u mężczyzn i przed menopauzą u kobiet. Wśród nieleczonych pacjentów z HeFH ponad połowa mężczyzn i 15% kobiet umiera przed ukończeniem 60. roku życia.³⁵ Prospektywne badanie *Simon-Broom Registry* wykazało zwiększoną śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (ryzyko względne) u osób w wieku 20-39 lat: u kobiet 125-krotnie i u mężczyzn 50-krotnie.^{15,37,38} W porównaniu z pacjentami z hiperlipidemią bez FH nie stosującymi leków obniżających poziom cholesterolu, osoby z rodzinną postacią hipercholesterolemii mają trzynastokrotnie (pacjenci nie poddani terapii hipolipemizującej) lub dziesięciokrotnie wyższe (pacjenci leczeni) ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej (iloraz szans, odpowiednio: OR=13,2 [95%CI: 10,0; 17,4; OR=10,3 [95% CI: 7,8; 13,8]). Ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z FH jest 6-krotnie wyższe niż u pacjentów z hiperlipidemią bez FH.³⁹

Należy zaznaczyć, że choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Zgodnie z danymi WHO w 2015 r. przyczyniły się one do ok. 31% (17,7 mln.) zgonów na świecie, a w Polsce w 2014 r. do ok. 49% (183 000) zgonów.^{40,21} Oznacza to, że w Polsce ok. 500 osób dziennie umiera z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Zdarzenia sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem również mogą mieć słabe prognozy dotyczące ryzyka generowania kolejnych zdarzeń, niepełnosprawności i obniżenia jakości życia, dlatego tak ważne jest utrzymywanie stężenia LDL-C na odpowiednim poziomie.

Dane archiwalne GUS dotyczące liczby zgonów z powodu chorób układu krążenia (ICD-IX 390-459) w przeliczeniu na 10 tys. mieszkańców Polski zebrano w tabeli poniżej. Liczba zgonów spowodowanych chorobami układu krążenia spadła w 2000 r. w stosunku do 1990 r. i między 2005 a 2015 r. utrzymywała się na podobnym poziomie, analogicznie jak odsetek zgonów z powodu chorób krążenia w całkowitej liczbie zgonów.^{41,42,43,44,45,46,47,48}

Tab. 2 Częstość występowania zgonów z powodu chorób układu krążenia w Polsce wg danych archiwalnych GUS, cz. 1.^{41,42,43}

rok	1980	1990	2000	2005	2008	2009	2010
	na 10 tys. ludności						
zgony ogółem	99,3	102,6	96,2	98,3	99,5	100,9	98,3
przyczyna: choroby układu krążenia	47,4	53,5	45,9	45,2	45,4	46,7	45,2
% zgonów spowodowanych chorobami krążenia	48%	52%	48%	46%	46%	46%	46%

Tab. 3 Częstość występowania zgonów z powodu chorób układu krążenia w Polsce wg danych archiwalnych GUS, cz. 2.^{44,45,46,47,48}

rok	2011	2012	2013	2014	2015
-----	------	------	------	------	------

	na 10 tys. ludności				
zgony ogółem	97,5	99,9	100,6	97,8	102,7
przyczyna: choroby układu krążenia	44,1	46,1	46,1	45,6	46,9
% zgonów spowodowanych chorobami krążenia	45%	46%	46%	47%	46%

Zgodnie z opinią umieszczoną na stronie internetowej WHO osoby z chorobami układu krążenia lub będące w grupie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, ze względu na obecność jednego lub więcej czynników ryzyka, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia (w tym hipercholesterolemia) lub z już rozpoznaną chorobą, potrzebują wczesnej diagnozy, porad i leczenia w stosownych przypadkach. Do istotnych czynników wpływających na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego należą również: nieodpowiednia dieta, brak aktywności fizycznej, palenie papierosów i nadużywanie alkoholu.⁴⁰

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

- choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa),
- zawał serca,
- choroba naczyń mózgowych (w tym udar mózgu),
- choroba naczyń obwodowych (choroby naczyń krwionośnych zaopatrujących ręce i nogi),
- przewlekła niewydolność serca.⁴⁹

Stężenie LDL-C jest głównym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Udowodniono, że redukcja stężenia LDL-C obniża ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pacjenci z grup wysokiego ryzyka, u których niemożliwe jest obniżenie stężenia LDL-C do odpowiedniego poziomu są narażeni na występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych.

Według danych pochodzących z metaanalizy 26 badań randomizowanych (90 056 chorych) obniżeniu LDL-C o każde 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) odpowiada 22-procentowa redukcja śmiertelności i chorobowości z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.^{45,50} Według wyników innej metaanalizy (148 321 pacjentów) redukcja stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej w ciągu 6 lat aż do 36% niezależnie od wyjściowego poziomu ryzyka.⁵¹ 10-procentowa redukcja stężenia cholesterolu u 40-latka wiąże się z 50-procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia choroby serca w ciągu najbliższych 5 lat. U 70-latka taka sama redukcja przyniesie 20-procentowe zmniejszenie ryzyka.⁴⁹ Liczne metaanalizy potwierdziły również, że obniżenie stężenia LDL-C przy pomocy leków innych niż statyny prowadzi do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego.^{51,52,53,54,55}

W próbach klinicznych potwierdzono także, że redukcja stężenia LDL-C do $\leq 1,8$ mmol/l (ok. 70 mg/dl) wiąże się z najmniejszym ryzykiem występowania ponownych incydentów sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej.⁵⁰

Zgodnie z wynikami metaanalizy obejmującej 38 153 pacjentów leczonych statynami (patrz tabela poniżej) pacjenci, którzy w wyniku leczenia osiągnęli najniższe poziomy LDL-C ($<1,3$ mmol/l [<50 mg/ml]) mają znacznie niższe ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych niż pacjenci z wyższymi poziomami LDL-C. Ponad 40% pacjentów włączonych do metaanalizy i leczonych statynami w dawkach o wysokiej intensywności działania nie osiągnęło zalecanego poziomu LDL-C <70 mg/dl.⁵⁶

Tab. 4 Ryzyko występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od osiągniętego stężenia LDL-C⁵⁶

Wynik	Osiągnięty poziom LDL-C, [mg/dl]						
	<50 (n = 4,375)	od 50 do <75 (n = 10,395)	od 75 do <100 (n = 10,091)	od 100 do <125 (n = 8,953)	od 125 do <150 (n = 3,128)	od 150 do <175 (n = 836)	≥175 (n = 375)
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, n (%)	194 (4,4)	1,185 (11,4)	1,664 (16,5)	1,480 (16,5)	557 (17,8)	184 (22,0)	123 (32,8)
Skorygowane HR* [95% CI]	0,44 [0,35-0,55]	0,51 [0,42-0,62]	0,56 [0,46-0,67]	0,58 [0,48-0,69]	0,64 [0,53-0,79]	0,71 [0,56-0,89]	1,00 [ref]
Poważne zdarzenia wieńcowe, n (%)	129 (2,9)	918 (8,8)	1,431 (14,2)	1,336 (14,9)	492 (15,7)	170 (20,3)	107 (28,5)
Skorygowane HR* [95% CI]	0,47 [0,36-0,61]	0,53 [0,43-0,65]	0,58 [0,48-0,71]	0,62 [0,51-0,75]	0,67 [0,55-0,83]	0,78 [0,61-0,99]	1,00 [ref]
Poważne zdarzenia mózgowo-naczyniowe, n (%)	72 (1,6)	315 (3,0)	302 (3,0)	205 (2,3)	91 (2,9)	21 (2,5)	23 (6,1)
Skorygowane HR* [95% CI]	0,36 [0,22-0,59]	0,46 [0,30-0,71]	0,49 [0,32-0,75]	0,45 [0,29-0,69]	0,58 [0,36-0,91]	0,43 [0,24-0,78]	1,00 [ref]

HR - hazard względny (an. *hazard ratio*); ref - referencyjny (dla najwyższego poziomu LDL-C); * skorygowane względem wieku, płci, palenia tytoniu, występowania cukrzycy, ciśnienia skurczowego, stężenia HDL-C i badania.

Wyniki badania IMPROVE-IT wskazują, że u pacjentów z niedawno przebyłym ostrym zespołem wieńcowym, u których stosowano symwastatynę w dawce 40 mg w połączeniu z ezetymibem znacząco zmniejszyło się występowanie złożonego punktu końcowego (zgon, zawał serca, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, rewaskularyzacja wieńcowa lub udar mózgu) – redukcja o 6,4% podczas długoletniej obserwacji (mediana okresu obserwacji: 7 lat) w porównaniu do monoterapii statyną (częstość występowania: 32,7% vs 34,7%; współczynnik ryzyka HR=0,94 [95% CI 0,89; 0,99]; p=0,016).⁵⁷ Niewielka różnica w częstości występowania analizowanego punktu końcowego może wynikać z niewielkiej redukcji stężenia LDL-C uzyskanej dzięki dołączeniu ezetymibu do terapii statynami (-15,8 mg/dl [-0,4 mmol/l]), ale wyniki są spójne z obserwowanymi na podstawie metaanaliz (patrz wyżej: redukcja stężenia LDL-C o 1 mmol/l powoduje około 20% redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych). Tym samym, badanie IMPROVE-IT potwierdziło występowanie inkrementalnych korzyści ze stosowania leków innych niż statyny w połączeniu z terapią statynami w zakresie redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Badanie IMPROVE-IT potwierdziło tym samym związek między obniżeniem stężenia LDL-C i redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od rodzaju stosowanej terapii hipolipemizującej.

Ponieważ utrzymywanie poziomu LDL-C w osoczu <100 mg/dl w ciągu życia związane jest z niskim ryzykiem występowania choroby niedokrwiennej serca, może być on określony jako prawidłowy. Nawet jeśli stężenie LDL-C w osoczu jest bliskie prawidłowego (100-129 mg/dl), wiąże się to z podwyższonym ryzykiem miażdżycy. Przy średnio wysokim poziomie LDL-C (130-159 mg/dl) tworzenie się blaszek miażdżycowych przebiega w znacznym tempie, a przy poziomie wysokim (160-189 mg/dl) i bardzo wysokim (≥ 190 mg/dl) proces ten znacząco przyśpiesza.⁷

Analiza skuteczności ewolokumabu w badaniu FOURIER⁵⁸ obejmująca twarde punkty końcowe (chorzy z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l); N = 27 564; mediana okresu obserwacji: 2,2 lata) wykazała, że stosowanie ewolokumabu związane było z mniejszą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym głównych złożonych punktów końcowych – pierwszorzędowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa oraz drugorzędowego punktu końcowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar), a także niektórych pojedynczych zdarzeń niepożądanych (tj. udar, rewaskularyzacja wieńcowa) w porównaniu z placebo — patrz Analiza kliniczna.¹²⁰

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTL/KLRwP/PTK 2016 dotyczącymi postępowania w zaburzeniach lipidowych LDL badania przesiewowe w kierunku dyslipidemii powinny być wykonane u osób z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, otyłość, zespół uzależnienia od tytoniu, obciążający wywiad rodzinny) oraz u wszystkich mężczyzn > 40. roku życia, u kobiet > 50. roku życia, u kobiet po menopauzie, u kobiet z cukrzycą ciężarnych, nadciśnieniem w ciąży, u zakażonych HIV

lub w trakcie terapii HAART, u mężczyzn z zaburzeniami erekcji, a także każdorazowo w przypadkach, kiedy występują objawy wskazujące na choroby sercowo-naczyniowe.⁶¹

Regularne oznaczenia profilu lipidowego powinny być przeprowadzane u osób:

- z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową,
- z rozpoznaną hipercholesterolemią rodzinną,
- z rodzinnym obciążeniem przedwczesnymi chorobami sercowo-naczyniowymi,
- z rozpoznaną cukrzycą,
- z przewlekłą chorobą nerek,
- z rozpoznanymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym, reumatologicznym i zapalnym,
- przewlekle palących papierosy,
- zakażonych HIV lub w trakcie terapii HAART.⁶¹

Współpraca lekarza rodzinnego (lekarza POZ) ze specjalistą w zakresie rozpoznawania i leczenia zaburzeń lipidowych powinna w pierwszej kolejności dotyczyć: (1) podejrzenia lub rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej (i innych chorób o podłożu genetycznym przebiegających z ciężkimi zaburzeniami lipidowymi), (2) nietolerancji statyn u osoby leczonej z ryzykiem wystąpienia miopatii, hepatopatii lub cukrzycy, (3) ciężkiej hipercholesterolemii lub dyslipidemii odpornej na leczenie dostępnymi lekami, (4) ciężkiej hipertrójglicerydemii, (5) inicjacji leczenia dyslipidemii u dzieci.⁶¹

2.9 Diagnostyka

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) za nieprawidłowe uznaje się stężenia LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (ang. *total cholesterol*, TC) $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl) w osoczu.⁵

Zgodnie ze stanowiskiem polskich ekspertów wspartym przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Deklaracja Sopocka) wykrywanie zaburzeń lipidowych w praktyce klinicznej jest w Polsce niedostateczne. Według konsensusu pełny lipidogram (cholesterol całkowity, cholesterol frakcji LDL, cholesterol frakcji HDL, triglicerydy) powinien być oznaczany w ramach panelu badań podstawowych u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz u osób z grupy podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dodatkowo u każdej zdrowej osoby, najpóźniej w 40. roku życia, powinno zostać oznaczone przynajmniej stężenie cholesterolu całkowitego (optymalnie — pełny lipidogram) w celu oszacowania jej ryzyka w systemie SCORE. Badaniu stężenia cholesterolu całkowitego należy również poddać osoby nieobjęte jeszcze systemem SCORE, preferencyjnie w 20. roku życia, a w przypadku stwierdzenia jego podwyższonych stężeń należy wykonać pełny lipidogram.⁹

Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej ustala się przede wszystkim na podstawie wywiadu rodzinnego i lipidogramu u ujawniającego podwyższone stężenia LDL-C i TC, oraz

danych z wywiadu: ciężkiej hipercholesterolemii u krewnych 1. stopnia oraz przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej u pacjenta oraz jego krewnych 1. stopnia. Dokładne określenie mutacji odpowiedzialnej za FH wymaga wykonania badań genetycznych, ale nie wpływa na postępowanie z chorym.⁶

Nie ma jednych powszechnie uznanych kryteriów diagnostycznych rodzinnej hipercholesterolemii.^{13,22} Według Stanowiska Forum Ekspertów Lipidowych przy rozpoznaniu FH w warunkach gabinetu lekarskiego stosowane są kryteria *The Dutch Lipid Clinic Network* przyjęte w Genewie w 1998 r. przez WHO i *Simon Broome Register* zaadaptowane do warunków polskich (patrz tabela poniżej).^{13,59} Kryteria te są zatwierdzone przez ESC i EAS.^{4,5,13}

Kryteria *Simon Broome Register* łączą w sobie elementy wywiadu chorobowego i rodzinnego z badaniem przedmiotowym, wynikami badań laboratoryjnych i badaniami genetycznymi. Zdobycie >8 pkt. z 44 pkt. oznacza pewną diagnozę HeFH, 6-8 pkt. HeFH prawdopodobną, 3-5 pkt. HeFH możliwą, <3 pkt. brak rozpoznania.^{13,59}

Tab. 5. Zaadaptowane do warunków polskich kryteria rozpoznawania FH według *The Simon Broome Register Group* i *Dutch Lipid Network-WHO*.^{13,59}

Kategoria	Kryteria	Liczba punktów
wywiad rodzinny	krewni I-ego stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową	1
	krewni I stopnia ze stężeniem cholesterolu LDL > 190 mg/dl	1
	krewni I stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkami rogówkowym	2
	dzieci i młodzież < 18. r.ż. ze stężeniem cholesterolu LDL > 155 mg/dl	2
wywiad chorobowy	przedwczesna choroba wieńcowa (przed 55 r.ż. u mężczyzn i 60 r.ż. u kobiet)	2
	przedwczesna choroba tętnic mózgowych lub obwodowych	1
badanie przedmiotowe	żółtaki ścięgien	6
	rąbek rogówkowy	4
badania laboratoryjne: 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 (193-249 mg/dl)	3
	4.0-4.9 mmol/l (155-189 mg/dl)	1
badanie genetyczne	mutacja genu receptora LDL	8
interpretacja:		
>8 pkt. - HeFH pewna, 6-8 pkt. - HeFH prawdopodobna, 3-5 pkt. - HeFH możliwa, <3 pkt. - bez rozpoznania		

Przed postawieniem diagnozy należy wykluczyć wtórne przyczyny hipercholesterolemii, tj. cukrzyca, zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy albo leczenie kortykosteroidami. Według danych zaprezentowanych przez ESC/EAS 2016 liczba osób z niezdiagnozowaną HeFH jest wysoka i może wynosić ok. 80%.⁴ Zgodnie z wynikami badania Nordestgaard 2013 wykrywalność FH na świecie różni się od siebie w poszczególnych krajach w znacznym stopniu (patrz Ryc. 3) w rozdz. 2.5. Wysoka rozpoznawalność hipercholesterolemii rodzinnej w Holandii oszacowana na 71% jest spowodowana prowadzeniem narodowego programu dedykowanego do osób z hipercholesterolemią rodzinną. W wielu krajach, również europejskich rozpoznawalność nie przekracza jednak 1%.

2.10 Leczenie

Sposób leczenia hipercholesterolemii w zależności od ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i wyjściowego stężenia cholesterolu LDL na podstawie wytycznych ESC/EAS 2011 przedstawiono poniżej. Wyznaczono 5 zakresów stężeń LDL-C, które w zależności od kategorii ryzyka SCORE (ang. *Systematic Coronary Risk Estimation*)[†] – patrz Aneks 1 (rozdz. 9), określają strategię interwencji (zmianę trybu życia lub dodatkowo farmakoterapię) – patrz tabela poniżej.^{4,5}

[†] System SCORE służy do oszacowania 10-letniego ryzyka wystąpienia pierwszego śmiertelnego zdarzenia miażdżycowego (zawału serca, udaru mózgu lub innej choroby zamykającej tętnice). Do głównych czynników wpływających na ryzyko sercowo-naczyniowe wg SCORE należą: wiek, płeć, ciśnienie tętnicze skurczowe, stężenie cholesterolu oraz palenie tytoniu.

Tab. 6. Strategia postępowania w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia LDL-C w surowicy – ESC/EAS 2016. ^{4,5}

Całkowite ryzyko CV (SCORE) (%)	Stężenie LDL-C				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70 do < 100 mg/dl 1,8 do < 2,6 mmol/l	100 do < 155 mg/dl 2,6 do < 4 mmol/l	155 do < 190 mg/dl 4 do < 4,9 mmol/l	³ 190 mg/dl ³ 4,9 mmol/l
< 1	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli
Klasa ^a /Poziom ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
³ 1 do < 5	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli
Klasa ^a /Poziom ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
³ 5 do < 10 lub duże ryzyko	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna
Klasa ^a /Poziom ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
³ 10 lub bardzo duże ryzyko	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna
Klasa ^a /Poziom ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

^cU pacjentów z zawałem serca rozważyć leczenie statyną niezależnie od stężenia cholesterolu całkowitego na podstawie wytycznych ESC/EAS 2016

Tab. 7. Poziomy wiarygodności danych i klasy rekomendacji obowiązujące w wytycznych ESC/EAS 2016. ^{4,5}

Poziomy wiarygodności danych		
A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	
B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	
C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów	
Klasy rekomendacji obowiązujące w wytycznych		
I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	jest zalecane/ jest wskazane
II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	należy rozważyć
IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	można rozważyć
III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	nie zaleca się

Leczenie niefarmakologiczne opiera się przede wszystkim na odpowiedniej diecie. W hipercholesterolemii obowiązują podobne zasady żywieniowe jak dla populacji ogólnej, jednak ograniczenie spożywania nasyconych kwasów tłuszczowych (tłuszcze zwierzęce, olej malmowy i kokosowy) powinno być większe, tj. 6-7% zapotrzebowania energetycznego. Zaleca się ich zastępowanie wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi n-6 oraz jednonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (roślinnymi). Dodatkowo ograniczać trzeba izomery trans nienasyconych kwasów tłuszczowych, których głównym źródłem jest tłuszcz cukierniczy (gotowe wyroby przemysłu cukierniczego).⁶

Ponadto pacjenci powinni zwiększyć aktywność fizyczną i w razie potrzeby dążyć do redukcji nadmiernej masy ciała.^{4,5,13}

Ponieważ hipercholesterolemia może być wtórna do innych stanów medycznych, przed rozpoczęciem leczenia należy uwzględnić tę możliwość. Przykładowo, łagodna niedoczynność tarczycy może powodować podwyższenie stężenia cholesterolu, które wróci do prawidłowego poziomu po normalizacji pracy tarczycy.^{4,5}

Leczenie farmakologiczne opiera się na stosowaniu:

- statyn,
- żywic jonowymiennych,
- ezetymibu,
- inhibitorów PCSK9.

Leki te stosuje się w monoterapii, a w razie nieskuteczności (nieosiągnięcia docelowego stężenia LDL-C) w terapii skojarzonej.

Statyny (m.in. atorwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna, fluwastatyna, rozuwastatyna, prawastatyna i symwastatyna) są inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A, kluczowego enzymu w produkcji cholesterolu. W następstwie zahamowania syntezy cholesterolu w hepatocytach dochodzi do zwiększenia ekspresji receptora LDL na tych komórkach, czego skutkiem jest zwiększone usuwanie LDL z krwi i spadek stężenia cholesterolu w osoczu. Ponadto statyny zmniejszają wytwarzanie apoB i przyspieszają metabolizm VLDL. Leki te mogą wykazywać dodatkowe korzystne działania (tzw. plejotropowe): poprawę czynności śródbłonna, stabilizację blaszki miażdżycowej, ograniczenie odczynu zapalnego w ścianie naczyń, efekty przeciwzakrzepowe i profibrynolityczne oraz zmniejszenie stresu oksydacyjnego. Prawdopodobnie działania te zależą od zmniejszenia stężenia LDL. Ich udział w ostatecznym efekcie klinicznym nie jest poznany.⁶

Największy spadek stężenia LDL-C powoduje pierwsza dawka statyny, zwykle 20 mg/dl. Podwojenie dawki nie podwaja efektu hipolipemizującego (dodatkowa redukcja o ~6%) prawdopodobnie na skutek wzrostu stężenia PCSK9. Wpływ statyn na stężenia TG i HDL-C jest umiarkowany.⁶

Statyny są skuteczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych. Bez względu na wiek i płeć zmniejszają ryzyko wystąpienia incydentów wieńcowych, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowych u osób z rozwiniętą chorobą sercowo-naczyniową i bez chorób sercowo-naczyniowych, u chorych na cukrzycę i na nadciśnienie tętnicze. Redukcja incydentów sercowo-naczyniowych nie zależy od wyjściowego stężenia LDL-C, ale od stężenia osiągniętego w wyniku terapii (im jest ono mniejsze, tym korzyści większe), stopnia (%) zmniejszenia stężenia oraz od czasu leczenia.⁶

Stosowane w niskich dawkach są na ogół dobrze tolerowane, natomiast stosowanie wysokich dawek statyn wiąże się często z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Statyny różnią się między sobą w zakresie intensywności działania, stopnia wchłaniania, wiązania z białkami osocza, wydalania i rozpuszczalności. Statyny mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Najsilniejsze działanie hipolipemizujące wykazuje rozuwastatyna, umiarkowane atorwastatyna i symwastatyna, a najsłabsze fluwastatyna, lowastatyna i prawastatyna.^{4,5}

Ezetymib jest lekiem hipolipemizującym, który hamuje wchłanianie cholesterolu z pokarmu i z żółci w jelitach i nie wpływa na wchłanianie składników rozpuszczalnych w

tłuszczach. Tym samym ezetimib zmniejsza ilość LDL-C docierającego do wątroby. W odpowiedzi wątroba reaguje zwiększeniem liczby receptorów LDL, co zmniejsza ilość LDL-C w krwioobiegu.^{4,5} Efekt hipolipemizujący ezetimibu jest słabszy niż w przypadku statyn. Umiarkowanie, ale znamienne zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej u chorych po ostrym zespole wieńcowym leczonych symwastatyną.⁶

Leki wiążące kwasy żółciowe (tj. cholestyramina, kolestypol, kolekstran i kolesewalam) wiążą w jelicie kwasy żółciowe i w ten sposób zapobiegają przedostawaniu się kwasów żółciowych do krwi eliminując ich część z krążenia jelitowo-wątrobowego. Wątroba, zubożona o żółć, syntezuje ją z większej ilości cholesterolu. Powoduje to kompensacyjne zwiększanie wątrobowej aktywności receptorów LDL i zmniejszanie stężenia LDL-C we krwi.^{4,5} U osób ze zwiększonym stężeniem TG nasila się synteza VLDL w wątrobie, co wiąże się z dalszym wzrostem stężenia TG.⁶

Przykładem leku o mniejszym znaczeniu klinicznym jest **kwask nikotynowy**. Podwyższa on poziom frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein cholesterol*, HDL-C), dlatego stosowany jest tylko u osób z niskim jego stężeniem. W skojarzeniu ze statynami nie wpływa na wzrost HDL-C.^{4,5}

Inhibitory PCSK9 (ewolokumab, alirokumab) silnie redukują stężenie LDL-C (~60% w monoterapii oraz po dodaniu do statyny), podawane we wstrzyknięciach raz na 2 lub 4 tyg. Wskazaniem do ich stosowania jest przede wszystkim ciężka hipercholesterolemia (głównie rodzinna) i nietolerancja statyn, a w przypadku ewolokumabu również homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej. Dwa pierwsze leki weszły do praktyki klinicznej z powodu dobrego profilu bezpieczeństwa i udowodnionej skuteczności w przeprowadzonych badaniach klinicznych z próbami kontrolnymi w zakresie obniżania stężenia LDL-C.^{5,6,103}

Inną metodą leczenia ciężkich przypadków hipercholesterolemii jest **LDL-afereza**. Jest to najskuteczniejsza (redukcja stężenia LDL-C o 60-80%, przy czym efekt hipolipemizujący jest krótkotrwały) i jednocześnie bardzo kosztowna metoda, polegająca na wybiórczym usuwaniu LDL z osocza poprzez pasaż krwi chorego przez kolumnę zatrzymującą te lipoproteiny, zawierającą heparynę z agarozę, siarczan dekstranu z celulozą albo przeciwciała przeciwko LDL. Zabiegi powinny być powtarzane co 1-2 tyg. Ponadto chorzy powinni przyjmować silną statynę w dużej dawce (np. atorwastatynę 80 mg/dl lub rozuwastatynę 40 mg/dl). LDL-aferezę można stosować również w skojarzeniu z inhibitorami PCSK9.⁶

2.11 Wytyczne kliniczne w hipercholesterolemii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej w HeFH:

- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL) — <http://www.polishlipidassociation.com/>;

- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) — <http://www.ptkardio.pl/>;
- stronę internetową Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP) — <https://www.klrwp.pl/pl/>;
- stronę internetową Międzynarodowego Towarzystwa Miażdżycowego (ang. *International Atherosclerosis Society*, IAS);
- stronę internetową brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*; NICE) — <https://www.nice.org.uk/>;
- stronę internetową Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) — <https://www.escardio.org/>;
- stronę internetową Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (ang. *European Atherosclerosis Society*, EAS) — <https://www.eas-society.org/>;
- stronę internetową Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologów Klinicznych (ang. *The American Association of Clinical Endocrinologists*; AACE) — <https://www.aace.com/>.

W odnalezionych wytycznych podkreślano, że w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej istotna jest modyfikacja stylu życia wraz ze zmianą diety. Ponadto u chorych z FH należy wprowadzić farmakoterapię statynami w wysokich dawkach. W przypadku braku skuteczności statyn (brak osiągnięcia celu terapeutycznego – wystarczającego obniżenia stężenia LDL-C), należy rozważyć zastosowanie leczenia skojarzonego składającego się ze statyn oraz innych leków hipolipemizujących. Najczęściej zalecanym lekiem dołączanym do statyn jest ezetymib (zamiennie żywice jonowymienne, rzadziej fibraty albo kwas nikotynowy) lub inhibitory PCSK9 (w tym ewolokumab). Stosowanie inhibitorów PCSK9 z bardzo dużym lub dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i utrzymującym się wysokim stężeniem LDL-C oraz w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych. Inhibitory PCSK9 mogą być również dołączane do leczenia skojarzonego statyny + ezetymib.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 8 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Kluczowe wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego	
Polskie wytyczne		
PTL/KLRwP/ PTK 2016 ⁶¹ (Polska)	Rekomendacje	Klasa/ poziom rekomendacji
	LDL-C jest rekomendowany jako najważniejszy cel leczenia w prewencji choroby niedokrwiennej serca	I/A
	Zaleca się stosowanie statyn w największych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach, by osiągnąć cel terapeutyczny.	I/A

Organizacja, rok	Kluczowe wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego	
	Jeśli cel terapii nie został osiągnięty, należy rozważyć połączenie statyny z ezetymibem.	IIa/B
	Jeśli cel terapii nie został osiągnięty, można rozważyć połączenie statyny z żywicą jonowymienną*.	IIb/C
	U pacjentów z nietolerancją statyn należy rozważyć stosowanie ezetymibu lub żywic jonowymiennych* albo ich połączeń*.	IIa/C
	<p>Inhibitory PCSK9** można rozważyć u pacjentów z bardzo dużym i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z utrzymującymi się dużymi stężeniami LDL-C pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, w połączeniu z ezetymibem, lub u pacjentów z nie tolerancją statyn, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z FH i chorobą sercowo-naczyniową lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, wywiadem rodzinnym wczesnego występowania choroby sercowo-naczyniowej albo dużym stężeniem Lp(a); - u pacjentów z FH bez choroby sercowo-naczyniowej i z co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, u których pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, w połączeniu z ezetymibem, nie osiągnięto docelowych stężeń LDL-C; - u pacjentów po incydencie sercowo-naczyniowym lub z cukrzycą, z powikłaniami i utrzymującym się poziomem LDL-C >160 mg/dl (4,2 mmol/l) pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego. 	IIb/C
	Leczenie statynami można rozważyć jako postępowanie pierwszego rzutu u chorych z grupy dużego ryzyka z hipertriglicerydemią w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.	IIb/B
	Można rozważyć dodanie fenofibratu do terapii statyną u pacjentów z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka z utrzymującym się stężeniem TG >200 mg/dl (2,3 mmol/l) pomimo terapii statynami.	IIb/C
* W Polsce niestosowane; ** ewolokumab i alirokumab		
Poziomy wiarygodności danych		
A	Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz	
B	Dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji	
C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych i rejestrów	
Klasy rekomendacji obowiązujące w wytycznych		
I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna.	Jest zalecane/ Jest wskazane
II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/ skuteczności danej metody leczenia/procedury.	
IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność /skuteczność metody leczenia/procedury.	Należy rozważyć

Organizacja, rok	Kluczowe wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego		
	IIb	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/procedury.	Można rozważyć
	III	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa.	Nie zaleca się
PTK 2016 (Polska) ⁶²	<ul style="list-style-type: none"> • Dokument przedstawia stanowisko grupy ekspertów PTK dotyczące stosowania inhibitorów PCSK9 w ciężkiej hipercholesterolemii. • Wskazania do rozpoczęcia leczenia inhibitorami PCSK9: <ul style="list-style-type: none"> ○ hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów, u których mimo intensywnej terapii hipolipemizującej atorwastatyną 40–80 mg/dzień lub rosuwastatyną 20–40 mg/dzień stężenie LDL-C jest równe lub większe niż 160 mg/dl (4,1 mmol/l); ○ nietolerancja statyn z powodu objawów mięśniowych u osób z hipercholesterolemią, jeśli stężenie LDL-C jest równe lub większe niż 160 mg/dl (4,1 mmol/l); ○ rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycy (przebyty zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa przezskórna lub kardiochirurgiczna, przebyty udar mózgu, choroby tętnic obwodowych, rewaskularyzacja obwodowa) u pacjentów, u których mimo intensywnej terapii statynami <u>stężenie LDL-C jest równe lub większe niż 160 mg/dl (4,1 mmol/l)</u>. 		
IAS 2016 (międzynarodowe) ⁶³	<ul style="list-style-type: none"> • Dokument przedstawia stanowisko grupy ekspertów IAS dotyczące definicji ciężkiej hipercholesterolemii rodzinnej oraz jej wpływ na postępowanie kliniczne. • Ekspertcy proponują 3 wartości graniczne stężenia LDL-C definiujące ciężką hipercholesterolemię rodzinną: LDL-C ≥ 10 mmol/l (400 mg/dl) lub LDL-C $\geq 8,0$ mmol/l (310 mg/dl) w połączeniu z jednym czynnikiem wysokiego ryzyka lub ≥ 5 mmol/l (190 mg/dl) w połączeniu z dwoma czynnikami wysokiego ryzyka. • W pierwszej linii leczenia eksperci zaproponowali stosowanie statyn w maksymalnej tolerowanej dawce (atorwastatyna lub rosuwastatyna). • Docelowy poziom LDL-C określono jako < 100 mg/dl lub < 70 mg/dl w przypadku wystąpienia w przeszłości miażdżycowego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub zaawansowanej subklinicznej miażdżycy. • W przypadku braku osiągnięcia docelowego poziomu LDL-C lub braku 50% redukcji LDL-C można rozważyć stosowanie inhibitorów PCSK9 (biorąc pod uwagę dostępność, profil bezpieczeństwa i koszty, zamiennie można rozważyć żywice wiążące kwasy żółciowe lub niacynę). • Jeśli docelowy poziom LDL-C został osiągnięty lub osiągnięto 50% redukcję wyjściowego poziomu LDL-C, należy kontynuować terapię. 		
ESC/EAS 2016 (Europa) ⁴⁵			

Organizacja, rok	Kluczowe wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="410 277 1217 389">Rekomendacje</th> <th data-bbox="1217 277 1388 389">Klasa/ poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="410 389 1217 472">Zaleca się stężenie LDL-C jako główny cel terapeutyczny w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego.</td> <td data-bbox="1217 389 1388 472">I/A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 472 1217 555">Zaleca się, aby pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną leczyć dużą dawką statyny, często w połączeniu z ezetymibem.</td> <td data-bbox="1217 472 1388 555">I/C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 555 1217 701">Podczas leczenia należy rozważyć docelowe stężenie LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) bądź < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) w przypadku występowania CVD. Jeżeli nie można osiągnąć tych celów, należy rozważyć maksymalne zmniejszenie stężenia LDL-C za pomocą odpowiednich kombinacji leków.</td> <td data-bbox="1217 555 1388 701">IIa/C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 701 1217 913">Leczenie przeciwciałami przeciwko PCSK9 należy rozważyć u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i chorobami sercowo-naczyniowymi lub innymi czynnikami, które narażają ich na bardzo duże ryzyko CAD, takimi jak inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, obciążające wywiady rodzinne, duże stężenie Lp(a) lub nie tolerancja statyn</td> <td data-bbox="1217 701 1388 913">IIa/C</td> </tr> </tbody> </table>	Rekomendacje	Klasa/ poziom rekomendacji	Zaleca się stężenie LDL-C jako główny cel terapeutyczny w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego.	I/A	Zaleca się, aby pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną leczyć dużą dawką statyny, często w połączeniu z ezetymibem.	I/C	Podczas leczenia należy rozważyć docelowe stężenie LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) bądź < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) w przypadku występowania CVD. Jeżeli nie można osiągnąć tych celów, należy rozważyć maksymalne zmniejszenie stężenia LDL-C za pomocą odpowiednich kombinacji leków.	IIa/C	Leczenie przeciwciałami przeciwko PCSK9 należy rozważyć u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i chorobami sercowo-naczyniowymi lub innymi czynnikami, które narażają ich na bardzo duże ryzyko CAD, takimi jak inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, obciążające wywiady rodzinne, duże stężenie Lp(a) lub nie tolerancja statyn	IIa/C	
Rekomendacje	Klasa/ poziom rekomendacji											
Zaleca się stężenie LDL-C jako główny cel terapeutyczny w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego.	I/A											
Zaleca się, aby pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną leczyć dużą dawką statyny, często w połączeniu z ezetymibem.	I/C											
Podczas leczenia należy rozważyć docelowe stężenie LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) bądź < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) w przypadku występowania CVD. Jeżeli nie można osiągnąć tych celów, należy rozważyć maksymalne zmniejszenie stężenia LDL-C za pomocą odpowiednich kombinacji leków.	IIa/C											
Leczenie przeciwciałami przeciwko PCSK9 należy rozważyć u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i chorobami sercowo-naczyniowymi lub innymi czynnikami, które narażają ich na bardzo duże ryzyko CAD, takimi jak inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, obciążające wywiady rodzinne, duże stężenie Lp(a) lub nie tolerancja statyn	IIa/C											
NICE 2017 ⁶⁴ (Wielka Brytania)	<p>Poziomy wiarygodności danych i klasy rekomendacji obowiązujące w wytycznych ESC/EAS 2016 zestawiono w Tab. 7 w rozdz. 2.10.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną należy rozpocząć intensywną terapię poprzez modyfikację stylu życia, dietę oraz leczenie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ statynami w maksymalnej tolerowanej dawce celem uzyskania $\geq 50\%$ redukcji wyjściowego stężenia LDL-C; ○ w przypadku braku oczekiwanych efektów należy rozpocząć leczenie skojarzone statynami w wysokich dawkach i ezetymibem; ○ u pacjentów z nietolerancją statyn można rozważyć zastosowanie monoterapii: ezetymibem, żywicami wiążącymi kwasy żółciowy lub fibratami. • Ewolokumab jest rekomendowany w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, jeśli stężenie LDL-C utrzymuje się na poziomie $>5,0$ mmol/l (>190 mg/dl) lub $>3,5$ mmol/l (>135 mg/dl) w przypadku występowania choroby sercowo-naczyniowej pomimo zastosowania maksymalnej tolerowanej terapii obniżającej stężenie lipidów. 											
AAACE 2017 (Stany Zjednoczone) ⁶⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia statynami stanowi leczenie pierwszego rzutu w obniżaniu LDL-C do poziomu docelowego zdefiniowanego w wytycznych w zależności od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego. • Statyny mogą być stosowane w skojarzeniu z inhibitorami wchłaniania cholesterolu, żywicami jonowymiennymi czy inhibitorami PCSK-9, jeśli docelowe stężenie lipidów nie zostanie osiągnięte statynami stosowanymi w monoterapii. • Ezetymib może być stosowany w monoterapii w celu obniżenia stężenia LDL-C i apoB, szczególnie u pacjentów nietolerujących statyn i w skojarzeniu ze statynami w celu dalszego obniżenia stężenia LDL-C i ryzyka sercowo- 											

Organizacja, rok	Kluczowe wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego
	<p>naczyniowego.</p> <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="414 324 1324 425">• Leczenie inhibitorami PCSK9 w skojarzeniu ze statynami powinno się rozważyć w celu obniżenia stężenia LDL-C u chorych z rodzinną hipercholesterolemią.

2.12 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne – ewolokumab

Przeszukiwano strony internetowe wybranych zagranicznych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej.

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 05.10.2018 r.):

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

Tab. 9 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dla ewolokumabu

Organizacja	Wskażanie	Treść i uzasadnienie
NICE (TA394) ⁶⁶	Hipercholesterolemia pierwotna lub dyslipidemia mieszana	<p>Rekomendacja pozytywna (2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ograniczenie do dawki ewolokumabu 140 mg co 2 tyg. ● W leczeniu HeFH, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się na poziomie: <ul style="list-style-type: none"> ○ >5,0 mmol/l (190 mg/dl) lub >3,5 mmol/l (135 mg/dl) w przypadku występowania choroby sercowo-naczyniowej pomimo zastosowania maksymalnej tolerowanej terapii obniżającej stężenie lipidów u pacjentów z HeFH; ● W leczeniu pierwotnej nierodzinnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się na poziomie: <ul style="list-style-type: none"> ○ >4,0 mmol/l (155 mg/dl) w przypadku wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego lub >3,5 mmol/l (135 mg/dl) w przypadku bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. ● Redukcja ceny preparatu w ramach <i>patient access scheme</i> (PAS).
SMC ⁶⁷	Terapia dodana do diety i maksymalnych tolerowanych dawek statyn (± inne leki hipolipemizujące) u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub dyslipidemią mieszaną	<p>Rekomendacja pozytywna (2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Do stosowania przez specjalistów w dawce 140 mg co 2 tyg. tylko u pacjentów z wysokim ryzykiem CVD: <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, ○ wysokie ryzyko z powodu wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych i LDL-C $\geq 4,0$ mmol/l (≥ 155 mg/dl), ○ pacjenci z nawracającą chorobą sercowo-naczyniową lub postacią wielonaczyniową i $\geq 3,5$ mmol/l. ● Rekomendacja SMC bierze pod uwagę <i>Patient Access Scheme</i> (PAS), który poprawia efektywność kosztową leku.

Organizacja	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG ^{68,69}	Terapia dodana do diety i maksymalnych tolerowalnych dawek statyn (± inne leki hipolipemizujące) u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub dyslipidemią mieszaną	Brak oceny w HeFH (2015, 2016) <ul style="list-style-type: none">• Produkt spełnia kryteria wykluczenia z oceny AWMSG z powodu oceny NICE – dotyczy pierwotnej hipercholesterolemii (HeFH lub nierodzinna) lub mieszanej dyslipidemii.• Zalecany przez NHS Wales w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią w połączeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów (przy uwzględnieniu zatwierdzonego PAS lub cenie równoważnej lub niższej od ceny z PAS).
NCPE ⁷⁰	Hipercholesterolemia pierwotna (heterozygotyczna rodzinną i nierodzinna) lub dyslipidemia mieszaną	Rekomendacja negatywna (2016) <ul style="list-style-type: none">• Ewolokumab nie jest efektywny kosztowo we wnioskowanych w wskazaniach.

Organizacja	Wskazanie	Treści uzasadnienie
HAS ⁷¹	<p>Hipercholesterolemia pierwotna (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) lub dyslipidemia mieszana i heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12.2015 (pierwotna rek.negatywna): Nie wykazano wystarczającej do dodatkowej korzyści stosowania ewolokumabu – dotyczy hipercholesterolemii pierwotnej (heterozygotycznej rodzinnej i nierodzinnej) lub dyslipidemii mieszanej (w przypadku heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej wykazano niewielkie korzyści). Agencja ponownie oceni skuteczność i bezpieczeństwo ewolokumabu po opublikowaniu wyników badania FOURIER. • 09.2018 (rekomendacja pozytywna): EVO w skojarzeniu z optymalną terapią obniżającą stężenie lipidów może być stosowany w prewencji zdarzeń sercowonaczyniowych tylko u chorych z: 1) pierwotną hipercholesterolemią lub mieszaną dyslipidemią w prewencji wtórnej z niekontrolowanym LDL-c (LDL-c ≥ 0.7 g / L) pomimo leczenia maksymalnego (w tym min 1 statyna w dawce maksymalnej); w obecności braku porównania z ezetimibem EVO stanowi lek kolejnego rzutu; 2) u dorosłych chorych z HeFH niewystarczająco kontrolowaną chorobą przy stosowaniu optymalnego leczenia obniżającego stężenie lipidów i wymagających stosowania LDL-aferezy. Brak możliwości oszacowania miejsca EVO w populacji starszych chorych – zbyt mały odsetek chorych powyżej 75 r.ż. w badaniach klinicznych. Do leczenia EVO nie kwalifikują się chorzy nietolerujący statyn lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania, chorzy bez bardzo wysokiego ryzyka sercowonaczyniowego oraz chorzy nieotrzymujący optymalnej terapii (w tym min 1 statyna w dawce maksymalnej). • 10.2018: Poza opinią pozytywną w odniesieniu do dwóch wskazań wymienionych powyżej również dorośli i młodzień od 12 r.ż. z dziedziczną heterozygotyczną hipercholesterolemią w skojarzeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów. Preparat w dawce 420 mg, roztwór do wstrzykiwań, nie przynosi żadnych korzyści w porównaniu do 140 mg.

Organizacja	Wskazanie	Treści uzasadnienie
Zorginstituut Nederland ⁷²	hipercholesterolemia i dyslipidemii mieszana/homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 12.2015: Rekomenduje się refundowanie ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej i homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Refundacja w pozostałych grupach proponowana jest tylko w przypadku obniżenia ceny ewolokumabu. ● 01.2018: zalecana ponowna ocena w związku z nowymi dowodami naukowymi. ● Podsumowanie dla EVO i alirokumabu z 2018: w związku z wysokimi kosztami leki te wskazane są dla: 1) dorosłych z nierodziną hipercholesterolemią: a) zdarzeniem sercowonaczyniowym, i nawracającym zdarzeniem sercowonaczyniowym; b) cukrzycą typu 2 i zdarzeniem sercowonaczyniowym; c) przebyłym zdarzeniem sercowonaczyniowym lub cukrzycą typu 2 i nietolerancją statyn; 2) pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, w tym heterozygotyczną i homozygotyczną - u dorosłych lub młodzieży > 12 r.ż. (alirokumab tylko w HeFH). Leki te mogą być stosowane w wymienionych wskazaniach jeżeli maksymalne dawki statyn i ezetymib nie pozwalają na uzyskanie wystarczającego obniżenia cholesterolu. Ponadto leki te można stosować tylko w połączeniu ze statyną i ezetymibem, pod warunkiem, że pacjent nie toleruje statyn.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Organizacja	Wskazanie	Treści uzasadnienie
IQWiG ⁷³	<p>2018: pierwotna hipercholesterolemia (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) lub mieszana dyslipidemia</p> <p>2015: Hipercholesterolemia lub dyslipidemia mieszana oraz homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna</p>	<p>Rekomendacja negatywna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2018 (ponowna ocena w związku z nowymi dowodami naukowymi): Ograniczenia dodanego badania FOURIER – brak gwarancji, że chorzy otrzymali wcześniej leczenie maksymalnymi dawkami statyn oraz niewłaściwy komparator; brak dowodów naukowych. Zbyt krótki okres obserwacji w badaniu APHERESE. • 2015: Nie wykazano dodatkowej korzyści stosowania ewelokumabu w populacjach pacjentów, u których nie osiąga się celu terapeutycznego pomimo: stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn oraz w przypadku pacjentów, u których statyny nie są właściwą opcją terapeutyczną, a także w grupie chorych, którzy wyczerpali już wszystkie dostępne opcje farmakologiczne. Populacja wnioskowana nie pokrywała się z populacją badaną. Zbyt krótki okres obserwacji w badaniach
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Organizacja	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH ^{74,75}	<p>2017: Terapia dodana do diety i maksymalnych tolerowalnych dawek statyn u dorosłych pacjentów z HeFH lub kliniczną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego wymagających dalszego obniżania stężenia LDL-C</p> <p>2015: Terapia dodana do diety i maksymalnych tolerowalnych dawek statyn u dorosłych pacjentów z HeFH wymagających dalszego obniżania stężenia LDL-C</p>	<p>Rekomendacja pozytywna (2017)</p> <p>Kryteria refundacji (spełnienie kryteriów włączenia do badania FOURIER):</p> <ul style="list-style-type: none"> wykryta choroba sercowo-naczyniowa i wysokie ryzyko przyszłych zdarzeń, LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) lub nie-HDL-C $\geq 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) i przyjmowanie maksymalnych tolerowalnych dawek statyn. <p>Warunki refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Redukcja ceny o $\geq 90\%$. <p>Rekomendacja pozytywna (2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> Kryteria kliniczne: potwierdzona diagnoza HeFH brak osiągnięcia założonego celu terapii zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi (tj. 2,0 mmol/l [77 mg/dl]) przyjmowanie optymalnego tolerowanego leczenia standardowego (zwykle statyny w połączeniu z ezetymibem lub bez niego) <p>Warunki refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Koszt schematu dawkowania 420 mg co mies. nie powinien przekraczać kosztu schematu dawkowania 140 mg co 2 tyg.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
KUNNSKAPSENTERET	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

2.13 Niezaspokojone potrzeby pacjentów

W Polsce główną przyczyną zgonów są choroby sercowo-naczyniowe, stanowiące ok. 45-50% wszystkich zgonów. Rocznie z tego powodu umiera ok. 180 000 chorych.^{76,77}

Podwyższone stężenie cholesterolu LDL jest uznawane za główny modyfikowalny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Statyny to grupa leków hipolipemizujących o najszerzej i najpełniej udokumentowanym efekcie przedłużania życia w prewencji wtórnej, zmniejszania śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz redukcji liczby zawałów serca, udarów mózgu i potrzeby rewaskularyzacji wieńcowej.⁹

Choroby układu sercowo-naczyniowego związane są z dużym obciążeniem społecznym i finansowym. Według analityków firmy konsultingowej KPMG (dane opublikowane przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny) koszty

diagnostyki i terapii chorób sercowo-naczyniowych w 2011 r. wyniosły 15,3 mld PLN, w tym hospitalizacje 7,5 mld PLN, opieka ambulatoryjna 3,7 mld PLN, oraz leki w aptekach otwartych 4,1 mld PLN. Koszty pośrednie z powodu chorób sercowo-naczyniowych oszacowano rocznie na 26,6 mld PLN (głównie na wcześniejsze emerytury i renty).⁷⁸ Według oszacowania przeprowadzonego w 2007 r. liczba lat życia skorygowanych jakości, które zostaną utracone z powodu chorób sercowo-naczyniowych zwiększy się na całym świecie z 85 mln w 1990 r. do ok. 150 mln w 2020 r., pozostając główną somatyczną przyczyną utraty produktywności.^{4,5,79}

Statyny są stosowane w pierwszej linii leczenia hipercholesterolemii. Metaanalizy badań RCT dotyczące stosowania statyn udowodniły silną zależność między obniżeniem stężenia LDL-C a redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego, łącznie ze śmiertelnością z dowolnych przyczyn, śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałami serca nie zakończonymi zgonem i udarem mózgu.^{50,80,81,82} Zależność ta była podobna u kobiet i u mężczyzn.⁸³ Skuteczność statyn udowodniono także w specyficznych populacjach pacjentów z wysokim ryzykiem, włączając w to pacjentów z cukrzycą⁸⁴ i objętych prewencją wtórną.^{85,86,87}

Pomimo wielu danych naukowych dotyczących stosowania statyn oraz ich szerokiej dostępności, statyny posiadają wiele wad, w tym ograniczoną skuteczność terapeutyczną i ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych. Stosowanie monoterapii statynami jest często niewystarczające do zmniejszenia ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca, nadciśnienie lub umiarkowana do ciężkiej przewlekła choroba nerek.^{88,89,90} Maksymalna dawka najsilniejszych statyn umożliwia redukcję LDL-C o średnio 58%,⁹¹ co może nie być wystarczające do osiągnięcia odpowiedniej kontroli poziomu LDL-C u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Dodatkowo, największa redukcja stężenia LDL-C występuje przy zastosowaniu początkowo wybranej dawki.^{52,92} Podwojenie dawki statyny skutkuje obniżeniem stężenia LDL-C średnio jedynie o 6%^{51,93,94} i zwiększeniem ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem statyn. W związku z tym, u chorych z historią zawału serca lub udaru mózgu ze stężeniem LDL-C utrzymującym się na poziomie $\geq 2,6$ mmol/l (>100 mg/dl) przyjmujących statyny w dawkach o umiarkowanej lub wysokiej intensywności, nawet po dwukrotnym zwiększeniu dawki statyn mało prawdopodobne jest uzyskanie zalecanego poziomu LDL-C $<1,8$ mmol/l (70 mg/dl). Zgodnie z wynikami metaanalizy potencjalny zysk z podniesienia dawki atorwastatyny z 40 do 80 mg dziennie będzie skutkował w najlepszym wypadku dodatkową redukcją współczynnika przewidywanych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 2%. Zwiększenie dawki będzie się też prawdopodobnie wiązało z większą liczbą występujących zdarzeń niepożądanych i mniejszym stopniem stosowania się do zaleceń lekarza.⁹⁵

Wyniki badań klinicznych wskazują, że statyny są na ogół dobrze tolerowane i wiążą się z występowaniem niewielkiej ilości zdarzeń niepożądanych. Jednakże w praktyce klinicznej u niektórych pacjentów obserwuje się objawy niepożądane, które prowadzą do

częściowej lub całkowitej nietolerancji statyn i zmniejszenia ich dawki lub zaprzestania leczenia statynami.⁹⁶ Najczęściej występują zdarzenia niepożądane związane z mięśniami (łącznie z rabdomiolizą i miopatią). Miopatia występowała u 11-29% pacjentów w badaniach obserwacyjnych.⁹⁷ Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych występuje u ok. 0,5-2,0% pacjentów i jest zależna od dawki statyny.^{4,5}

Redukcja stężenia LDL-C możliwa przy użyciu leków innych niż statyny (m.in. ezetymib, stenole i sterole) nie jest duża (od 7 do 22%)^{98,99,100} i może być niewystarczająca do osiągnięcia celu terapeutycznego, nawet jeśli ezetymib jest stosowany w połączeniu ze statyną. Leki te często stosowane są w połączeniu ze statynami w celu osiągnięcia zalecanego poziomu LDL-C i związanego z tym zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego.¹⁰¹

W badaniu IMPROVE-IT wykazano, że stosowanie ezetymibu w połączeniu ze statyną związane jest z inkrementalnym zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu ze stosowaniem statyny w monoterapii.⁵⁷ Niewielki inkrementalny spadek LDL-C obserwowany u pacjentów stosujących połączenie symwastatyny z ezetymibem w tym badaniu świadczy o tym, że terapia ta może nie być wystarczająca do zmniejszenia stężenia LDL-C u pacjentów po zdarzeniu sercowo-naczyniowym lub u chorych z hipercholesterolemią rodzinną, tj. u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, u wielu pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (w tym pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną) niemożliwe jest uzyskanie stężenia LDL-C poniżej poziomu docelowego przy stosowaniu maksymalnych dawek statyn i/lub innych obecnie zatwierdzonych środków obniżających poziom lipidów. Wyniki badania EUROASPIRE IV wykazały, że u 7 998 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, 40% pacjentów stosujących leki obniżające poziom lipidów miało poziom LDL-C $\geq 2,5$ mmol/l (~100 mg/dl), a u 81% pacjentów stężenie to wynosiło $\geq 1,8$ mmol/l (70 mg/dl).¹⁰² W tym samym badaniu wykazano, że wśród pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, jedynie 3,7% z tych, u których stwierdzono prawdopodobne FH i 54,7% pacjentów z jednoznacznie stwierdzoną FH otrzymywało statyny o wysokiej intensywności (dane nieopublikowane).

Wśród pacjentów z HeFH niedostatecznie kontrolowanych statynami i ezetymibem istnieje potrzeba zapewnienie skutecznej i bezpiecznej terapii. Ewolokumab jest przełomowym lekiem, który umożliwia intensywne i możliwe do przewidzenia obniżenie stężenia LDL-C, co wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego i obniżeniem kosztów związanych z leczeniem pacjentów wysokiego ryzyka, u których niemożliwe jest obniżenie LDL-C do założonego poziomu przy zastosowaniu statyn o maksymalnej intensywności w połączeniu z ezetymibem.

Bez dostępu do nowych, skutecznych terapii, takich jak ewolokumab, pacjenci największej potrzeby pozostaną w grupie wysokiego ryzyka i będą doświadczać

związanych z tym zdarzeń sercowo-naczyniowych, często prowadzących do zgonów, co stanowi duże obciążenie dla społeczeństwa i systemu ochrony zdrowotnej.

3 Oceniana interwencja (I) – ewolokumab

Analizowaną interwencją jest ewolokumab (Repatha®, Amgen) stosowany w leczeniu chorych z hipercholesterolemią.

3.1 Dane produktu

Dane dotyczące ewolokumabu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) ewolokumabu (Repatha®).¹⁰³

Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących ewolokumabu.

Nazwa międzynarodowa	ewolokumab (<i>evolocumab</i>)
Nazwa handlowa	Repatha®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Inne środki modyfikujące stężenie lipidów C10AX13
Postać	roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)
Skład ilościowy i jakościowy/	wstrzykiwacz półautomatyczny - 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu
Data dopuszczenia do obrotu	17 lipca 2015
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej/	EU/1/15/1016/002 - 1 wstrzykiwacz EU/1/15/1016/003 - 2 wstrzykiwacze*
Podmiot odpowiedzialny	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 ZK Breda Holandia

* Dotyczy opakowań wnioskowanych. Pozostałe opakowania zgodnie z ChPL:

- roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu): EU/1/15/1016/001, 1 ampułko-wstrzykawka;
- roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu): EU/1/15/1016/004 - 3 wstrzykiwacze i EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) wstrzykiwacze półautomatycznych;
- roztwór do wstrzykiwań we wkładzie z automatycznym minidozownikiem (420 mg ewolokumabu w 3,5 ml roztworu): EU/1/15/1016/006 - 1 jeden wkład + 1 minidozownik;
- roztwór do wstrzykiwań we wkładzie z automatycznym minidozownikiem (420 mg ewolokumabu w 3,5 ml roztworu): EU/1/15/1016/007 - 3 (3x1) wkłady + 3 (3 x 1) automatyczne minidozowniki (wielopak).

3.2 Mechanizm działania

Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.

W badaniach klinicznych ewolokumab powodował zmniejszenie aktywności niezwiązanej PCSK9, zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku stężenia cholesterolu całkowitego i stężenia cholesterolu HDL-C (TC/HDL-C), stosunku ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężeń cholesterolu HDL i ApoA1 u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Po jednorazowym podaniu ewolokumabu w dawce 140 mg lub 420 mg w wstrzyknięciu podskórnym obserwowano maksymalne zahamowanie aktywności krążącej niezwiązanej PCSK9 w okresie 4 godzin, a następnie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL osiągające średnią najniższą wartość odpowiednio przed upływem 14 i 21 dni. Zmiany aktywności niezwiązanej PCSK9 i stężeń lipoprotein w surowicy krwi cofały się po zaprzestaniu podawania ewolokumabu. W okresie eliminacji ewolokumabu z organizmu nie obserwowano zwiększenia aktywności niezwiązanej PCSK9 ani stężenia cholesterolu LDL powyżej wartości początkowych, co wskazuje na to, że podczas leczenia nie działa mechanizm wyrównawczy powodujący zwiększenie wytwarzania PCSK9 i cholesterolu LDL.

Schematy dawkowania polegające na podawaniu leku we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 140 mg raz na 2 tygodnie i 420 mg raz w miesiącu okazały się równoważne pod względem zmniejszania średniej wartości stężenia cholesterolu LDL (średnia z tygodnia 10. i 12.), powodując jej zmniejszenie o 57-72% w stosunku do stężenia początkowego w porównaniu z placebo. Leczenie produktem Repatha wiązało się ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL w podobnym stopniu, zarówno w przypadku stosowania w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi.

3.3 Zarejestrowane wskazania

Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana

Ewolokumab jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii

Ewolokumab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.

Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego

Ewolokumab jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:

- w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii obniżających poziom lipidów lub,
- samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

3.4 Dawkowanie i sposób podania

Przed rozpoczęciem stosowania ewolokumabu należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszanej dyslipidemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy).

Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana u dorosłych

Zalecana dawka ewolokumabu to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.

Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat

Zalecana dawka początkowa ewolokumabu to 420 mg raz w miesiącu. Po 12 miesiącach leczenia, częstość dawkowania może być stopniowo zwiększana do 420 mg raz na 2 tygodnie, jeśli nie została uzyskana odpowiedź istotna klinicznie. U pacjentów, u których wykonywana jest afereza, można rozpocząć leczenie dawką 420 mg podawaną raz na dwa tygodnie w taki sposób, aby schemat dawkowania dopasować do harmonogramu zabiegów aferezy.

Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego u dorosłych

Zalecana dawka ewolokumabu to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, patrz punkt 4.4 - pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, patrz punkt 4.4 - pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ewolokumabu u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii. Nie ma dostępnych danych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ewolokumabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Ewolokumab przeznaczony jest do podawania we wstrzyknięciach podskórnych w powłoki jamy brzusznej, w udo lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać sekwencyjnie. Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Ewolokumabu nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Dawkę 140 mg należy podać za pomocą jednej ampułko-strzykawki. Dawkę 420 mg należy podawać wstrzykując produkt kolejno z trzech ampułko-strzykawek w ciągu 30 minut.

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Dawkę 140 mg należy podać za pomocą pojedynczego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. Dawkę 420 mg należy podawać wstrzykując produkt kolejno z trzech wstrzykiwaczy w ciągu 30 minut.

Repatha 420 mg, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Dawkę 420 mg należy podawać wstrzykując lek z jednego wkładu za pomocą automatycznego mini-dozownika.

Ewolokumab jest przeznaczony do samodzielnego wstrzykiwania przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu. Ewolokumab może być również podawany przez osobę odpowiednio przeszkoloną w zakresie techniki wstrzykiwania produktu.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego wykorzystania.

3.5 Przedawkowanie

W badaniach na zwierzętach nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, gdy narażenie było maksymalnie 300-krotnie większe w porównaniu z narażeniem pacjentów otrzymujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu.

Nie ma swoistego leczenia po przedawkowaniu ewolokumabu. W przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i w razie potrzeby wdrożyć postępowanie podtrzymujące.

3.6 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie głównych badań podczas stosowania zalecanych dawek były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%). Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Podsumowanie działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią oraz homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii wymieniono w tabeli 1 poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tab. 11 Działania niepożądane ewolokumabu

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
	Infekcje górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Wysypka	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Bóle stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	Często

* do najczęściej występujących działań niepożądanych należały: zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia.

4 Interwencje alternatywne – komparatory (C)

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej — z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej — z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.¹⁰⁴

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”¹

4.1 Aktualny status finansowania

W poniższej tabeli zestawiono substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu dyslipidemii, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia.¹⁰⁵ Dostępne są one w ramach sprzedaży aptecznej. Ceny ezetymibu, fibratów i statyn umieszczono w Aneksie (rozdz.10).

Ponadto finansowane są zabiegi LDL-aferezy wykonywane w ramach leczenia szpitalnego (katalog świadczeń odrębnych, świadczenie „Hospitalizacja związana z LDL-aferezą” oraz katalog produktów do sumowania, świadczenie „LDL-afereza”) – w 2017 r. wykonanych zostało 362 zabiegów LDL-aferezy u 34 pacjentów.¹⁰⁶

Tab. 12. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu dyslipidemii (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r i charakterystyk produktów leczniczych ze strony URPL).^{105,107}

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
Statyny		
Atorwastatyna	hipercholesterolemia pierwotna (w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną) lub hiperlipidemia złożona (mieszana) u pacjentów dorosłych oraz młodzieży i dzieci w wieku powyżej 10 lat; zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym; 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 ze społu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%*

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
Lowastatyna	pierwotna hipercholesterolemia; miażdżycy tętnic wieńcowych; ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%*
Rozuwastatyna	pierwotna hipercholesterolemia lub mieszana dyslipidemia; zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym	30%*
Symwastatyna	pierwotna hipercholesterolemia lub mieszana dyslipidemia; zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego; ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%*
Fibraty		
Ciprofibrat	ciężka hipertriglicydemia; mieszana hiperlipidemia przy nietolerancji statyn lub przeciwskazaniu do ich stosowania	30%*
Fenofibrat	ciężka hipertriglicydemia; mieszana hiperlipidemia przy nietolerancji statyn lub przeciwskazaniu do ich stosowania	30%*
Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z pokarmu i z żółci w jelitach		
Ezetymib	hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej	30%*

Substancja czynna	Wskazanie	Odpłatność chorego
Ezetymib+atorwastatyna	hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej	30%*

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych;

* 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).

4.2 Stanowiska AOTMiT w hipercholesterolemii

Ewolokumab był przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2015 r., w szerszym zakresie wskazań:^{10B}

1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);
2. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);
3. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).

Lek uzyskał negatywną rekomendację, co było związane z brakiem w tamtym czasie dowodów dotyczących skuteczności ewolokumabu w zakresie twardych punktów końcowych. Ponadto ocena dotyczyła znacznie szerszej populacji niżeli niniejszy wniosek oraz odmienną w nioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej – refundacji aptecznej EVO, w której możliwość zaadresowania ryzyk związanych z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, a więc i obciążenia budżetu płatnika publicznego, są bardzo ograniczone – w przeciwieństwie do refundacji w ramach programu lekowego.

Analiza wyników badania FOURIER^{5B} z 2017 r. obejmująca twarde punkty końcowe (chorzy z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C \geq 70 mg/dl (1,8 mmol/l); N = 27 564; mediana okresu obserwacji: 2,2 lata) wykazała jednak, że stosowanie ewolokumabu związane było z mniejszą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym głównych złożonych punktów końcowych – pierwszorzędowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa oraz drugorzędowego punktu końcowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar), a także niektórych

pojedynczych zdarzeń niepożądanych (tj. udar, rewaskularyzacja wieńcowa) w porównaniu z placebo — patrz Analiza kliniczna.¹²⁰

Ponadto, zgodnie z Opinią z dnia 8 maja 2017 r. dotyczącą LDL-aferezy stosowanej w hipercholesterolemii rodzinnej, Rada Przejrzystości uznała, że na podstawie najnowszych badań inhibitory PCSK9 mogą zwiększać skuteczność LDL-aferezy, ograniczać częstość występowania zabiegów, a nawet prowadzić do odstąpienia od nich. Zgodnie z powyższą opinią zasadne jest stworzenie programu lekowego, w którym określono by kryteria kwalifikacji do tego typu leczenia.²

Dodatkowo inny lek z grupy inhibitorów PCSK9, alirokumab, uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem zmiany tytułu programu na „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej” i zapewnienia użyteczności kosztowej terapii,¹⁰⁹¹¹⁰ jednakże do czasu złożenia wniosku i zakończenia prac nad niniejszą analizą nie jest on jeszcze refundowany.¹⁰⁵

W poniższej tabeli zebrano stanowiska wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w odniesieniu do leków stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii.¹¹¹

Tab. 13. Stanowiska AO TMIŁ dla terapii stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii.¹¹¹

Nr stanowiska i data wydania	Leki w wskazanie	Stanowisko
Ewolokumab		
Stanowiska Rady Przejrzystości nr 166/2015 i 167/2015 z dnia 28 grudnia 2015 roku	<p>Ewolokumab we wskazaniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP) 	<p>Rada Przejrzystości uwaga za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha® (evolokumab) 140 mg we wnioskowanych wskazaniach.</p> <p>Rada uważa, że finansowanie ze środków publicznych leku, który nie posiada istotnych klinicznych dowodów korzystnego działania, jest przedwczesne.</p> <p>Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w analizach uwzględniono populację docelową, zawężoną w stosunku do wskazań restrykcyjnych ujętych w charakterystyce produktu leczniczego Repatha. Zawężenie populacji argumentowano stworzeniem możliwości dostępu do leczenia chorym z obiektywnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a eksperci podkreślali również, że przedstawione populacje chorych odniosą najwyższą korzyść z leczenia ewolokumabem.</p> <p>W żadnej z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie wskazuje się na inhibitory PCSK-9 (evolokumab, alirokumab) jako na opcję terapeutyczną leczenia hipercholesterolemii. Jednakże jest to związane z faktem, iż wnioskowana technologia została dopuszczona do obrotu w lipcu 2015 r., co oznacza, że w chwili tworzenia każdych z powyższych wytycznych nie stanowiła ona dostępnej alternatywy terapeutycznej (najnowsze wytyczne pochodzą z 2014 r.).</p> <p>Wyniki w większości wysokiej jakości badań naukowych wskazują, że terapia ewolokumabem w obu dawkach skutkuje istotnie większą redukcją stężenia LDL-C w porównaniu z komparatorami. We wszystkich badaniach, które włącznie zostały do analizy skuteczności wnioskowanej technologii, pierwszorzędowym punktem końcowym była redukcja stężenia LDL-C. Wnioskodawca podaje, iż obniżenie stężenia LDL z użyciem statyn i leków</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki wskazanie	Stanowisko
		<p>innych niż statyny ma udowodniony wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji, rewerskularyzacji wieńcowej lub udaru.</p> <p>We wszystkich wytycznych praktyki klinicznej wskazuje się, iż obniżanie poziomu LDL-C stanowi jeden z podstawowych celów leczenia oraz prewencji zarówno pierwotnej jak i wtórnej u pacjentów z hipercholesterolemią. Należy jednak podkreślić, iż związek pomiędzy redukcją LDL-C a ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych jest jednoznacznie potwierdzony tylko dla statyn. Specyfika choroby w większości przypadków narzuca długotrwałe stosowanie wnioskowanej technologii, w związku z czym, powyższe zalety przyjęcia LDL-C jako pierwszorzędowego punktu końcowego powodują, iż równocześnie ocena bezpieczeństwa odbywa się w ograniczonym i krótkim horyzoncie czasowym. Uniemożliwia to jednoznaczne określenie działań niepożądanych pojawiających się przy długotrwałej terapii. Jest to szczególnie istotne ze względu na brak jednoznacznych dowodów na brak ciężkich zdarzeń niepożądanych w długim okresie obserwacji. Aktualnie trwa badanie, które zaprojektowane zostało w celu oceny wpływu wnioskowanej technologii na śmiertelność (oraz powiązanych z nią punktów końcowych, np. czas do śmierci z powodów sercowo-naczyniowych), jednakże jego wyniki nie są jeszcze dostępne (badanie FOURIER, NCT01764633, pierwsze wyniki powinny być dostępne na przełomie 2017 i 2018 r.).</p>
<p>Rekomendacja nr 105/2015 z dnia 30 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Ewolokumab we wskazaniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); 2. hipercholesterolemia z utrzymującym się 	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją w analizowanych wskazaniach.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha w wnioskowanych wskazaniach. Pomimo wykazania w analizie klinicznej wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorami, analiza</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki wskazanie	Stanowisko
	<p>stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);</p> <p>3. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP)</p>	<p>ta charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami. Wskazać należy, że badania włączone do przeglądu obejmowały populację szerszą niż określona wnioskiem, zatem niepewne jest wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa w danych grupach pacjentów. Analiza nie zawierała także oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH), która stanowi subpopulację dla wskazania hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Ponadto do analizy klinicznej włączono badania, które nie spełniały kryteriów włączenia, co obniża wiarygodność oceny klinicznej (m.in. w badaniach DESCARTES, LAPLACE-2, LAPLACE(TIMI)-1, GAUSS-1, GAUSS-2 kryterium wykluczenia pacjentów było występowanie chorób serca lub zdarzeń sercowo-naczyniowych przy czym dwa wnioskowe wskazania obejmują grupy pacjentów z hipercholesterolemią po zdarzeniach sercowo-naczyniowych). Należy dodać, że przedstawiona ocena kliniczna nie zawierała badań, których celem była ocena klinicznych punktów końcowych dla wnioskowanych populacji. Warto także zwrócić uwagę, że nieznany jest dokładny profil bezpieczeństwa ewolokumabu w długim okresie, co wynika z długości okresów obserwacji we włączonych do przeglądu badaniach (dla większości było to 12 tyg.).</p>
Alirokumab		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku</p>	<p>Praluent® (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zmiany tytułu programu na „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej”, ograniczenia populacji do chorych leczonych LDL aferezami, sprzyzowania warunków jego zakończenia oraz obniżenia kosztów leku lub</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
		<p>zapropo now ania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Rada Przejrzystości nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Rada zgłasza następujące uwagi do zapisów programu lekowego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nieprawidłowy jest tytuł z proponowanego programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, gdyż alirokumab nie jest jedynym inhibitorem PCSK9. Wskazany kod rozliczania świadczenia nie istnieje w klasyfikacji ICD-10 obowiązującej obecnie w Polsce. 2. Głównym kryterium zakończenia udziału w programie jest (...) [informacje niedostępne]. 3. Wnioskowana dawka produktu leczniczego Praluent to 150 mg (program lekowy także odnosi się jedynie do tej dawki), jednak Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent zakłada rozpoczęcie podawania alirokumabu od dawki 75 mg oraz możliwość indywidualnego dostosowywania dawki, w zależności od profilu pacjenta. Pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego mają szczególnie wysoki poziom stężenia LDL-C i dla nich właściwa wydaje się dawka 150 mg. Pomimo małego prawdopodobieństwa redukcji dawki w tej grupie, takiej ewentualności nie można całkowicie wykluczyć. Alirokumab jest przeciwciałem unieczynnającym enzym, zwany PCSK9 (unieczynnia receptor LDL w wątrobie), czego skutkiem jest zwiększenie liczby receptorów dla LDL, które umożliwiają wychwytywanie krążących LDL, czego skutkiem jest zmniejszenie ich stężenia we krwi. <p>Program dotyczy stosowania alirokumabu u chorych (...) [informacje niedostępne], czyli u chorych z dużym lub bardzo dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. W dwóch badaniach klinicznych udowodniono efektywność leku w obniżaniu stężenia LDL-C, ale nie wiadomo jaki jest wpływ ALI na twarde punkty końcowe (powikłania sercowo-naczyniowe, śmiertelność itp). Brak jest też długotrwałych badań skuteczności i</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
Rekomendacja nr 9/2018 z dnia 17 stycznia 2018r.	Praluent® (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”	<p>bezpieczeństwa leku (wiadomo, że może on indukować powstawanie przeciwciał i wywołać zapalenie mięśni). Ostrożność nakazuje ograniczenie programu do populacji leczonej aferezami (kilkadziesiąt chorych), pod warunkiem obniżenia kosztów alirokumabu do poziomu efektywności kosztowej. Alirokumab jest zalecany (z ograniczeniami) przez 3 organizacje, w tym NICE i nie jest zalecany przez 3 inne organizacje. Z 30 krajów EU i EFTA, jest on refundowany tylko w Niemczech.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)” pod warunkiem zapewnienia użyteczności kosztowej terapii.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej.</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona w porównaniu z placebo wykazała znamienne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie redukcji stężenia cholesterolu (zarówno procentowego jak i wartości bezwzględnych). W zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami.</p> <p>Należy mieć jednak na uwadze, że włączone do analiz badania dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana. Ponadto badania włączone do analizy odbiegały charakterystyką pacjentów od wnioskowanego programu lekowego, jak również różniły się w tym zakresie między sobą.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w populacji stosującej leczenie farmakologiczne terapia dodana alirokumabem jest droższa i skuteczniejsza. Natomiast w populacji leczonych LDL-aferezą terapia jest dominująca.</p> <p>Za znaczenia wymaga jednak fakt, że model ekonomiczny charakteryzuje się</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
		<p>wieloma ograniczeniami szczegółów o opisanych w dalszej części rekomendacji. Zastrzeżenia budzi przede wszystkim przyjęcie stałego efektu terapii w populacji pacjentów leczonych LDL-aferezą, jak również wykonywanie zabiegów LDL-aferezy co 2 tygodnie, co może nie odpowiadać rzeczywistym warunkom klinicznym. Ponadto struktura modelu nie uwzględnia wszystkich potencjalnie istotnych stanów, jak np. przemijający atak nie dokrwieny lub stabilna dławica piersiowa oraz ma ograniczone możliwości uwzględnienia następujących po sobie zdarzeń sercowo-naczyniowych, których ilość i tempo zachodzenia w czasie zmieniają prawdopodobieństwo zaistnienia kolejnych zdarzeń.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Należy mieć jednak na uwadze niepewności związane z liczebnością populacji docelowej, gdyż analizy opierają się głównie na danych zagranicznych i opiniach ekspertów.</p> <p>W opinii Prezesa zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do wysokości progu opłacalności, tak aby technologia była użyteczna kosztowo niezależnie od stosowanej terapii podstawowej.</p>
Żywyce anionowymienne		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2018 z dnia 22 stycznia 2018 roku</p>	<p>Wydawanie zgód na refundację leków: Vasosan S, Vasosan P, Quantalan, Queastran, Queastran Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (colestyraminum) w różnych wskazaniach.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację leków Vasosan S (granulat 0,74 g/g, puszcza 400 g), Vasosan P, Quantalan, Queastran, Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (colestyraminum) we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • biegunka przewlekła w tym: biegunka chłogenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu żółciowego zapalenia żołądka, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita

Nr stanowiska i data wydania	Leki wskazanie	Stanowisko
		<p>grube go;</p> <ul style="list-style-type: none">• choroba Hirschsprunga;• choroba Leśniowskiego-Crohna;• ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;• dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn;• pierwotna żółciowa marskość wątroby;• pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych;• postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową;• świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego,• wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV. <p>Jednocześnie Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację ww. leków we wskazaniu: dyslipidemia w tym: hiperlipidemia mieszana, a także leków Vasosan S (granulat 0,74g/g, 50 saszetek) oraz Lipocol (tabletki do żucia 2 g).</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa, że zasadne jest sprowadzanie cholestyraminy z zagranicy, w ramach importu docelowego, w poniższych wskazaniach, niezależnie od choroby podstawowej:</p> <ul style="list-style-type: none">• przewlekła biegunka cholegenna,• świąd skóry w cholestazie wewnątrzwątrobowej,• hipercholesterolemia u osób, które nie mogą przyjmować statyn. <p>Problem zdrowotny</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
		<p>(...)</p> <p>Dyslipidemia jest to stan, w którym stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu przekraczają wartości uznane za pożądane. Podwyższenie LDL-C lezone jest statynami, czasem w skojarzeniu z ezetymibem, który hamuje wchłanianie cholesterolu w jelicie. W przypadku nietolerancji statyn, można stosować cholestyraminę, która jest żywicą jonowymienną, hamującą wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych w jelicie, które wydalane są ze stolcem. Zwiększa ona przemianę cholesterolu do kwasów żółciowych, przez co obniża stężenie cholesterolu LDL we krwi.</p> <p>(...)</p> <p>Cholestyramina wiąże w jelicie kwasy żółciowe, które są odpowiedzialne za:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe biegunki spowodowane zmniejszonym ich wchłanianiem w końcowym odcinku jelita cienkiego, • świąd skóry w cholestazie wewnątrztrętrowej, • obniżenie stężenia cholesterolu we krwi (do wytworzenia kwasów żółciowych zużywany jest cholesterol). <p>Dowody naukowe</p> <p>(...)</p> <p>Dyslipidemia</p> <p>Badanie Sando (2015) wykazało, że stosowanie u chorych z hipercholesterolemią LDL 24g cholestyraminy dziennie przez średnio 7,4 lata obniżyło stężenie całkowitego cholesterolu i LDL-C o 8% i 11% oraz ryzyko śmierci z powodu choroby wieńcowej i zawału serca o 19% (p<0,001). Odnalezione rekomendacje (ESC/EAS i CCS) zalecają leczenie cholestyraminą w przypadku hipercholesterolemii odpornej na typowe leki. Jest to jedyne wskazanie do stosowania cholestyraminy, gdyż hiperlipidemia mieszana i hipertriglicerydemia charakteryzują się zwiększonym stężeniem</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki wskazanie	Stanowisko
		<p>triglicerydów. W obu tych typach dyslipidemii nie ma uzasadnienia do stosowania cholestyraminy, która zwiększa stężenie triglicerydów.</p> <p>(...)</p> <p>Wniosek</p> <p>Z zestawienia wynika, że nie we wszystkich wskazaniach rekomenduje się cholestyraminę, ale wiadomo, że jest ona stosowana w Polsce głównie w leczeniu biegunek cholegennych i świądu skóry wywołanego cholestatą wewnątrzwątrobową.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Cholestyramina jest lekiem dość bezpiecznym, ale może zwiększać stężenie triglicerydów we krwi, powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wzdęcia, zaparcia i biegunki), zaburzenia wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i zaburzenia wchłaniania niektórych leków (hydrochlorotiazyd, digoksyna, warfaryna).</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Z otrzymanych z MZ danych za lata 2016-2017 wynika, że łączna kwota zgód na refundację sprawdzonych produktów leczniczych zawierających cholestyraminę w ocenianych wskazaniach, wyniosła 202 700 zł u 122 pacjentów łącznie. W analizie wpływu na budżet przedstawiono koszt 30-dniowego leczenia jednego pacjenta poszczególnymi preparatami cholestyraminy z perspektywy płatnika publicznego. Najtańszą terapią cholestyraminą byłoby leczenie lekiem Colestyramin-Ratiopharm (koszt terapii dla 1 pacjenta 216 zł/miesiąc), natomiast najdroższymi Vasosan S 50 x 5,4 g, saszetki (446 zł/miesiąc) i Lipocol (756 zł/miesiąc). Vasosan P kosztuje 276 zł/miesiąc, ale charakteryzuje się dużą zawartością pektyny, która zwiększa objętość stolca i zapobiega zaparciom, które są jednym z najczęstszych powikłań leczenia cholestyraminą.</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
<p>Rekomendacja nr 13/2018 z dnia 30 stycznia 2018 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminum: Vasosan S, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszka 400 g); Vasosan P, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszka 400 g); Quantalan, proszek, saszetki 4 g; Questran, proszek, saszetki 4 g; Questran light, proszek, saszetki 4 g; Colestyramin-Ratiopharm, proszek, saszetki 4 g; Lipocol, tabletki do żucia 2 g, we wskazaniach: biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją</p>	<p>Główne przesłanki decyzji</p> <p>Cholestyramina jest żywicą jonowymienną, skuteczną we wnioskowanych stanach chorobowych: biegunkach, chologennych, hipercholesterolemii i świądzie skóry w przebiegu cholestazy wewnątrzwątrobowej. Mimo braku dowodów naukowych wysokiej jakości, potwierdzających skuteczność leku, jest on w Polsce stosowany w wymienionych sytuacjach klinicznych, opornych na inne leki. W latach 2016 i 2017 sprowadzono do Polski różne preparaty cholestyraminy 122 pacjentom we wszystkich wnioskowanych wskazaniach, poza marskością wątroby po zapaleniu wywołanym HCV. Lek nie jest drogi i powinien być sprowadzany z zagranicy dla bardzo ograniczonej grupy pacjentów z biegunkami chologennymi, świądem skóry w przebiegu cholestazy wewnątrzwątrobowej i hipercholesterolemii, która nie może być leczona statynami.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasosan S, colestyraminum, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszka 400 g); • Vasosan P, colestyraminum, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszka 400 g); • Quantalan, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; • Questran, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; • Questran light, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; • Colestyramin-Ratiopharm, colestyraminum, proszek, saszetki 4 g; • Lipocol, colestyraminum, tabletki do żucia 2 g, <p>we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna,

Nr stanowiska i data wydania	Leki wskazanie	Stanowisko
	<p>odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; świąd skóry w przebiegu cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego</p>	<p>biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego;</p> <ul style="list-style-type: none">• choroba Hirschsprunga;• choroba Leśniowskiego-Crohna;• ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;• dyslipidemia, w tym we wskazaniu hipercholesterolemia – w przypadkach, gdy nie występuje podwyższony poziom stężenia trójglicerydów;• pierwotna żółciowa marskość wątroby;• wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV;• pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;• postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową;• świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego. <p>Natomiast Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację ww. produktów leczniczych we wskazaniu: dyslipidemia, w tym hiperlipidemia mieszana – w przypadkach, w których występuje podwyższony poziom stężenia trójglicerydów.</p> <p>Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują cholestyraminę jako jedną z opcji terapeutycznych we wskazaniach: biegunka przewlekła; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia (tylko w przypadku hipercholesterolemii) oraz świąd skóry. Natomiast w przypadku pozostałych wskazań wytyczne</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki wskazanie	Stanowisko
		<p>kliniczne nie odnoszą się do ocenianych interwencji.</p> <p>Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości w odniesieniu do wskazania dyslipidemia odnalezione rekomendacje zalecają leczenie cholestyraminą w przypadku hipercholesterolemii odpornej na typowe leki. Jest to jedyne wskazanie do stosowania cholestyraminy, gdyż pozostałe postaci dyslipidemii tj. hiperlipidemia mieszana oraz hipertriglicerydemia, charakteryzują się zwiększonym stężeniem triglicerydów. Z dniem Rady w obu ww. typach dyslipidemii nie ma uzasadnienia do stosowania cholestyraminy, która zwiększa stężenie triglicerydów.</p> <p>W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych dla stosowania cholestyraminy w wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna; pierwotna żółciowa marskość wątroby; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową. Jednakże mimo braku wysokiej jakości dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność cholestyraminy, jest ona w Polsce stosowana w niektórych sytuacjach klinicznych, w przypadku oporności na inne leki.</p> <p>Ocena skuteczności cholestyraminy na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego została przeprowadzona dla wskazań: biegunka przewlekła, choroba Hirschsprunga, ciężkie zaburzenia w chłanianiu jelitowego spowodowane resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią, dyslipidemia (hiperlipoproteinemia typu II), świąd skóry.</p> <p>(...)</p> <p>W przypadku wskazania dyslipidemia - wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego wskazują na istotne statystycznie obniżenie ryzyka śmierci z powodu choroby wieńcowej i zawału serca w grupie leczonej KOL w porównaniu z PLC. Przy czym należy podkreślić, że w badaniu uczestniczyli</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazaniu	Stanowisko
		<p>pacjenci z hiperlipoproteinemią typu II.</p> <p>(...)</p> <p>Ocena bezpieczeństwa cholestyraminy została przeprowadzona tylko w przypadku wskazań: biegunka przewlekła i świąd skóry.</p> <p>(...)</p> <p>Odnosząc się do przeprowadzonej analizy klinicznej, należy mieć na uwadze, że odnalezione dowody naukowe, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa cholestyraminy w analizowanych wskazaniach są bardzo nieliczne i nie obejmują pełnego zakresu analizowanych wskazań. Ponadto w badaniach włączonych do analizy klinicznej brały udział małe grupy pacjentów. Zatem wnioskowanie przeprowadzone na podstawie odnalezionych dowodów naukowych jest ograniczone.</p> <p>Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków, koszt finansowania 30-dniowej terapii jednego pacjenta może wynieść od 216,00 zł do 755,97 zł w zależności od zastosowanego preparatu leczniczego.</p> <p>Odnaleziono także jedną pozytywną rekomendację refundacyjną francuskiej Haute Autorité de Santé (HAS) dotyczącą leku Questran we wskazaniu hipercholesterolemia.</p> <p>Spśród analizowanych wskazań i ocenianych preparatów jedynie Vasosan P był przedmiotem oceny Agencji. W 2013 r. otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, biegunka chłogenna, hipercholesterolemia rodzinna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, dyslipidemia, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. W rekomendacjach zwrócono uwagę, że mimo braku wysokiej jakości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność cholestyraminy, jest ona powszechnie znanym i stosowanym w pewnych sytuacjach klinicznych preparatem.</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2013 z dnia 10 czerwca 2013 roku</p>	<p>Wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Vasosan P® (Colestyraminum) we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, celiakia, hipercholesterolemia rodzinna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, dyslipidemia, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych</p>	<p>Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię w sprawie zasadności refundacji produktu leczniczego Vasosan P (cholestyramina) we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjentów po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, pierwotne żółciowa marskość wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów nietolerujących statyn lub w przypadku braku możliwości osiągnięcia założonych celów leczenia hipolipemizującego w monoterapii.</p> <p>Rada Przejrzystości wydaje negatywną opinię w sprawie zasadności refundacji produktu leczniczego Vasosan P (cholestyramina) we wskazaniach: celiakia, autoimmunologiczne zapalenie wątroby.</p> <p>Cholestyramina jest lekiem wiążącym kwasy żółciowe w przewodzie pokarmowym prowadząc do znaczącego obniżenia ich wchłaniania a co za tym idzie także ich stężenia we krwi. Lek jest znany i stosowany od wielu lat w pewnych względnie rzadkich sytuacjach klinicznych. Po części jest to przyczyną nie doboru badań klinicznych wysokiej jakości pozwalających na obiektywną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku. Z drugiej strony jest to środek standardowo stosowany w leczeniu wielu chorób przebiegających z podwyższeniem poziomu kwasów żółciowych, w których skutecznie zmniejsza nasilenie świądu.</p> <p>Stosowanie cholestyraminy w chorobie Leśniowskiego-Crohna nie jest w pełni jednoznaczne. Jednakże wydaje się, że uzasadnionym wskazaniem do jej stosowania jest w szczególności biegunka chologenna lub stan po resekcji dystalnej odcinka jelita cienkiego spowodowany postępowaniem choroby podstawowej, w wyniku której dochodzi do zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych.</p> <p>We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego nie ma danych na skuteczność</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
		<p>podawania cholestyraminy je dnakże podobnie jak w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna, jeżeli w przebiegu choroby dojdzie do resekcji końcowego odcinka jelita cienkiego, podawanie cholestyraminy może znaleźć uzasadnienie.</p> <p>W przypadku ze społu krótkiego jelita stosowanie cholestyraminy, zmniejsza nasilenie biegunki wynikającej z zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych, ponadto obniża ryzyko pojawienia się kamicy szczawianowej w tej populacji pacjentów. Podobnie w przypadku biegunki cholegennej, gdzie cholestyramina wykazuje się dobrą skutecznością (np. biegunkowa postać zespołu jelita drażliwego czy zespół po cholezystektomii).</p> <p>Stosowanie cholestyraminy w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych jak również w pierwotnej żółciowej marskości wątroby jest zalecane przez ekspertów jako pierwszoliniowa metoda zwalczania świądu.</p> <p>Stosowanie cholestyraminy może być także wskazane w leczeniu zaburzeń lipidowych oraz hipercholesterolemii rodzinnej jednakże wydaje się, że zastosowanie powinno być ograniczone do przypadków osób nietolerujących statyn lub u których nie uzyskuje się właściwej kontroli lipidemii przy pomocy standardowo stosowanego leczenia.</p> <p>Nie ma danych klinicznych na skuteczność leczenia cholestyraminą w przypadku celiakii, nie ma także wystarczających teoretycznych podstaw dla takiego leczenia. Podobnie w przypadku autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH). Świąd nie jest typowym objawem tej choroby, podobnie jak biegunka. W związku z tym stosowanie cholestyraminy może wynikać jedynie z współistnienia innych chorób uzasadniających jej stosowanie.</p>
Rekomendacja nr 65/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. Prezesa AOTM	Wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Vasosan P® (Colestyraminum) we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy).

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
	<p>krótkiego jelita, biegunka chologenna, celiakia, hipercholesterolemia rodzinna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, dyslipidemia, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)</p>	<p>produktu leczniczego Vasosan P® (Colestyraminum) we wskazaniach choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjentów po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, pierwotne żółciowa marskość wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów nietolerujących statyn lub w przypadku braku możliwości osiągnięcia założonych celów leczenia hipolipemizującego w monoterapii.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Vasosan P® (Colestyraminum) we wskazaniach celiakia i autoimmunologiczne zapalenie wątroby.</p>
Statyny		
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 40/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku</p>	<p>Atorvastatinum, lovastatinum, simvastatinum w leczeniu ciężkiej wtórnej hipercholesterolemii 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>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne produktów leczniczych, zawierających substancję czynną, lovastatinum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną atorvastatinum, simvastatinum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Dowody kliniczne na skuteczność statyn u dzieci są niskiej jakości i opierają się na końcowych punktach zastępczych, głównie obniżaniu LDL cholesterolu w surowicy krwi. Jednak wytyczne kliniczne polskie (PTD 2013), USA (NHLBI 2011, NLA 2015) oraz KDIGO (2013) sugerują zastosowanie statyn u dzieci z omawianymi stanami, u których utrzymuje się dyslipidemia, pomimo leczenia choroby podstawowej, modyfikacji diety i zmiany stylu życia. Statyny mogą</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
		<p>być zastosowane u dzieci >10 r.ż., z cukrzycą z współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka miażdżycy przy stężeniu LDL-C >130 mg/dl. W amerykańskiej wytycznej NHLBI 2011 podano, że wdrożenie terapii statynami można rozważyć u dzieci w wieku ≥ 10 lat, jeżeli obniżenia LDL-C nie udało się uzyskać wcześniej zastosowanymi metodami, z czynnikami zaliczanymi do wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, m.in.: cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek/ chorobą nerek w ostatnim stadium/po przeszczepieniu nerki, w celu osiągnięcia celu terapeutycznego jakim jest LDL-C ≤ 100 mg/dl. W zaleceniach amerykańskich NLA 2015 podano, że statyny można rozważyć u osób ≥ 8 r.ż., kiedy poziom LDL-C ≥ 190 mg/dl i lub nie-HDL-C ≥ 220 mg/dl, natomiast w sytuacji dodatkowych czynników ryzyka rekomendują postępowanie opisane w wytycznych NHLBI 2011. Wg międzynarodowych wytycznych KDIGO 2013 statyny można stosować u osób < 18 r.ż. (chłopcy w wieku >10 lat i miesiączkujące dziewczynki) z istotnym podwyższeniem LDL-C, szczególnie gdy mają wiele dodatkowych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie, tj.: przedwczesna choroba wieńcowa, cukrzyca, nadciśnienie, palenie papierosów i choroba nerek w ostatnim stadium.</p> <p>Lovastatinum jest pierwszym preparatem statyn, obecnie stosowanym bardzo rzadko. Ma podobne działanie do nowszych leków z tej grupy, ale słabsze niż szeroko stosowane na świecie simvastatinum i Atorvastatinum. Jej metabolizm i interakcje oraz działania niepożądane są podobne do nowszych statyn. Nie ma więc potrzeby refundowania starej i prawie niestosowanej lovastatinum.</p> <p>Simvastatinum ma wiele generyków, zwiększa się również liczba odtwórczych preparatów atorvastatinum - leku nie wymagającego obniżania dawki w niewydolności nerek.</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
Opinia Rady Przejrzystości nr 420/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: simvastatinum (symwastatyna) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: symwastatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania w odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepieniu narządów. Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie nefarmakologiczne zostało uznane za nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.
Opinia Rady Przejrzystości nr 383/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: atorvastatinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: atorwastatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania w odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepieniu narządów. Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie nefarmakologiczne zostało uznane za nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.
Opinia Rady Przejrzystości nr	Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: lovastatinum (lowastatyna) w zakresie wskazań do	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: lowastatyna, w zakresie

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
408/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania w odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów. Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie nefarmakologiczne zostało uznane na nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	Zahron® (rozuwastatyna) we wskazaniach: „pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia jest niewystarczające” i „rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszające stężenie lipidów, lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe”.	Rada uwaga za zasadne zakwalifikowanie leku Zahron® (rozuwastatyna), tabletki powlekane: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg (opakowania po 28 tabletek powlekanych), we wskazaniach: „pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające” i „rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL), lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe”, jako świadczenia gwarantowanego. Jest to jedna z najsilniej działających statyn, o udowodnionym działaniu w leczeniu różnego typu hipercholesterolemii.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/2011 z dnia 30 stycznia 2012 r.	Roswera® (rosuvastatinum) we wskazaniach rejestracyjnych jako świadczenia gwarantowanego	Rada Konsultacyjna uwaga za zasadne zakwalifikowanie leku Roswera® (rosuvastatinum) we wskazaniu: leczenie hipercholesterolemii: pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) - jako leczenie dodatkowe do diety, gdy

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
		<p>stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające; rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia - jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów lub, jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe; zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako wysokie wraz z działaniami mającymi na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka; jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Przedmiotem oceny Rady był produkt leczniczy Roswera®, będący preparatem generycznym rozuwastatyny. Rozuwastatyna jest najmocniejszą z aktualnie dostępnych na rynku statyn. Skuteczność kliniczna rozuwastatyny jest dobrze udokumentowana i porównywalna do skuteczności innych statyn.</p> <p>Stosowanie rozuwastatyny wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podobnej skali i nasileniu jak w przypadku innych statyn. Zaproponowana cena produktu Roswera® jest korzystna z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Terapia z wykorzystaniem rozuwastatyny jest tańsza od leczenia innymi, powszechnie stosowanymi statynami.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.</p>	<p>Zaranta® (rosuvastatinum) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii)</p>	<p>Rada Konsultacyjna uwaga za zasadne zakwalifikowanie leku Zaranta® (rosuvastatinum) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii), jako świadczenia gwarantowanego z odpłatnością 30% limitu finansowania.</p> <p>Produkt leczniczy Zaranta® (rozuwastatyna) jest najmocniejszą z aktualnie dostępnych na rynku statyn. Jest lekiem o dobrze udokumentowanej skuteczności klinicznej. Jej stosowanie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podobnej skali i nasileniu jak w przypadku innych leków z grupy statyn.</p> <p>Terapia z wykorzystaniem rozuwastatyny jest tańsza w porównaniu</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 76/23/2010 z dnia 8 listopada 2010r.	Rosuvastatin (Rosucard®) we wskazaniach: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa bez heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające oraz rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe	z komparatorami, przy zapewnieniu porównywalnej skuteczności klinicznej. Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Rosucard® (rosuvastatin) w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej. Radzie nie przedstawiono przekonujących danych na wystarczające bezpieczeństwo stosowania rozuwastatyny w szerokiej populacji pacjentów z hipercholesterolemią o dowolnym podłożu, stąd Rada uznała za uzasadnione finansowanie rozuwastatyny w przypadkach hipercholesterolemii pierwotnej.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 29/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r.	Rozuwasstatyna (Crestor®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszanej dyslipidemii (typu IIb) oraz rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii, jako świadczenia gwarantowanego.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku rosuwastatinum (Crestor®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym rodzinnej hipercholesterolemii) jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych. Skrajnie ryzyko wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego pacjentów z genetycznie uwarunkowaną hipercholesterolemią powoduje, że finansowanie rozuwastatyny ze środków publicznych w tych populacjach jest akceptowalne. Jednocześnie, Radzie nie przedstawiono przekonujących danych na wystarczające bezpieczeństwo stosowania rozuwastatyny w szerokiej populacji pacjentów z hipercholesterolemią o dowolnym podłożu, stąd nie jest obecnie uzasadnione finansowanie rozuwastatyny ze środków publicznych w tych populacjach pacjentów.
Ezetymib		
Stanowisko Rady	Ezetrol® (ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii	Rada Konsultacyjna uwaga za zasadne usunięcie świadczenia Ezetrol

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
Konsultacyjnej nr 72/22/2010 z dnia 18 października 2010r.	LDL-C powyżej 130 mg/dl, utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewerskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewerskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej.	<p>(ezetymib)® z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>Zdaniem Rady, ezetymib obniża stężenie cholesterolu LDL-c w surowicy krwi, ale jak dotąd, nie wykazano jego pozytywnego wpływu na twarde punkty końcowe, dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych ani na rozwój miażdżycy. Wobec tego, koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację ezetymibu nie są obecnie uzasadnione.</p>
Rekomendacja nr 36/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 października 2010 r.	„Ezetrol® (ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii LDL-c powyżej 130 mg/dl, utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewerskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewerskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej”.	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Ezetrol® (ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl, utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewerskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewerskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej”.</p> <p>Brak jest obecnie dowodów na wpływ ezetymibu na twarde punkty końcowe związane z chorobami sercowo-naczyniowymi. Jedno badanie trwające 2 lata nie wykazało korzystnego wpływu ezetymibu na ryzyko zgonu ani nawet na ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego.</p> <p>Ezetymib wydaje się mieć podobne do statyn działania niepożądane, obejmujące m.in. bóle mięśni, głowy i brzucha, uczucie zmęczenia, objawy ze strony układu pokarmowego, oraz zwiększenie stężenia kinazy kreatyninowej.</p> <p>Badania kliniczne nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy stosowanie terapii skojarzonej ezetymibem ze statyną zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.</p>
Leczenie skojarzone (ezetymib + statyny)		
Opinia Rady	efektywność oraz przygotowanie danych do	Odnosząc się do zlecenia Ministra Zdrowia przekazane go pismami

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
Przejrzystości nr 28/2017 z dnia 30 stycznia 2017 roku	rankingu produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia	<p>wymienionymi w „Przedmiocie zlecenia” poniżej, Rada przedstawia dane do rankingu – dotyczące produktów zawierających substancje czynne ezetimibum+ atorvastatinum, levodopum + benserazidum, levo dopum + carbidopum, selegilinum.</p> <p>Punktacja dla ezetimibu+atorwastatyny (Atozet®) wynosiła 0,19 w kat. A, 0,12 w kat. B i 0,11 w kat C.</p> <p>Znaczenie hipercholesterolemii z populacji powyżej 75 r.ż. bez jej zróżnicowania na osoby bez czynników ryzyka/chorób układu sercowo-naczyniowego (prewencja pierwotna) i osoby z wysokim ryzykiem/chorobami układu sercowo-naczyniowego i/lub cukrzycą, jest trudne do jednoznacznego określenia.</p> <p>W piśmiennictwie nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla hipercholesterolemii w populacji ogólnej. Uwzględniając dane zawarte w raporcie Agencji, w tym m.in. współczynniki obciążenia jednostką chorobową dla, między innymi, dusznicy bolesnej (0,124) i ostrego zawału serca (0,439), a także bezobjawowy przebieg hipercholesterolemii u osób bez chorób układu sercowo-naczyniowego (w prewencji pierwotnej), liczne choroby współistniejące w populacji geriatrycznej kompetycyjnie wpływające na jakość i przewidywany dalszy czas życia (w 2015 roku w Polsce przeciętne dalsze trwanie życia 75-letniego mężczyzny oszacowano na 10,0 lat, a kobiety na 12,5 roku).</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku	Atozet (ezetimibum + atorvastatinum) we wskazaniu: hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawałe serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Atozet (ezetimibum + atorvastatinum) w analizowanym wskazaniu, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością w wysokości 30%.</p> <p>Rada Przejrzystości zwraca uwagę, iż urzędowa cena powyższego leku powinna być znacznie niższa niż obecnie proponowana przez wnioskodawcę, gdyż na rynku są bardzo podobne w działaniu preparaty, których cena ze</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki wskazanie	Stanowisko
	choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej	<p>100% odpłatnością dla pacjenta jest nawet nie co niższa niż proponowana 30% cena refundowanego produktu Atozet.</p> <p>Aczkolwiek wykazano, że efektywność produktu leczniczego Atozet (produkt złożony: atorwastatyna + ezetyminy) jest porównywalna do skuteczności klinicznej atorwastatyny i ezetyminy podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu. Brak jest jednak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego zawierającego atorwastatynę w połączeniu z ezetyminą w leczeniu hipercholesterolemii w populacji określonej we wniosku. Jednak połączenie dwóch preparatów w jednej formie jest wygodne dla pacjenta i zmniejsza możliwość pominięcia któregoś z leków, szczególnie iż chorzy kardiologiczni przyjmują wiele leków. Stosowanie powyższej terapii jest rekomendowane w wytycznych towarzystw naukowych europejskich, amerykańskich i międzynarodowych.</p> <p>Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Atozet jest porównywalny do bezpieczeństwa atorwastatyny i ezetyminy podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu. Ponadto nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem. Zwrócono natomiast uwagę na zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony układu mięśniowego, w tym rhabdomyolizy, w wyniku stosowania terapii skojarzonej.</p> <p>Lek jest refundowany w kilkunastu państwach członkowskich UE, w tym w 5 w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.</p> <p>Przy pozytywnej ocenie preparatu Rada Przejrzystości nie rekomenduje Prezesowi AOTMiT refundacji produktu leczniczego Atozet, gdyż zaproponowana cena znacznie przekracza cenę podobnego, preparatu (zawiera on w swoim składzie ezetyminę w połączeniu ze statyną - rosuwastatyną (Rosulip Plus).</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
Rekomendacja nr 50/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+20mg, 30 szt.; Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+40mg, 30 szt.; Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+80mg, 30 szt.; we wskazaniu „Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej”	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none">• Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+20mg, 30 szt.;• Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+40mg, 30 szt.;• Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+80mg, 30 szt.; <p>w analizowanym wskazaniu pod warunkiem ustalenia ceny leku uwzględniającej dopłaty pacjentów na poziomie nie wyższym niż obecnie (przy stosowaniu terapii skojarzonej ezetimib+statyna).</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Atozet we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym (ezetymib+atorwastatyna) a obecnie refundowanym komparatorem, tj. terapią skojarzoną (ezetymib+atorwastatyna). Należy jednak podkreślić, uzyskane wyniki mogą wskazywać na porównywalną skuteczność obydwu terapii (min. wykazano równoważność w zakresie redukcji LDL-C zgodnie z przyjętymi przez badaczy kryteriami). Aczkolwiek należy mieć na uwadze, że powyższe wnioskowanie oparto na badaniach, w których populacja była szersza od wnioskowanej do objęcia refundacją.</p> <p>Analiza ekonomiczna (z perspektywy NFZ) wykazała, że stosowanie ezetimibu z atorwastatyną w ramach terapii złożonej jest tańsze od terapii skojarzonej osobnymi produktami jednoskładnikowymi. Należy przy tym zauważyć, że analiza podstawowa zakłada włączenie leku Atozet do istniejącej grupy limitowej, co jest niezgodne z zapisami ustawy refundacyjnej. W przypadku utworzenia nowej grupy limitowej wnioskowanie uległo zmianie tylko dla opakowania leku 10+20 mg.</p> <p>W ramach analizy wpływu na budżet wykazano zmniejszenie wydatków</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 55/2015 i 56/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 roku</p>	<p>Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), we wskazaniu: „hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym”</p>	<p>płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu Atozet i włączenia go do istniejącej grupy limitowej. W przypadku utworzenia nowej grupy limitowej oszacowania wykazują wzrost wydatków płatnika publicznego.</p> <p>Rada Przejrzystości uwaga za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt i 20 mg+10 mg x 30 szt., w analizowanym wskazaniu. Lek powinien być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej (48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego), na poziomie odpłatności 30%.</p> <p>Dowody naukowe wskazują, że terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii istotnie redukuje stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C i apolipoproteiny B. Pomimo braku badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem złożonym Rosulip Plus (rozuwastatyną+ezetymib) w porównaniu do komparatora (terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem podawanych w oddzielnych produktach leczniczych) we wnioskowanym wskazaniu, należy założyć, że w procesie rejestracji wykazano biorównoważność obu technologii. Na tej podstawie można wnioskować, że efektywność kliniczna wnioskowanej interwencji będzie porównywalna z komparatorem. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny.</p> <p>W zakresie bezpieczeństwa nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych pomiędzy terapią skojarzoną rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną. Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie terapii skojarzonej statyną z ezetymibem, głównie w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią, którzy nie mogli osiągnąć zamierzonego celu terapeutycznego statyną w monoterapii. Objęcie refundacją wnioskowanego</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
Rekomendacja nr 34/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 kwietnia 2015 r.	Rosulip Plus® (rozuwastatyna+ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt. oraz Rosulip Plus (rozuwastatyna + ezetymib), 20 mg+10 mg x 30 szt. we wskazaniu: hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.	<p>produktu leczniczego popierają również eksperci kliniczni. Należy zauważyć, że terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem jest aktualnie refundowana w postaci oddzielnych produktów leczniczych, a wnioskowana technologia jest podawana w jednej tablecie, co niewątpliwie ułatwi leczenie i poprawi stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (compliance). Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w najbardziej prawdopodobnym wariantcie rozwoju wydarzeń, koszty leczenia produktem złożonym Rosulip Plus mogą być niższe niż terapią skojarzoną rozuwastatyną i ezetymibem w oddzielnych produktach, zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej, a tym samym może prowadzić do oszczędności.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Rosulip Plus® (rozuwastatyna+ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt. oraz Rosulip Plus® (rozuwastatyna + ezetymib), 20 mg+10 mg x 30 szt. we wskazaniu: hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wskazuje, że objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii może być zasadne z uwagi na fakt, że oceniana technologia stanowi połączenie dwóch terapii o poznanej już skuteczności i stanowi opcję tańszą niż aktualnie finansowane leczenie.</p> <p>Jednocześnie przedstawione dowody naukowe nastręczają szereg</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
		<p>wątpliwości, które rozstrzygnąć może jedynie weryfikacja stosowania terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Po pierwsze, nie udowodniono poprawy compliance, zatem połączenie obu substancji czynnych w jednym produkcie może nie wpłynąć na poprawę zachowań w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich.</p> <p>Terapia lekiem Rosulip Plus® jest tańsza niż leczenie skojarzone i stanowi tańsze leczenie niż monoterapia ezetymibem, co z punktu widzenia kosztów terapii ponoszonych przez NFZ wydaje się być korzystną alternatywą. Niemniej z drugiej strony należy wskazać, że nie ma wytycznych i zaleceń określających po jakim czasie stosowania monoterapii należy rozważyć u pacjenta stosowanie leczenia skojarzonego (wskazuje się, że może to być indywidualna kwestia pacjenta), a ocena bezpieczeństwa terapii złożonej opiera się głównie na krótkoterminowych obserwacjach. Zatem nie można na chwilę obecną określić jaki może być stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego ocenianej terapii.</p>
LDL-afereza		
Opinia Rady Przejrzystości nr 114/2017 z dnia 8 maja 2017 roku	LDL-afereza, stosowana w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia dietą i lekami obniżającymi stężenie cholesterolu	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie LDL-aferezy na dotychczasowych zasadach.</p> <p>Dobrej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność zabiegów LDL-aferezy w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL, a dowody słabej jakości na ich wpływ na występowanie niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie LDLaferezą zaawansowanych postaci rodzinnych hipercholesterolemii monogenowych stanowi uznany sposób interwencji, po nieskuteczności leków hipolipemizujących.</p> <p>Rada zwraca uwagę, że wyniki najnowszych badań klinicznych sugerują jednak, że wprowadzone do użytku klinicznego nowe leki hypolipemizujące (inhibitory PCSK9) mogą zwiększać skuteczność zabiegów LDL-aferezy,</p>

Nr stanowiska i data wydania	Leki w skazanie	Stanowisko
		<p>ograniczać częstość ich wykonywania, a nawet prowadzić do odstąpienia od zabiegów (u części chorych). Stosowanie nowych leków hipolipemizujących u chorych z monogenowymi postaciami hipercholesterolemii może zatem zmieniać kwalifikację i sposób wykonywania zabiegów LDL-aferezy. Wpływ takiego sposobu postępowania na ryzyko sercowo-naczyniowe pozostaje nieustalony, podobnie jak jego efektywność kosztowa, niemniej dla ograniczonej grupy chorych kwalifikowanych do leczenia LDL-aferezą uzasadnione wydaje się sformułowanie programu obejmującego stosowanie w terapii także inhibitorów PCSK9, po starannym określeniu populacji uczestników programu terapeutycznego oraz rozważeniu wpływu nowego typu interwencji na budżet płatnika publicznego.</p>

4.3 Wybór komparatorów

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji – stosowanie ewolokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej – brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, a także zebrane wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej.

Pomimo pozytywnej rekomendacji AOTMiT dla innego inhibitora PCSK9 – alirokumabu (Praluent®), ze względu na brak decyzji refundacyjnej i umieszczenia leku w wykazie leków refundowanych, a tym samym istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów, lek nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w Polsce – oceniana interwencja nie będzie go zastępować. W związku z powyższym, alirokumab nie stanowi komparatora dla ewolokumabu.

Według zebranych wytycznych zalecane jest użycie statyn w wysokich dawkach jako pierwszego rzutu farmakoterapii u pacjentów z HeFH wraz ze zmianą stylu życia i odpowiednią dietą. Terapia statynami jest dobrze tolerowana przez większość chorych i stanowi zdecydowanie najczęściej wybieraną opcję terapeutyczną w leczeniu hipercholesterolemii w Polsce. Podstawowym problemem w omawianej terapii jest częste występowanie zdarzeń niepożądanych przy dawkach wysokich i związane z tym stosowanie zbyt małych dawek statyn, dodatkowo zbyt rzadkie sięganie po najsilniejsze leki z tej grupy, krótki okres ich podawania i przerywanie leczenia. Należy jednak podkreślić, że u znacznej części pacjentów nawet terapia statynami o maksymalnej intensywności działania może nie powodować wystarczającego obniżenia LDL.

W przypadku braku skuteczności leczenia statynami lub stwierdzenia nietolerancji chorego na tę grupę leków, jako terapię alternatywną zaleca się przede wszystkim stosowanie ezetymibu w leczeniu skojarzonym ze statynami (w przypadku nietolerancji statyn możliwe jest niekiedy stosowanie niskich dawek statyn) lub w monoterapii. Leki wiążące kwasy żółciowe, tj. cholestyramina, kolestypol i kolesewelam nie są obecnie refundowane w Polsce. Vasosan P (Colestyraminum) uzyskał jedynie zgodę Prezesa AOTMiT na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta.

Ezetymib jest refundowany w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią powyżej 130 mg/dl utrzymującą się pomimo terapii statynami w przypadkach:¹⁰⁵

- stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej),
- stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej,
- hipercholesterolemii rodzinnej.

W leczeniu hipercholesterolemii (lub dyslipidemii ogółem) refundowane są również fibraty (agoniści receptorów α aktywowanych proliferatorami peroksysomów), działające za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych regulujących różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein. Cechują się one dużą skutecznością w obniżaniu stężeń TG poposiłkowych i na czczo. Działanie fibratów podwyższające HDL-C jest niewielkie. Mogą one również zmniejszać stężenie LDL-C, lecz w zakresie znacznie mniejszym niż np. ezetymib. Dowody pochodzące z metaanaliz donoszą, że terapia fibratami może zmniejszać częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (choć związek ten nie jest jasny)¹¹², ale największe korzyści obserwowano u pacjentów z podwyższonymi stężeniami TG.^{4,5} W związku z tym fibraty nie stanowią komparatora dla ewolokumabu w zakresie leczenia hipercholesterolemii.

U pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, u których intensywne leczenie statynami i ezetymibem nie jest wystarczające można stosować LDL-aferezę finansowaną ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego. LDL-afereza jest mechaniczną metodą usuwania cząstek LDL z surowicy. Krew pobrana od pacjenta jest filtrowana, a następnie przetaczana z powrotem pacjentowi. Zabieg, który powinien być wykonywany co 1 lub 2 tyg, trwa od 2 do 4 godz. Stosowanie tego zabiegu jest ograniczone poprzez jego niewielką dostępność (aktualnie zabiegi wykonywane są w trzech ośrodkach w Polsce)¹¹³, wysokie koszty oraz duże obciążenie pacjenta.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także statusem finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii oraz dostępnymi dowody naukowe o najwyższej wiarygodności.

Aktualnie w Polsce nie ma skutecznych opcji intensyfikacji leczenia pacjentów z HeFH i otrzymujących statyny w wysokich dawkach w połączeniu z ezetymibem, u których stężenie LDL-C utrzymuje się na wysokim poziomie. Głównym komparatorem dla ewolokumabu w praktyce klinicznej jest więc **placebo połączone z kontynuacją dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem** (w porównaniu z ewolokumabem w połączeniu z jednoczesną kontynuacją leczenia statynami i ezetymibem).

Alternatywę dla ewolokumabu w analizowanym wskazaniu stanowi również **LDL-afereza**, jednak ze względu na znikomy dostęp do tej terapii (zgodnie z danymi NFZ w 2017 r. LDL-aferezę stosowano u 34 pacjentów)¹⁰⁶ włączono ją do niniejszej analizy jako komparator dodatkowy.

Uwzględnienie LDL-aferezy jedynie jako komparatora podstawowego zostało ponadto podważone w Analizie weryfikacyjnej dla alirokumabu (Praluent®), zgodnie z którą „analiza wnioskodawcy zakłada nieograniczony dostęp do zabiegów LDL-aferezy (co 2 tygodnie), podczas gdy w praktyce – co podkreślają same analizy – LDL-afereza jest stosowana zupełnie wyjątkowo u niewielkiego odsetka pacjentów”.¹¹³

Należy podkreślić fakt, iż w analizie klinicznej porównanie ewolokumabu z LDL-aferezą przedstawiono jako dodatkową informację dotyczącą skuteczności leku. Jednak, biorąc

pod uwagę niewielki odsetek wykonywanych zabiegów w Polsce, LDL-afereza nie stanowi terapii, która zostanie głównie zastąpiona przez EVO. Ponadto, należy podkreślić, iż bardziej właściwym podejściem do LDL-aferezy jest analiza częstości jej wykonywania, jako punktu końcowego, a nie bezpośrednio komparatora. W taki też sposób będzie analizowana w analizie ekonomicznej. Niemniej jednak w celach poglądowych przedstawiono dodatkowo wyniki analizy ekonomicznej dla pacjentów leczonych LDL-aferezą.

Podsumowując, komparatory dla ewolokumabu w analizowanych wskazaniach stanowią:

- placebo (dołączone do dotychczasowej terapii statynami i ezetymibem)
- LDL-afereza (komparator dodatkowy).

4.4 LDL-afereza

LDL-afereza jest mechaniczną metodą szybkiego usuwania LDL-C u chorych, u których nie udaje się osiągnąć celu leczenia innymi metodami. Krew jest pobierana od pacjenta, następnie rozdzielana w separatorze elementy komórkowe i osocze, z którego później oddziela się LDL-C przy pomocy odpowiednich filtrów. W trakcie aferezy z osocza usuwane są nie tylko LDL-C, ale również VLDL, fibrynogen, Lp(a), α 2-makroglobulina i czynniki krzepnięcia. Po przefiltrowaniu osocze wraz z elementami morfotycznymi przetaczane jest do krwioobiegu pacjenta. Filtracja LDL-C może być również prowadzona bez wcześniejszego etapu oddzielania osocza.^{61,114,115}

Procedura LDL-aferezy trwa od 2 do 4 godzin. W tym czasie filtruje się ok. 1,5-3 l krwi i obniża się stężenie LDL-C u pacjenta nawet o 55-80%, jednak aby utrzymać odpowiedni poziom LDL-C, zabiegi muszą być powtarzane są **co 1-2 tyg.**^{61,114,115} Zabiegi te powinny być kontynuowane dożywotnio lub do czasu wprowadzenia na rynek refundowanego leku, który skutecznie będzie leczyć zaburzenia lipidowe bez konieczności stosowania aferezy LDL.³

Obecnie LDL-afereza prowadzona jest 6 różnymi metodami:

- immunoabsorpcja z wykorzystaniem przeciwciał anty-apoB (ang. *immunoabsorption*, IA),
- termofiltracyjną plazmaferezę (ang. *thermo filtration plasmapheresis*, TFPP),
- elektrostatyczne usuwanie apo-B z krwi za pomocą celulozy siarczanu dekstranu (ang. *dextran sulphate-cellulose adsorption*, DSA),
- wytrącanie LDL-C przy obecności heparyny i niskiego pH (ang. *direct adsorption of lipoprotein*, DALI),
- bezpośrednia absorpcja lipoprotein przy użyciu hemoperfuzji (ang. *heparin extracorporeal LDL precipitation*, HELP)
- podwójna kaskadowa filtracja lipoprotein (ang. *double filtration plasmapheresis*, DFPP).

Wszystkie metody odznaczają się podobną skutecznością w zakresie redukcji LDL-C oraz innych parametrów lipidowych i podobnym profilem bezpieczeństwa – patrz tabela poniżej.¹¹⁴

Tab. 14 Średnia redukcja LDL-C, HDL-C, Lp(a) i TG dla różnych metod LDL-aferezy.¹¹⁴

	DFPP, %	TFPP, %	HELP, %	DALI, %	DSA, %	IA, %
LDL-C	56-62	61	55-61	53-76	49-75	62-69
HDL-C	25-42	6	5-17	5-29	4-17	9-27
Lp(A)	53-59	61	55-68	28-74	19-70	51-71
TG	37-49	56	20-53	29-40	26-60	34-49

Brak jest jednych wytycznych dotyczących rozpoczęcia leczenia LDL-aferezą pacjentów z hipercholesterolemią, w związku z czym **wskazania do zabiegu** są różne w różnych krajach i ośrodkach medycznych. Na brak jednoznacznych kryteriów włączenia pacjentów do programu leczenia aferezą LDL zwrócono również uwagę w Stanowisku Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w sprawie prowadzenia terapii pozaustrojowych oczyszczania krwi (aferezy) oraz zasad ich refundacji z 2017 r.³ W większości wytycznych klinicznych (patrz rozdz. 2.11) kwalifikację do zabiegu opiera się na braku osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C w połączeniu z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Według Opinii Rady przejrzystości nr 114/2017 zasadne jest finansowanie LDL-aferezy „stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia dietą i lekami obniżającymi stężenie cholesterol”.² We wnioskowanym programie lekowym dla ewolokumabu okres nieskutecznego stosowania leczenia hipolipemizującego jest nawet dłuższy. Pomimo iż docelowe stężenia LDL-C wynoszą: < 115 mg/dl w przypadku małego i umiarkowanego ryzyka, < 100 mg/dl w przypadku dużego ryzyka i < 70 mg/dl w przypadku bardzo dużego ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej, we wnioskowanym wskazaniu przyjęto wartość stężenia LDL-C > 160 mg/dl w związku z ograniczeniem dla stosowania inhibitorów PCSK9 wymienionym w polskich wytycznych postępowania w zaburzeniach lipidowych z 2016 r. oraz w celu ograniczenia wydatków budżetowych.^{2,61}

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipotonii u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego zaleca się w dniu zabiegu ominięcie dawek leków hipotensyjnych. W przypadku zastosowania siarczanu dekstranu lub hemoperfuzji przyjęcie inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkiej hipotonii i jest przeciwwskazane. U pacjentów wymagających stałej doustnej antykoagulacji warfaryną lub acenokumarolem przed zabiegiem LDL-aferezy należy przerwać leczenie na co najmniej 4 dni i włączyć heparynę drobnocząsteczkową. Należy monitorować morfologię oraz poziom żelaza i w razie potrzeby je suplementować. Nie należy przerywać leczenia przeciwplatekowego.⁶¹

Zabiegi LDL-aferezy powinno wykonywać się tylko w wysoce wyspecjalizowanych ośrodkach.⁶¹

Do najważniejszych **działań niepożądanych** LDL-aferezy należą: hipotonia, bóle brzucha, nudności, wymioty, zawroty i bóle głowy, hipokalcemia, niedokrwistość z niedoboru żelaza, reakcje alergiczne, hemoliza oraz małopłytkowość.⁶¹

5 Efekty zdrowotne (O)

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu lub są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto m.in. następujące punkty końcowe:

- zmiana stężenia LDL-C względem wartości początkowych,
- odsetek pacjentów osiagających docelowe poziomy LDL-C,
- zmiana poziomu innych parametrów lipidowych (TC, HDL-C, nie-HDL-C, TC/HDL-C, VLDL-C, ApoB, ApoA1, ApoB/ApoA1, TG, Lp(a), wolny PCSK9, hsCRP) względem wartości początkowych,
- wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych w ramach złożonych punktów końcowych (1) zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa; 2) zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar) lub pojedynczych punktów końcowych (w tym zgon z powodów sercowo-naczyniowych i z innych powodów, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, udar, rewaskularyzacja wieńcowa).

Lipidy, takie jak **cholesterol** i **TG**, wiążą się w osoczu krwi z różnymi białkami (apoproteinami), tworząc lipoproteiny (np. HDL-C i LDL-C).^{116,117}

Udowodniono, że redukcja stężenia **LDL-C** zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Wyniki badań epidemiologicznych, a także prób klinicznych z angiograficznymi lub klinicznymi punktami końcowymi potwierdzają, że zmniejszenie stężenia LDL-C ma zasadnicze znaczenie w prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Obniżenie stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l (~40 mg/dl) wiąże się ze zmniejszeniem umieralności z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i częstości występowania zawałów serca nieprowadzących do zgonu o 20-25% (patrz rozdz. 2.8).^{116,117} **Z tego powodu redukcja poziomu LDL-C jest głównym celem leczenia hipercholesterolemii i pochodnym punktem końcowym powszechnie ocenianym w badaniach klinicznych (surogatem) na podstawie którego można wiarygodnie wnioskować o klinicznej wartości leku.**

Cząsteczki **HDL** nie wywołują miażdżycy, a wręcz przeciwnie, mają właściwości antyaterogenne, natomiast LDL są aterogenne. Cząsteczki o bardzo małej gęstości (ang. *very low density lipoproteins*, **VLDL**) nie są aterogenne, ale duże stężenie tych lipoprotein bogatych w TG może być przyczyną zapalenia trzustki.^{116,117}

Cholesterol **nie-HDL-C** stanowi cholesterol zawarty w cząsteczkach LDL, lipoprotein o pośredniej wielkości i VLDL. Poziom nie-HDL-C pozwala wnioskować o ryzyku sercowo-naczyniowym w podobnym lub wyższym stopniu niż stężenie LDL-C.^{116,117}

Podwyższony poziom stężenia **TG** (hipertriglicerydemia) i małe stężenie HDL-C stanowią

niezależne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, ale wydają się, że mniej istotne niż hipercholesterolemia. Duże stężenie **Lp(a)** natomiast wiąże się ze zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej i udaru niedokrwinnego, ale nie ma randomizowanych badań, które wykazałyby, że redukcja stężenia Lp(a) zmniejsza ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego.^{116,117}

Stężenie **ApoB** jest często oznaczane razem ze stężeniem LDL-C w badaniach z oceną klinicznych wyników leczenia, można posługiwać się stężeniem apoB zamiast stężenia LDL-C, ale nie stanowi ono dodatkowej wartości w ocenie ryzyka. Oznaczanie stężenia ApoB jest jednak mniej narażone na błędy laboratoryjne niż stężenia LDL-C, zwłaszcza u pacjentów z hipertriglicydemią. Zgodnie z wytycznymi ESC z 2012 r. u pacjentów z grupy bardzo dużego lub dużego ryzyka powinno ono wynosić odpowiednio < 80 mg/dl i < 100 mg/dl.^{116,117}

Apolipoproteina A1 (**ApoA1**) jest główną apoproteiną HDL. Stosunek stężenia ApoB do stężenia ApoA1 (**ApoB/ApoA1**) stanowi jeden z najsilniejszych wskaźników ryzyka. Wciąż nie ustalono jednak, czy ten parametr powinien być wykorzystywany jako cel leczenia. Oznaczenia apolipoprotein nie są jednak obecnie dostępne wszystkim lekarzom, są droższe niż aktualna praktyka oraz nie dostarczają więcej informacji, stąd ich stosowanie nie jest jeszcze powszechnie zalecane.^{116,117} Mniej zalecany przy ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego jest stosunek TC/HDL-C, ponieważ prowadzi do częstych błędów.¹¹⁸

Do oceny skuteczności ewolokumabu włączono również uniknięcie zabiegów LDL-aferezy, ponieważ zmniejszenie ich liczby będzie wiązało się z mniejszym obciążeniem pacjentów (jedynie 3 wyspecjalizowane ośrodki w Polsce zajmują się ich przeprowadzaniem).

W ocenie bezpieczeństwa przyjęto następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zgony,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane związane z miażdżycą naczyń tętniczych,
- zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia,
- obecność przeciwciał,
- inne zdarzenia niepożądane.

6 Rodzaj i jakość dowodów (S)

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne oceniające efektywność kliniczną ewolokumabu (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną, tj. placebo lub LDL-aferezą, o długości trwania badania ≥ 12 tyg.) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA) dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa ewolokumabu (na podstawie badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu) oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej ewolokumabu (bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej) w HeFH (lub gdy w badaniu większość pacjentów miała HeFH). Poza tym w analizie omówione zostaną dowody dodatkowe (niezależnie od kryteriów włączenia i wykluczenia z przeglądu).

7 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Ewolokumab (Repatha®, Amgen) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.¹⁰⁵

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ewolokumabu w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

Obecnie chorzy ci nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia ze względu na brak refundacji nowych leków w analizowanych wskazaniach.

Ograniczenie populacji względem wskazania rejestracyjnego, w tym szczegółowe kryteria refundacyjne, wynika z ograniczeń ekonomicznych i potrzeby wyboru populacji, która obecnie najbardziej potrzebuje leczenia. Zgodnie z Opinią Rady przejrzystości nr 114/2017 w sprawie skuteczności LDL-aferezy (LA), stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej wyniki najnowszych badań klinicznych sugerują, że wprowadzone do użytku klinicznego nowe leki hipolipemizujące (inhibitory PCSK9) mogą ograniczać częstość wykonywania zabiegów LDL-aferezy, „a nawet prowadzić do odstąpienia od zabiegów (u części chorych). (...) Dla ograniczonej grupy chorych kwalifikowanych do leczenia LDL-aferezą uzasadnione wydaje się sformułowanie programu obejmującego stosowanie w terapii także inhibitorów PCSK9, po starannym określeniu populacji uczestników programu terapeutycznego oraz rozważeniu wpływu nowego typu interwencji na budżet płatnika publicznego”.²

Ewolokumab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

- 1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do ewolokumabu** — brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.¹¹⁹
- 2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do ewolokumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków** — brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.¹¹⁹

Ewolokumab jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.¹¹⁹

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie ewolokumabu w połączeniu z dotychczasowym leczeniem statynami i ezetymibem daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do placebo dodanego do dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem — spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.^{119,120}

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.¹¹⁹

W związku z powyższym, ewolokumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”¹¹⁹

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13.3 ustawy refundacyjnej. Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej stosowanie ewolokumabu powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C (%) względem wartości początkowych w porównaniu do placebo: [REDACTED]

[REDACTED] oraz w porównaniu do LDL-aferezy: WMD=-52,7% [95% CI: -63,8; -41,7], p <0,0001. Ponadto skuteczności ewolokumabu w badaniu FOURIER^{5B} obejmująca twarde punkty końcowe (chorzy z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl [1,8 mmol/l]; N = 27 564; mediana okresu obserwacji: 2,2 lata) wykazała, że stosowanie ewolokumabu związane było z mniejszą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym głównych złożonych punktów końcowych - pierwszorzędowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia

sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa oraz drugorzędowego punktu końcowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar), a także niektórych pojedynczych zdarzeń niepożądanych (tj. udar, rewaskularyzacja wieńcowa) w porównaniu z placebo — patrz Analiza kliniczna.¹²⁰

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* VAT 8%;

† marża hurtowa 5%;

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

8 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analiz, którym jest ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i konsekwencji ekonomicznych stosowania ewolokumabu (Repatha®, Amgen) w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

Lekiem pierwszego rzutu w farmakoterapii heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej i jednocześnie najczęściej stosowanym w Polsce lekiem obniżającym stężenie cholesterolu w osoczu, o udowodnionej skuteczności w licznych badaniach klinicznych i udowodnionym zmniejszeniu ryzyka występowania chorób układu sercowo-naczyniowego są statyny (inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu - głównego enzymu regulującego ilość syntezowanego cholesterolu). W przypadku niepowodzenia leczenia statynami najczęściej zalecanymi lekami jest ezetymib (lek hamujący wchłanianie cholesterolu z pokarmu i z żółci w jelitach). Do rzadziej stosowanych leków należą leki wiążące kwasy żółciowe (żywice anionowymienne niedostępne w Polsce), niacyna i fibraty.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMIT¹ oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań¹⁰⁴. Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdziale 4. Aktualnie w Polsce nie ma skutecznych opcji intensyfikacji leczenia pacjentów z HeFH i otrzymujących statyny w wysokich dawkach w połączeniu z ezetymibem, u których stężenie LDL-C utrzymuje się na wysokim poziomie. Głównym komparatorem dla ewolokumabu w praktyce klinicznej jest więc placebo połączone z kontynuacją dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem (w porównaniu z ewolokumabem w połączeniu z jednoczesną kontynuacją leczenia statynami i ezetymibem). Porównanie ewolokumabu z LDL-aferezą przedstawiono jako dodatkową informację dotyczącą skuteczności leku. Jednak, biorąc pod uwagę niewielki odsetek wykonywanych zabiegów w Polsce (pojedyncze przypadki chorych) LDL-afereza nie stanowi terapii, która zostanie głównie zastąpiona przez EVO. Ponadto, należy podkreślić, iż bardziej właściwym podejściem do LDL-aferezy jest analiza częstości jej wykonywania, jako punktu końcowego, a nie bezpośrednio komparatora. W taki też sposób będzie analizowana w analizie ekonomicznej. LDL-afereza nie stanowi typowego komparatora, który miałby zostać zastąpiony ewolokumabem, ale raczej dodatkowy krok terapeutyczny, który można zaoferować pacjentom niezdolnym do kontrolowania poziomu LDL-C po dodaniu ewolokumabu do statyn i ezetymibu.

Ewolokumab był przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2015 r., w szerszym zakresie wskazań:

1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);
2. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP);
3. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP).

Lek uzyskał negatywną rekomendację, co było związane z brakiem dowodów dotyczących skuteczności ewolokumabu w zakresie twardych punktów końcowych. Ponadto ocena dotyczyła znacznie szerszej populacji niżeli niniejszy wniosek oraz odmiennej wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej – refundacji aptecznej EVO, w której możliwość zaadresowania ryzyk związanych z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, a więc i obciążenia budżetu płatnika publicznego, są bardzo ograniczone – w przeciwieństwie do refundacji w ramach programu lekowego.

Analiza wyników badania FOURIER z 2017 r. obejmująca twarde punkty końcowe (chorzy z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C \geq 70 mg/dl (1,8 mmol/l); N = 27 564; mediana okresu obserwacji: 2,2 lata) wykazała jednak, że stosowanie ewolokumabu związane było z mniejszą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym głównych złożonych punktów końcowych – pierwszorzędowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa oraz drugorzędowego punktu końcowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar), a także niektórych pojedynczych zdarzeń niepożądanych (tj. udar, rewaskularyzacja wieńcowa) w porównaniu z placebo — patrz Analiza kliniczna.¹²⁰

Ponadto, zgodnie z Opinią z dnia 8 maja 2017 r. dotyczącą LDL-aferezy stosowanej w hipercholesterolemii rodzinnej, Rada Przejrzystości uznała, że na podstawie najnowszych badań inhibitory PCSK9 ograniczać częstość wykonywania zabiegów LDL-aferezy, a nawet prowadzić do odstąpienia od nich. Zgodnie z powyższą opinią zasadne jest stworzenie programu lekowego, w którym określono by kryteria kwalifikacji do tego typu leczenia.²

Inny lek z grupy inhibitorów PCSK9, alirokumab, uzyskał ostatnio pozytywną opinię Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem zmiany tytułu programu na „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej” i zapewnienia użyteczności kosztowej terapii.^{121,122} Pomimo pozytywnej oceny AOTMiT lek ten na moment pisania analizy nie znajdował się na liście refundacyjnej.

Ewolokumab jest lekiem o udowodnionej wysokiej skuteczności i bezpieczeństwie w przeprowadzonych badaniach klinicznych z próbami kontrolnymi, opracowaniach

wtórnych¹²⁰ oraz w odnalezionych wytycznych polskich i zagranicznych (patrz rozdz. 2.11).

Kontekst kliniczny analizy według schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 17. Kontekst analizy wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<p>Dorośli pacjenci (wiek 18 lat i powyżej) z pewną diagnozą HeFH (tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy.</p> <p>Kwalifikacja do zabiegów LDL-aferezy: LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80mg lub rosuwastatyna 40mg, a następnie atorwastatyną 40-80mg lub rosuwastatyną 20-40mg w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego łącznie przez 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc • intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego przez łącznie 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc. <p>lub spełnienie w/w kryteriów w chwili rozpoczęcia leczenia LDL-aferezą (dotyczy pacjentów już leczonych).</p>
interwencja (I)	<p>Ew olokumab (Repatha[®], Amgen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 140 mg co 2 tyg. • 420 mg co miesiąc* <p>jako leczenie dodane do terapii skojarzonej z wykorzystaniem statyn i ezetymibu</p>
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • placebo (dołączone do dotychczasowej terapii statynami i ezetymibem) • LDL-afereza (komparator do dawkowy)
efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu LDL-C względem wartości początkowych, • odsetek pacjentów osiągających stężenie LDL-C <70 mg/dl lub <100 mg/dl, • zmiana poziomu innych parametrów lipidowych (TC, HDL-C, nie-HDL-C, TC/HDL-C, VLDL-C, ApoB, ApoA1, ApoB/ApoA1, TG, Lp(a), wolny PCSK9, hsCRP) względem wartości początkowych • uniknięcie LDL-aferezy <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem • zgony • ciężkie zdarzenia niepożądane • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia • zdarzenia niepożądane w miejscu wstrzyknięcia • obecność przeciwciał** • inne zdarzenia niepożądane
typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną

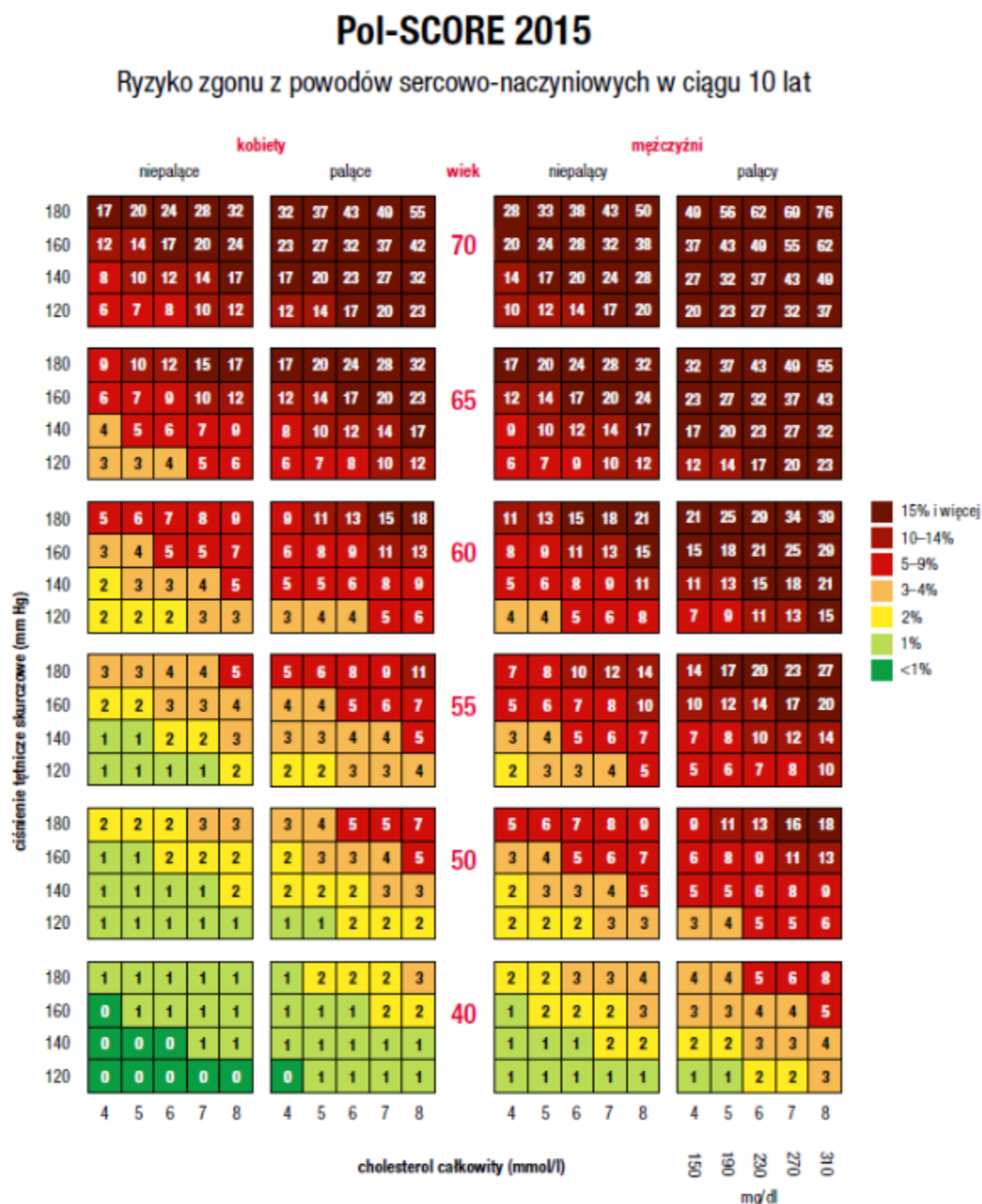
Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• badania wtórne• badania oceniające efektywność praktyczną• dodatkowe dowody naukowe

Apo - apolipoproteina; HDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein cholesterol*); hsCRP - wysoko czułe białko C-reaktywne (ang. *high-sensitivity C-reactive protein*); LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein cholesterol*); Lp(a) - lipoproteina (a); PCSK9 - konwertaza proproteiny subtilizyny/keksiny typu 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); TC - cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG - triglicerydy; VLDL - lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very-low-density lipoprotein cholesterol*).

* Celem umocnienia dowodów naukowych w analizie klinicznej poza ewolokumabem w dawce wnioskowanej - 140 mg co 2 tygodnie - w analizie uwzględniono drugą dawkę EVO zgodną z ChPL - 420 mg raz w miesiącu (dawki klinicznie równoważne), która niemniej jednak nie jest przedmiotem niniejszego wniosku; obie dawki analizowano osobno; ** wiążących i neutralizujących, skierowanych przeciwko ewolokumabowi.

9 Aneks 1

Ryc. 4 Tablice SCORE skalibrowane dla polskiej populacji (Pol-SCORE 2015). Liczby w tabeli oznaczają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat.⁶¹



10 Aneks 2

Tab. 18 Ceny substancji czynnych refundowanych w Polsce w leczeniu dyslipidemii (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r.¹⁰⁵)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Ezetymib										
Ezetimibum	Ezehron, tabletki, 10 mg	28 tabl.	5909991347161	48.0	23,22	24,38	30,23	28,15	30%	10,53
Ezetimibum	Ezen, tabletki, 10 mg	28 szt.	5909991096229	48.0	21,24	22,30	28,15	28,15	30%	8,45
Ezetimibum	Ezetimibe Mylan, tabl., 10 mg	28 szt.	5909991189822	48.0	37,80	39,69	45,54	28,15	30%	25,84
Ezetimibum	Ezetrol, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990221066	48.0	122,67	128,80	134,65	28,15	30%	114,95
Ezetimibum	Ezoleta, tabletki, 10 mg	30 szt.	5909991311407	48.0	22,77	23,91	30,00	30,00	30%	9,00
Ezetimibum	Ezolip, tabletki, 10 mg	30 tabl.	5909991304416	48.0	22,57	23,70	29,79	29,79	30%	8,94
Ezetimibum	Mizetib, tabletki, 10 mg	28 tabl.	5903060613973	48.0	41,04	43,09	48,94	28,15	30%	29,24
Ezetimibum	Symezet, tabletki w blistrze, 10 mg	30 szt.	5909991347529	48.0	29,16	30,62	36,71	30,16	30%	15,60
Ezetymib + atorwastatyna										
Ezetimibum + Atorva.statinum	Atozet, tabl. powł., 10+40 mg	30 szt.	5909991226633	48.0	131,43	138,00	144,09	30,16	30%	122,98

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Ezetimibum + Atorwa.statinum	Atozet, tabl. powł., 10+80 mg	30 szt.	5909991226725	48.0	131,43	138,00	144,09	30,16	30%	122,98
Statyny										
Atorwa.statinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990787586	46.0	7,94	8,34	9,64	3,95	30%	6,88
Atorwa.statinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990787609	46.0	14,74	15,48	17,93	7,89	30%	12,41
Atorwa.statinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990787647	46.0	26,68	28,01	32,12	15,78	30%	21,07
Atorwa.statinum	Atoris, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990991815	46.0	7,94	8,34	9,64	3,95	30%	6,88
Atorwa.statinum	Atoris, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	5909990336647	46.0	23,81	25,00	28,43	11,84	30%	20,14
Atorwa.statinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990991914	46.0	10,91	11,46	13,91	7,89	30%	8,39
Atorwa.statinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5909991013806	46.0	21,60	22,68	26,78	15,78	30%	15,73
Atorwa.statinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	5909990419173	46.0	32,72	34,36	39,75	23,67	30%	23,18
Atorwa.statinum	Atoris, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	5909990885282	46.0	14,36	15,08	18,51	11,84	30%	10,22
Atorwa.statinum	Atoris, tabl. powł., 30 mg	60 tabl.	5909990885299	46.0	27,22	28,58	33,98	23,67	30%	17,41
Atorwa.statinum	Atoris, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990623464	46.0	21,60	22,68	26,78	15,78	30%	15,73
Atorwa.statinum	Atoris, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	59099906234	46.0	43,20	45,36	51,76	31,56	30%	29,67

Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
			71							
Atorva.statinum	Atoris, tabl. powł., 40 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	5909990623488	46.0	68,04	71,44	79,79	47,34	30%	46,65
Atorva.statinum	Atoris, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	5909990885336	46.0	34,56	36,29	41,69	23,67	30%	25,12
Atorva.statinum	Atoris, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909990885374	46.0	45,36	47,63	54,03	31,56	30%	31,94
Atorva.statinum	Atorvagen, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990938926	46.0	7,78	8,17	10,61	7,89	30%	5,09
Atorva.statinum	Atorvagen, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990938995	46.0	15,55	16,33	20,43	15,78	30%	9,38
Atorva.statinum	Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990887262	46.0	3,08	3,23	4,53	3,95	30%	1,77
Atorva.statinum	Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990887279	46.0	6,26	6,57	9,02	7,89	30%	3,50
Atorva.statinum	Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990887286	46.0	12,20	12,81	16,91	15,78	30%	5,86
Atorva.statinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990900053	46.0	3,43	3,60	4,90	3,95	30%	2,14
Atorva.statinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990899920	46.0	6,91	7,26	9,71	7,89	30%	4,19
Atorva.statinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990900075	46.0	14,04	14,74	18,84	15,78	30%	7,79
Atorva.statinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	5909990900059	46.0	24,62	25,85	32,26	31,56	30%	10,17
Atorva.statinum	Atorvastatin Vitama, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	59099912007	46.0	6,16	6,47	8,92	7,89	30%	3,40

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
			87							
Atorva.statinum	Atorvastatin Vitama, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909991201050	46.0	12,31	12,93	17,03	15,78	30%	5,98
Atorva.statinum	Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990848904	46.0	4,27	4,48	5,78	3,95	30%	3,02
Atorva.statinum	Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990849086	46.0	7,77	8,16	10,61	7,89	30%	5,09
Atorva.statinum	Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990849246	46.0	15,44	16,21	20,31	15,78	30%	9,26
Atorva.statinum	Atorvasteterol, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990077847	46.0	7,99	8,39	9,69	3,95	30%	6,93
Atorva.statinum	Atorvasteterol, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990077939	46.0	15,98	16,78	19,23	7,89	30%	13,71
Atorva.statinum	Atorvasteterol, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990078028	46.0	31,97	33,57	37,67	15,78	30%	26,62
Atorva.statinum	Atorvasteterol, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909991041298	46.0	28,26	29,67	36,07	31,56	30%	13,98
Atorva.statinum	Atorvox, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990573400	46.0	7,34	7,71	9,01	3,95	30%	6,25
Atorva.statinum	Atorvox, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990573530	46.0	12,42	13,04	15,49	7,89	30%	9,97
Atorva.statinum	Atorvox, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990573547	46.0	23,22	24,38	28,48	15,78	30%	17,43
Atorva.statinum	Attractin, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990078141	46.0	6,03	6,33	7,63	3,95	30%	4,87
Atorva.statinum	Attractin, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	59099900782	46.0	11,88	12,47	14,92	7,89	30%	9,40

Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
		szt.]	64							
Atorva.statinum	Atractin, tabl. powł. 40 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990078356	46.0	23,76	24,95	29,05	15,78	30%	18,00
Atorva.statinum	Atrox, tabl. powł. 80 mg	30 szt.	5909991011383	46.0	32,83	34,47	40,87	31,56	30%	18,78
Atorva.statinum	Atrox 10, tabl. powł. 10 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909991124618	46.0	7,75	8,14	9,44	3,95	30%	6,68
Atorva.statinum	Atrox 10, tabl. powł. 10 mg	60 tabl.	5907695215137	46.0	6,34	6,66	9,11	7,89	30%	3,59
Atorva.statinum	Atrox 10, tabl. powł. 10 mg	90 szt.	5907695215359	46.0	9,16	9,62	13,05	11,84	30%	4,76
Atorva.statinum	Atrox 20, tabl. powł. 20 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909991124717	46.0	12,05	12,65	15,10	7,89	30%	9,58
Atorva.statinum	Atrox 20, tabl. powł. 20 mg	60 tabl.	5907695215144	46.0	12,68	13,31	17,41	15,78	30%	6,36
Atorva.statinum	Atrox 20, tabl. powł. 20 mg	90 szt.	5907695215366	46.0	18,32	19,24	24,63	23,67	30%	8,06
Atorva.statinum	Atrox 40, tabl. powł. 40 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909991124816	46.0	24,17	25,38	29,48	15,78	30%	18,43
Atorva.statinum	Atrox 40, tabl. powł. 40 mg	60 tabl.	5907695215151	46.0	25,36	26,63	33,03	31,56	30%	10,94
Atorva.statinum	Atrox 40, tabl. powł. 40 mg	90 szt.	5907695215373	46.0	36,63	38,46	46,81	46,81	30%	14,04
Atorva.statinum	Corator, tabl. powł. 10 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909991150914	46.0	7,14	7,50	8,80	3,95	30%	6,04
Atorva.statinum	Corator, tabl. powł. 20 mg	30 szt. (3 blister po 10	59099911510	46.0	12,04	12,64	15,09	7,89	30%	9,57

Substancja czynna	Nazwa, postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
		szt.)	10							
Atorva.statinum	Corator, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909991151119	46.0	20,49	21,51	25,61	15,78	30%	14,56
Atorva.statinum	Lambrinex, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990905508	46.0	4,86	5,10	6,40	3,95	30%	3,64
Atorva.statinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	5909990905539	46.0	6,16	6,47	8,92	7,89	30%	3,40
Atorva.statinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	5909990905553	46.0	9,23	9,69	13,12	11,84	30%	4,83
Atorva.statinum	Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990905638	46.0	7,77	8,16	10,61	7,89	30%	5,09
Atorva.statinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	60 tabl.	5909990905652	46.0	12,31	12,93	17,03	15,78	30%	5,98
Atorva.statinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	5909990905676	46.0	18,36	19,28	24,68	23,67	30%	8,11
Atorva.statinum	Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990905782	46.0	15,53	16,31	20,41	15,78	30%	9,36
Atorva.statinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	60 tabl.	5909990905805	46.0	24,47	25,69	32,09	31,56	30%	10,00
Atorva.statinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	5909990905867	46.0	36,72	38,56	46,91	46,91	30%	14,07
Atorva.statinum	Larus, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990078530	46.0	6,19	6,50	7,80	3,95	30%	5,04
Atorva.statinum	Larus, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990078707	46.0	6,66	6,99	9,44	7,89	30%	3,92
Atorva.statinum	Larus, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist po 10	59099900787	46.0	19,04	19,99	24,09	15,78	30%	13,04

Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
		szt.)	90							
Atorva.statinum	Storvas CRT, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909991042097	46.0	4,15	4,36	5,66	3,95	30%	2,90
Atorva.statinum	Storvas CRT, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909991042103	46.0	8,19	8,60	11,05	7,89	30%	5,53
Atorva.statinum	Storvas CRT, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909991042134	46.0	16,58	17,41	21,51	15,78	30%	10,46
Atorva.statinum	Storvas CRT, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909991042141	46.0	32,83	34,47	40,87	31,56	30%	18,78
Atorva.statinum	Torvacard, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	5909990957071	46.0	39,59	41,57	47,97	31,56	30%	25,88
Atorva.statinum	Torvacard 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990338290	46.0	7,86	8,25	9,55	3,95	30%	6,79
Atorva.statinum	Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990338368	46.0	11,34	11,91	14,36	7,89	30%	8,84
Atorva.statinum	Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990338436	46.0	19,98	20,98	25,08	15,78	30%	14,03
Atorva.statinum	Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt. (9 blist po 10 szt.)	5909990338443	46.0	59,94	62,94	71,29	47,34	30%	38,15
Atorva.statinum	Torvalipin, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990053179	46.0	7,29	7,65	8,95	3,95	30%	6,19
Atorva.statinum	Torvalipin, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990053230	46.0	11,34	11,91	14,36	7,89	30%	8,84
Atorva.statinum	Torvalipin, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990053278	46.0	19,44	20,41	24,51	15,78	30%	13,46
Atorva.statinum	Tulip, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist po 10	59099909988	46.0	7,99	8,39	9,69	3,95	30%	6,93

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
		szt.)	14							
Atorva.statinum	Tulip, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (6 blister po 10 szt.)	5909990998821	46.0	15,98	16,78	19,23	7,89	30%	13,71
Atorva.statinum	Tulip, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	5909990998838	46.0	23,76	24,95	28,38	11,84	30%	20,09
Atorva.statinum	Tulip, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990998913	46.0	12,96	13,61	16,06	7,89	30%	10,54
Atorva.statinum	Tulip, tabl. powł., 20 mg	60 szt. (6 blister po 10 szt.)	5909990998920	46.0	23,22	24,38	28,48	15,78	30%	17,43
Atorva.statinum	Tulip, tabl. powł., 20 mg	90 szt. (9 blister po 10 szt.)	5909990998937	46.0	34,02	35,72	41,12	23,67	30%	24,55
Atorva.statinum	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990810161	46.0	16,42	17,24	21,34	15,78	30%	10,29
Atorva.statinum	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	5909990810178	46.0	27,71	29,10	35,50	31,56	30%	13,41
Atorva.statinum	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	90 tabl.	5909990810185	46.0	41,55	43,63	51,98	47,34	30%	18,84
Atorva.statinum	Tulip 80 mg, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909990810208	46.0	43,20	45,36	51,76	31,56	30%	29,67
Lova.statinum	Liprox, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990842315	46.0	12,85	13,49	14,57	3,27	30%	12,28
Lova.statinum	Lovasterol, tabl., 20 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990422159	46.0	13,93	14,63	15,71	3,27	30%	13,42
Lova.statinum	Lovastin, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990756629	46.0	11,99	12,59	13,67	3,27	30%	11,38
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 10 mg	28 tabl.	59099912649	46.0	5,44	5,71	8,03	7,36	30%	2,88

Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
			18							
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 10 mg	30 tabl.	5909991264925	46.0	5,83	6,12	8,57	7,89	30%	3,05
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 20 mg	28 tabl.	5909991264994	46.0	10,89	11,43	15,36	14,73	30%	5,05
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	5909991265007	46.0	11,66	12,24	16,34	15,78	30%	5,29
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 40 mg	28 tabl.	5909991265076	46.0	21,77	22,86	29,00	29,00	30%	8,70
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	5909991265083	46.0	23,33	24,50	30,91	30,91	30%	9,27
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 5 mg	28 tabl.	5909991264840	46.0	2,72	2,86	4,07	3,68	30%	1,49
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 5 mg	30 tabl.	5909991264857	46.0	2,92	3,07	4,37	3,95	30%	1,61
Rosuvastatinum	Crosuva, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909991021184	46.0	5,70	5,99	8,31	7,36	30%	3,16
Rosuvastatinum	Crosuva, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909991021337	46.0	11,56	12,14	16,07	14,73	30%	5,76
Rosuvastatinum	Crosuva, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909991021375	46.0	22,66	23,79	29,93	29,46	30%	9,31
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909991000141	46.0	8,02	8,42	10,74	7,36	30%	5,59
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909991000158	46.0	15,69	16,47	20,40	14,73	30%	10,09
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	59099910001	46.0	23,11	24,27	30,41	29,46	30%	9,79

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
			65							
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909991000103	46.0	4,70	4,94	6,15	3,68	30%	3,57
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990919604	46.0	6,12	6,43	8,88	7,89	30%	3,36
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990919659	46.0	12,42	13,04	17,14	15,78	30%	6,09
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990919673	46.0	24,52	25,75	32,15	31,56	30%	10,06
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	5909990919574	46.0	3,07	3,22	4,52	3,95	30%	1,76
Rosuvastatinum	Rosugen, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990921997	46.0	5,44	5,71	8,03	7,36	30%	2,88
Rosuvastatinum	Rosugen, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	5909990922185	46.0	10,89	11,43	15,36	14,73	30%	5,05
Rosuvastatinum	Rosugen, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	5909990922406	46.0	21,77	22,86	29,00	29,00	30%	8,70
Rosuvastatinum	Rosugen, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990921805	46.0	2,72	2,86	4,07	3,68	30%	1,49
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991085674	46.0	5,79	6,08	8,40	7,36	30%	3,25
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	5909991085698	46.0	11,60	12,18	16,11	14,73	30%	5,80
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	5909991085759	46.0	11,58	12,16	16,09	14,73	30%	5,78
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powł., 20 mg	56 szt.	59099910857	46.0	23,19	24,35	30,49	29,46	30%	9,87

Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
			73							
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powł. 40 mg	28 szt.	5909991085841	46.0	23,16	24,32	30,46	29,46	30%	9,84
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powł. 40 mg	56 szt.	5909991085865	46.0	46,40	48,72	58,07	58,07	30%	17,42
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powł. 5 mg	28 szt.	5909991085599	46.0	2,89	3,03	4,24	3,68	30%	1,66
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powł. 5 mg	56 szt.	5909991085636	46.0	5,80	6,09	8,41	7,36	30%	3,26
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. 10 mg	28 szt.	5909990895250	46.0	13,50	14,18	16,50	7,36	30%	11,35
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	5909990895304	46.0	18,57	19,50	24,90	23,67	30%	8,33
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. 15 mg	28 szt.	5909990895380	46.0	14,31	15,03	18,26	11,05	30%	10,53
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powł. 15 mg	56 szt.	5909990895403	46.0	25,27	26,53	31,66	22,09	30%	16,20
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 15 mg	90 tabl.	5909990895458	46.0	27,85	29,24	36,13	35,51	30%	11,27
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. 20 mg	28 szt.	5909990895533	46.0	19,44	20,41	24,34	14,73	30%	14,03
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	5909990895588	46.0	37,13	38,99	47,34	47,34	30%	14,20
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. 30 mg	28 szt.	5909990895663	46.0	26,89	28,23	33,37	22,09	30%	17,91
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powł. 30 mg	56 szt.	59099908956	46.0	50,54	53,07	61,03	44,18	30%	30,10

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
			87							
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 30 mg	90 tabl.	5909990895724	46.0	55,70	58,49	68,84	68,84	30%	20,65
Rosuvastatinum	Roswera, tabl, 40 mg	28 szt.	5909990895786	46.0	38,88	40,82	46,96	29,46	30%	26,34
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	5909990895892	46.0	74,26	77,97	90,27	90,27	30%	27,08
Rosuvastatinum	Roswera, tabl, 5 mg	28 szt.	5909990895106	46.0	7,94	8,34	9,55	3,68	30%	6,97
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 5 mg	90 tabl.	5909990895182	46.0	9,29	9,75	13,18	11,84	30%	4,89
Rosuvastatinum	Suvar dio, tabl. powl, 10 mg	28 szt.	5909990791743	46.0	5,81	6,10	8,42	7,36	30%	3,27
Rosuvastatinum	Suvar dio, tabl. powl, 20 mg	28 szt.	5909990791873	46.0	11,61	12,19	16,12	14,73	30%	5,81
Rosuvastatinum	Suvar dio, tabletki powlekane, 40 mg	28 szt.	5909990792009	46.0	22,84	23,98	30,12	29,46	30%	9,50
Rosuvastatinum	Suvar dio, tabletki powlekane, 5 mg	28 szt.	5909990791606	46.0	2,85	2,99	4,20	3,68	30%	1,62
Rosuvastatinum	Zahron, tabl powl, 10 mg	28 szt.	5909990802623	46.0	5,72	6,01	8,32	7,36	30%	3,17
Rosuvastatinum	Zahron, tabl powl, 10 mg	56 szt.	5909990802647	46.0	11,50	12,08	16,02	14,73	30%	5,71
Rosuvastatinum	Zahron, tabl powl, 15 mg	28 szt.	5909991333959	46.0	8,59	9,02	12,25	11,05	30%	4,52
Rosuvastatinum	Zahron, tabl powl, 15 mg	56 szt.	59099913339	46.0	17,16	18,02	23,17	22,09	30%	7,71

Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
			73							
Rosuvastatinum	Zahron, tabl powl, 20 mg	28 szt.	5909990802685	46.0	12,87	13,51	17,44	14,73	30%	7,13
Rosuvastatinum	Zahron, tabl powl, 20 mg	56 szt.	5909990802708	46.0	22,68	23,81	29,95	29,46	30%	9,33
Rosuvastatinum	Zahron, tabl powl, 30 mg	28 szt.	5909991334062	46.0	17,16	18,02	23,17	22,09	30%	7,71
Rosuvastatinum	Zahron, tabl powl, 30 mg	56 szt.	5909991334086	46.0	34,33	36,05	44,01	44,01	30%	13,20
Rosuvastatinum	Zahron, tabl powl, 40 mg	28 szt.	5909990802753	46.0	22,68	23,81	29,95	29,46	30%	9,33
Rosuvastatinum	Zahron, tabl powl, 40 mg	56 szt.	5909990802777	46.0	45,36	47,63	56,98	56,98	30%	17,09
Rosuvastatinum	Zahron, tabl powl, 5 mg	28 szt.	5909990802562	46.0	2,86	3,00	4,21	3,68	30%	1,63
Rosuvastatinum	Zahron, tabl powl, 5 mg	56 szt.	5909990802586	46.0	5,72	6,01	8,32	7,36	30%	3,17
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powl, 10 mg	28 szt. (4 blist po 7 szt.)	5909990777785	46.0	6,74	7,08	9,40	7,36	30%	4,25
Rosuvastatinum	Zaranta, tabletki powlekane, 15 mg	56 tabl.	5997001369333	46.0	17,14	18,00	23,14	22,09	30%	7,68
Rosuvastatinum	Zaranta, tabletki powlekane, 15 mg	90 tabl.	5909991347079	46.0	27,54	28,92	35,81	35,51	30%	10,95
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powl, 20 mg	28 szt. (4 blist po 7 szt.)	5909990777839	46.0	13,45	14,12	18,05	14,73	30%	7,74
Rosuvastatinum	Zaranta, tabletki powlekane, 30 mg	56 tabl.	59970013693	46.0	34,27	35,98	43,93	43,93	30%	13,18

Substancja czynna	Nazwa, postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
			40							
Rosuvastatinum	Zaranta, tabletki powlekane, 30 mg	90 tabl.	5909991347109	46.0	55,08	57,83	68,18	68,18	30%	20,45
Simvastatinum	Apo-Simva 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990618279	46.0	6,43	6,75	7,62	2,63	30%	5,78
Simvastatinum	Apo-Simva 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990618286	46.0	11,39	11,96	13,69	5,26	30%	10,01
Simvastatinum	Apo-Simva 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990618293	46.0	18,90	19,85	22,95	10,52	30%	15,59
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist po 14 szt.)	5909990649532	46.0	6,05	6,35	7,97	4,91	30%	4,53
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909991048488	46.0	2,38	2,50	4,22	4,22	30%	1,27
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist po 14 szt.)	5909990649655	46.0	12,10	12,71	15,64	9,82	30%	8,77
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909991048495	46.0	4,75	4,99	8,09	8,09	30%	2,43
Simvastatinum	Simorion, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990793853	46.0	3,62	3,80	4,61	2,45	30%	2,90
Simvastatinum	Simorion, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990794140	46.0	5,94	6,24	7,86	4,91	30%	4,42
Simvastatinum	Simorion, tabl. powl., 20 mg	98 szt.	5909990794157	46.0	18,36	19,28	23,61	17,18	30%	11,58
Simvastatinum	Simorion, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909990794089	46.0	10,80	11,34	14,27	9,82	30%	7,40
Simvastatinum	Simratio 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist po 14	59099910197	46.0	5,94	6,24	7,05	2,45	30%	5,34

Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
		szt.)	23							
Simvastatinum	Simratio 20, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909991019822	46.0	11,88	12,47	14,09	4,91	30%	10,65
Simvastatinum	Simratio 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909991019945	46.0	22,68	23,81	26,74	9,82	30%	19,87
Simvastatinum	Simvacard 10, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990940110	46.0	5,86	6,15	6,96	2,45	30%	5,25
Simvastatinum	Simvacard 20, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990940219	46.0	10,80	11,34	12,96	4,91	30%	9,52
Simvastatinum	Simvacard 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990940318	46.0	22,03	23,13	26,06	9,82	30%	19,19
Simvastatinum	Simvachol, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990941025	46.0	3,67	3,85	4,65	2,45	30%	2,94
Simvastatinum	Simvachol, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990941124	46.0	7,34	7,71	9,33	4,91	30%	5,89
Simvastatinum	Simvachol, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990941223	46.0	14,69	15,42	18,35	9,82	30%	11,48
Simvastatinum	Simvacor, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990336623	46.0	5,40	5,67	6,54	2,63	30%	4,70
Simvastatinum	Simvacor, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990336630	46.0	10,80	11,34	13,07	5,26	30%	9,39
Simvastatinum	Simvagama 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909991146016	46.0	4,10	4,31	5,18	2,63	30%	3,34
Simvastatinum	Simvagama 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909991146115	46.0	8,10	8,51	10,24	5,26	30%	6,56
Simvastatinum	Simvagama 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	59099911462	46.0	17,82	18,71	21,81	10,52	30%	14,45

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
		szt.)	14							
Simvastatinum	Simvagen 20, tabl. powł. 20 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990743650	46.0	5,35	5,62	7,24	4,91	30%	3,80
Simvastatinum	Simvagen 40, tabl. powł. 40 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990743667	46.0	10,69	11,22	14,15	9,82	30%	7,28
Simvastatinum	SimvaHEXAL 10, tabl. powł. 10 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990623273	46.0	6,32	6,64	7,51	2,63	30%	5,67
Simvastatinum	SimvaHEXAL 20, tabl. powł. 20 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990623297	46.0	12,64	13,27	15,00	5,26	30%	11,32
Simvastatinum	SimvaHEXAL 40, tabl. powł. 40 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990623334	46.0	21,60	22,68	25,78	10,52	30%	18,42
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powł. 10 mg	28 szt.	5909990723591	46.0	3,02	3,17	3,99	2,45	30%	2,28
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powł. 20 mg	28 szt.	5909990723812	46.0	4,32	4,54	6,16	4,91	30%	2,72
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powł. 20 mg	30 szt.	5909990723829	46.0	4,54	4,77	6,50	5,26	30%	2,82
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powł. 40 mg	28 szt.	5909990724031	46.0	8,64	9,07	12,00	9,82	30%	5,13
Simvastatinum	Simvastatin Genoptim, tabl. powł. 20 mg	28 szt.	5907553016012	46.0	4,75	4,99	6,61	4,91	30%	3,17
Simvastatinum	Simvastatin Genoptim, tabl. powł. 40 mg	28 szt.	5907553016029	46.0	8,64	9,07	12,00	9,82	30%	5,13
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powł. 10 mg	100 szt.	5909990706464	46.0	3,60	3,78	6,45	6,45	30%	1,94
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powł. 10	28 szt.	59099907063	46.0	1,07	1,12	1,93	1,93	30%	0,58

Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
	mg		96							
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powł. 10 mg	30 szt.	5909990706402	46.0	1,07	1,12	1,99	1,99	30%	0,60
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powł. 20 mg	100 szt.	5909990706594	46.0	7,19	7,55	11,94	11,94	30%	3,58
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powł. 20 mg	28 szt.	5909990706532	46.0	2,15	2,26	3,88	3,88	30%	1,16
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powł. 20 mg	30 szt.	5909990706549	46.0	2,15	2,26	3,99	3,99	30%	1,20
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powł. 40 mg	100 szt.	5909990706693	46.0	14,40	15,12	21,95	21,95	30%	6,59
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powł. 40 mg	28 szt.	5909990706631	46.0	4,31	4,53	7,46	7,46	30%	2,24
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powł. 40 mg	30 szt.	5909990706648	46.0	4,31	4,53	7,63	7,63	30%	2,29
Simvastatinum	Simvastaterol, tabl. powł. 10 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990927616	46.0	6,05	6,35	7,16	2,45	30%	5,45
Simvastatinum	Simvastaterol, tabl. powł. 20 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990927715	46.0	12,10	12,71	14,33	4,91	30%	10,89
Simvastatinum	Simvastaterol, tabl. powł. 40 mg	28 szt. (4 blister po 7 szt.)	5909990927838	46.0	24,19	25,40	28,33	9,82	30%	21,46
Simvastatinum	Sistat, tabl. powł. 10 mg	28 szt.	5909991261139	46.0	0,99	1,04	1,85	1,85	30%	0,56
Simvastatinum	Sistat, tabl. powł. 20 mg	28 szt.	5909991261184	46.0	1,99	2,09	3,72	3,72	30%	1,12
Simvastatinum	Sistat, tabl. powł. 40 mg	28 szt.	59099912612	46.0	3,99	4,19	7,12	7,12	30%	2,14

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
			38							
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990914012	46.0	5,29	5,55	6,36	2,45	30%	4,65
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	5909990914111	46.0	11,72	12,31	13,93	4,91	30%	10,49
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	5909990982714	46.0	18,25	19,16	22,09	9,82	30%	15,22
Simvastatinum	Vastan, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909991073114	46.0	5,27	5,53	6,34	2,45	30%	4,63
Simvastatinum	Vastan, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909991073213	46.0	10,67	11,20	12,82	4,91	30%	9,38
Simvastatinum	Ximve, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990935116	46.0	5,83	6,12	6,99	2,63	30%	5,15
Simvastatinum	Ximve, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990055722	46.0	10,69	11,22	12,84	4,91	30%	9,40
Simvastatinum	Ximve, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990935215	46.0	11,45	12,02	13,75	5,26	30%	10,07
Simvastatinum	Ximve, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990935314	46.0	19,01	19,96	23,06	10,52	30%	15,70
Simvastatinum	Zocor 10, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990365913	46.0	9,50	9,98	10,79	2,45	30%	9,08
Simvastatinum	Zocor 20, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990366026	46.0	15,52	16,30	17,92	4,91	30%	14,48
Simvastatinum	Zocor 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blister po 14 szt.)	5909990769124	46.0	23,98	25,18	28,10	9,82	30%	21,23
Fibraty										

Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Ciprofibratum	Lipantor, kaps., 100 mg	30 kaps. (3 blist po 10 szt.)	5909990376612	47.0	21,01	22,06	26,41	18,25	30%	13,64
Fenofibratum	Apo-Feno 200 M, kaps. twarde, 200 mg	30 szt.	5909990909414	47.0	14,67	15,40	19,75	18,25	30%	6,98
Fenofibratum	Biofibrat, kaps. twarde, 200 mg	30 szt.	5909990754496	47.0	15,55	16,33	20,68	18,25	30%	7,91
Fenofibratum	Biofibrat, kaps. twarde, 267 mg	30 szt.	5909990754526	47.0	20,95	22,00	27,31	24,36	30%	10,26
Fenofibratum	Fenardin, kaps. twarde, 160 mg	30 szt. (3 blist po 10)	5909990713974	47.0	15,88	16,67	21,03	18,25	30%	8,26
Fenofibratum	Fenardin, kaps. twarde, 267 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990611065	47.0	21,06	22,11	27,42	24,36	30%	10,37
Fenofibratum	Grofibrat, kaps., 100 mg	50 szt.	5909990109814	47.0	8,64	9,07	12,95	12,95	30%	3,89
Fenofibratum	Grofibrat 200, kaps., 200 mg	30 szt.	5909990492114	47.0	14,04	14,74	19,09	18,25	30%	6,32
Fenofibratum	Grofibrat 5, tabl. powł., 160 mg	30 tabl.	5909991212339	47.0	13,61	14,29	18,64	18,25	30%	5,87
Fenofibratum	Grofibrat 5, tabletki powlekane, 160 mg	60 szt.	5907594031500	47.0	27,54	28,92	35,70	35,70	30%	10,71
Fenofibratum	Grofibrat 5, tabletki powlekane, 160 mg	90 szt.	5907594031609	47.0	41,04	43,09	51,87	51,87	30%	15,56
Fenofibratum	Grofibrat 5, tabl. powł., 215 mg	30 tabl.	5909991201173	47.0	18,14	19,05	24,36	24,36	30%	7,31
Fenofibratum	Grofibrat 5, tabletki powlekane, 215 mg	60 szt.	5907594031708	47.0	36,72	38,56	46,78	46,78	30%	14,03

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Numer grupy limitowej	Urządowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Fenofibratum	Grofibrat 5, tabletki powlekane, 215 mg	90 szt.	5907594031807	47.0	55,08	57,83	68,05	68,05	30%	20,42
Fenofibratum	Lipanthyl 200M, kaps., 200 mg	30 szt. (2 blist po 15 szt.)	5909990687947	47.0	20,22	21,23	25,58	18,25	30%	12,81
Fenofibratum	Lipanthyl 267M, kaps., 267 mg	30 szt.	5909990492817	47.0	26,99	28,34	33,65	24,36	30%	16,60
Fenofibratum	Lipanthyl Supra 160, tabl. powl., 160 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990903917	47.0	20,22	21,23	25,58	18,25	30%	12,81
Fenofibratum	Lipanthyl Supra 215 mg, tabl. powl., 215 mg	30 szt. (3 blist po 10 szt.)	5909990431342	47.0	26,99	28,34	33,65	24,36	30%	16,60

Zestawione leki są bezpłatne 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).

Tab. 19. Wycena zabiegu LDL-aferezy.

Procedura	Katalog produktów	Wartość punktowa	Wartość punktu, zł	Wartość produktu, zł
Hospitalizacja związana z LDL-aferezą (5.52.01.0001466)	Katalog produktów odrębnych (1b)	5 841	1,00	5 841,00
LDL-afereza (5.53.01.0001466)	Katalog do sumowania (1c)	5 624,32	1,00	5 624,32

Na podstawie Zarządzenia nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspospecjalistyczne.

Spis tabel

Tab. 1 Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania hipercholesterolemii rodzinnej w poszczególnych populacjach wg Austin 2004.	17
Tab. 2 Częstość występowania zgonów z powodu chorób układu krążenia w Polsce wg danych archiwalnych GUS, cz. 1.	22
Tab. 3 Częstość występowania zgonów z powodu chorób układu krążenia w Polsce wg danych archiwalnych GUS, cz. 2.	22
Tab. 4 Ryzyko występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od osiągniętego stężenia LDL-C.	25
Tab. 5. Zaadaptowane do warunków polskich kryteria rozpoznawania <i>FH</i> według <i>The Simon Broome Register Group</i> i <i>Dutch Lipid Network-WHO</i>	28
Tab. 6. Strategia postępowania w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia LDL-C w surowicy – ESC/EAS 2016.	30
Tab. 7. Poziomy wiarygodności danych i klasy rekomendacji obowiązujące w wytycznych ESC/EAS 2016.	31
Tab. 8 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	34
Tab. 9 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dla ewolokumabu.	40
Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących ewolokumabu.	49
Tab. 11 Działania niepożądane ewolokumabu.	54
Tab. 12. Substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu dyslipidemii (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r i charakterystyk produktów leczniczych ze strony URPL).	55
Tab. 13. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii.	59
Tab. 14 Średnia redukcja LDL-C, HDL-C, Lp(a) i TG dla różnych metod LDL-aferezy.	91
Tab. 17. Kontekst analizy wg schematu PICO(S).	102
Tab. 18 Ceny substancji czynnych refundowanych w Polsce w leczeniu dyslipidemii (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r.	105
Tab. 19. Wycena zabiegu LDL-aferezy.	124

Spis rycin

Ryc. 1. Rozpowszechnienie występowania podwyższonego stężenia cholesterolu we krwi (TC \geq 5,0 mmol/l) wg WHO w 2008 r.....	16
Ryc. 2 Przyczyny zgonów w Polsce wg WHO 2014.....	17
Ryc. 3 Wykrywalność hipercholesterolemii na świecie (odsetek osób z rozpoznaniem wśród szacowanej liczby chorych).....	19
Ryc. 4. Tablice SCORE skalibrowane dla polskiej populacji (Pol-SCORE 2015). Liczby w tabeli oznaczają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat.....	104

Piśmiennictwo

¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.

² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 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. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/188/ORP/U_18_153_170508_opinia_114_LDL_afereza_art_31n.pdf [dostęp: 13.10.2018 r.].

³ Kędzińska-Kapuzo K, Kusztal M, Walatek B, Marczewski K, Naumnik B, Małyszko J, Durlik M, Ciechanowski K, Nowicki M. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w sprawie prowadzenia terapii pozaustrojowych oczyszczania krwi (aferezy) oraz zasad ich refundacji. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2017;21(3).

⁴ 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. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) do spraw leczenia zaburzeń lipidowych. Dokument opracowano przy szczególnym udziale European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). Tłumaczenie: Jędrusik P. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 11: 1234–318.

⁵ 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.

⁶ Szczekliki A. Interna Szczekliki. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.

⁷ National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.

⁸ Lau DCW, Gupta M, Pearson GJ. New Canadian Guidelines for the Diagnosis and Management of Dyslipidemia.

http://www.canadianhealthcarenetwork.ca/files/2010/02/Dyslipidemia_Guidelines_Feb2010.pdf [stan na 12.10.2018 r.].

⁹ Filipiak KJ, Cybulska B, Dudek D, Grajek S, Gumprecht J, Imiela J, Jankowski P, Kasprzak JD, Mamcarz A, Narkiewicz K, Rynkiewicz A, Siebert J, Tykarski A, Woźakowska-Kapłon B, Zdrojewski

T. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopocka Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2011; 8(1), 1–4.

¹⁰ Lewartowski B. PCSK9 – początek przełomu w zapobieganiu i leczeniu miażdżycy? *Kardiologia Polska* 2009;67:782-6.

¹¹ Vuorio A, Tikkanen MJ, Kovanen PT. Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein - a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2014 May 6;10:263-70.

¹² Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Aug 4;111(31-32):523-9.

¹³ Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, Filipiak KJ, Guzik T, Idzior Waluś B, Imiela J, Jankowski P, Kłosiewicz Latoszek L, Limon J, Myśliwiec M, Opolski G, Steciwko A, Stępińska J, Zdrojewski T. Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. *Kardiologia Polska* 2013;71(1):107-11.

¹⁴ Cybulska B. Wykrywanie, ocena i leczenie hipercholesterolemii u dorosłych - cz. IV.III Raport Zespołu Ekspertów National Cholesterol Education Program (USA) 2003 wg Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication No. 02-5215, September 2002. <http://www.mp.pl/artykuly/14970> [stan na 12.10.2018 r.].

¹⁵ Vogt A. The genetics of familial hypercholesterolemia and emerging therapies. *Appl Clin Genet.* 2015 Jan 28;8:27-36.

¹⁶ World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. CHOL_01: Raised total cholesterol (≥ 5.0 mmol/L) (crude estimate). http://apps.who.int/gho/data/node.imr.CHOL_01?lang=en [stan na 12.10.2018 r.].

¹⁷ World Health Organization. Blood Cholesterol, 2008. http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/cholesterol_prevalence/atlas.html [stan na 12.10.2018 r.].

¹⁸ World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. Mean total cholesterol trends (age-standardized estimate) Global. <http://apps.who.int/gho/data/view.main.GLOBAL12469?lang=en> [stan na 12.10.2018 r.].

¹⁹ World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. CHOL_06: Raised total cholesterol (≥ 6.2 mmol/L) (crude estimate). http://apps.who.int/gho/data/node.imr.CHOL_06?lang=en [stan na 12.10.2018 r.].

²⁰ Broda G, Rywik S. Wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności – projekt WOBASZ. Zdefiniowanie problemu oraz cele badania. *Kardiologia Polska.* 2005;63:6 (supl. 4).

²¹ World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2014. Poland. http://www.who.int/nmh/countries/pol_en.pdf?ua=1 [stan na 12.10.2018 r.].

²² Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2013 Apr;34(13):962-71.

²³ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averno M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(45):3478-90a.

²⁴ Walzer S, Travers K, Rieder S, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. *Clinical Outcomes Res*. 2013 May 3;5:189-92.

²⁵ Izar MC, Machado VA, Fonseca FA. Genetic screening for homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Appl Clin Genet*. 2010 Dec 8;3:147-57.

²⁶ Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Aug 4;111(31-32):523-9.

²⁷ Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004 Sep 1;160(5):407-20.

²⁸ Pajak A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, Jankowski P. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci*. 2016 Aug 1;12(4):687-96. doi: 10.5114/aoms.2016.59700. Epub 2016 May 5.

²⁹ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averno M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(45):3478-90a.

³⁰ Franke JG. Dutch national screening and disease management program for Familial Hypercholesterolemia (FH) – A model for Saudi Arabia? *J Saudi Heart Assoc*. 2009 Oct; 21(4): 259–260.

³¹ Kłosiewicz-Latoszek L, Cybulska B, Białobrzaska-Paluszkiwicz J, Jagielska A, Janowska J, Danowska D, Reguła A, Stroniawska-Woźniak M. Clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia in a Polish outpatient metabolic clinic: a retrospective observational study. *Arch Med Sci*. 2018 Aug;14(5):962-970. doi: 10.5114/aoms.2017.71855. Epub 2017 Nov 30.

³² ██████████ Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, 2018.

³³ Górski B, Górka R. Wpływ zapalenia przyzębia na wybrane czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. *Dent. Med. Probl*. 2011;48(3):399–404.

³⁴ Wojakowski W, Hrycek E. Hipercholesterolemia. *Medycyna Praktyczna*. <http://www.mp.pl/pacjent/choroby/88295,hipercholesterolemia> [stan na 19.09.2018 r.].

³⁵ Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717–31.

³⁶ Krajowe Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii Rodzinnej. Hipercholesterolemia rodzinna - definicja, patofizjologia, rozpoznanie. http://hipercholesterolemia.com.pl/FH_definicja_patofizjologia_rozpoznanie,54 [stan na 19.09.2018 r.].

³⁷ Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999;142:105-12.

³⁸ Idzior-Waluś B, Sanak M, Starzyk J, Czarnecka D, Waluś-Miarka M. Autosomalna dominująca hipercholesterolemia - niedoceniony problem diagnostyczny i kliniczny. *Kardiologia Polska* 2009; 67: 1015-22.

³⁹ Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):3956-64.

⁴⁰ World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet N°317. Updated May 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> [stan na 19.09.2018 r.].

⁴¹ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2010. <http://wsz.edu.pl/content/uploads/2012/04/Rocznik-demograficzny-2010>. stan na: 19.09.2018 r.].

⁴² Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2011. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbr/gus/rs_rocznik_statystyczny_rp_2011.pdf [stan na: 19.09.2018 r.].

⁴³ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2012. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2012.pdf [stan na: 19.09.2018 r.].

⁴⁴ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2013. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2013,3,7.html> [stan na: 19.09.2018 r.].

⁴⁵ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2014,3,8.html> [stan na: 19.09.2018 r.].

⁴⁶ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2015. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2015,3,9.html> [stan na: 19.09.2018 r.].

⁴⁷ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2016. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2016,3,10.html> [stan na: 19.09.2018 r.].

⁴⁸ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2017. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2017,3,11.html> [stan na: 19.09.2018 r.].

⁴⁹ World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf?ua=1 [stan na 20.09.2018 r.].

⁵⁰ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.

⁵¹ Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1423.

⁵² Sniderman A, Thanassoulis G, Couture P, Williams K, Alam A, Furberg CD. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *J Clin Lipidol*. 2012 Jul-Aug;6(4):303-9.

⁵³ De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tataschiere A, Marchioli R. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 19;55(3):198-211.

⁵⁴ Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2003 Mar 24;163(6):669-76.

⁵⁵ Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 15;46(10):1855-62.

⁵⁶ Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 5;64(5):485-94.

⁵⁷ Cannon CP. IMPROVE-IT Trial: A multicenter, double-blind, randomized study to establish the clinical benefit and safety of Vytorin (ezetimibe/simvastatin tablet) vs simvastatin monotherapy in high-risk subjects presenting with acute coronary syndrome. Presented at the American Heart Association 2014 Scientific Sessions; Chicago, IL; November 17, 2014.

⁵⁸ Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-22.

⁵⁹ World Health Organization. Familial Hypercholesterolemia. A Report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland, 1998.

⁶⁰ Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA; Open-Label Study of Long-Term Evaluation

against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015 Mar 15.

⁶¹ Banach M, Jankowski P, Józwiak J, Cybulska B. (2016) Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016 *Lekarz POZ*, 2(4), pp.254-300.

⁶² 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):394–8.

⁶³ 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):850–61.

⁶⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence. Familial hypercholesterolaemia: identification and management | Guidance and guidelines | <https://www.nice.org.uk/search?q=hypercholesterolemia> [stan na 10.09.2018 r.].

⁶⁵ Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JL, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice* Vol 23 (Suppl 2) kwiecień 2017

⁶⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/resources/evolocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-pdf-82602910172869>, <https://www.nice.org.uk/guidance/TA394/chapter/1-Recommendations> [stan na 05.10.2018 r.].

⁶⁷ Scottish Medicines Consortium. evolocumab 140mg solution for injection in pre-filled pen (Repatha® Sureclick) or pre-filled syringe (Repatha® PFS) SMC No. (1148/16). Re-submission. 13 January 2017.

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/evolocumab__Repatha__Resubmission_FINAL_Jan_2017_for_website.pdf [stan na 05.10.2018 r.].

⁶⁸ All Wales Medicines Strategy Group. Evolocumab (Repatha®). Reference No. 1952. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1952> [stan na 05.10.2018 r.].

⁶⁹ All Wales Medicines Strategy Group. Evolocumab (Repatha®). Reference No. 2866. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2866> [stan na 05.10.2018 r.].

⁷⁰ National Centre for Pharmacoeconomics. Evolocumab (Repatha®). October 2016. <http://www.ncpe.ie/drugs/evolocumab-repatha/>, <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/10/Evolocumab-Website-Summary.pdf> [stan na 05.10.2018 r.].

⁷¹ Haute Autorité de Santé. <https://www.has-sante.fr/> [stan na 05.10.2018 r.].

⁷² Zorginstituut Nederland. <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/hart-vaat-en-long/evaluatie-gebruik-evolocumab-repatha-en-alirocumab-praluent-bij-hypercholesterolemie>, <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/01/18/gvs-advies-herbeoordeling-evolocumab-repatha>
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2015/12/14/gvs-advies-evolocumab-repatha-bij-hypercholesterolemie-en-gemengde-dyslipidemiehomozygote-familiaire-hypercholesterolemie> [stan na 05.10.2018 r.].

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/12/14/evolocumab-repatha-bij-hypercholesterolemie-en-gemengde-dyslipidemiehomozygote-familiaire-hypercholesterolemie> [stan na 05.10.2018 r.].

⁷³ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A15-38] Evolocumab - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-38-evolocumab-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.6942.html>, <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-19-evolocumab-primary-hypercholesterolaemia-or-mixed-dyslipidaemia-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-new-scientific-findings.9392.html> [stan na 05.10.2018 r.].

⁷⁴ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Evolocumab. Product Line: Common Drug Review. November 22, 2017 <https://www.cadth.ca/evolocumab-0> [stan na 05.10.2018 r.].

⁷⁵ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Evolocumab. Product Line: Common Drug Review. February 19, 2016 <https://www.cadth.ca/repatha> [stan na 05.10.2018 r.].

⁷⁶ World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2014. Poland. http://www.who.int/nmh/countries/pol_en.pdf?ua=1 [stan na 08.09.2018 r.].

⁷⁷ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2017. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-statystyczny-rzeczypospolitej-polskiej-2017,2,17.html> [stan na 12.09.2018 r.].

⁷⁸ Chlebus K, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Koziarkiewicz A, Opolski G, Poloński D, Stokwiszewski J, Wierucki Ł, Wojtyniak B, Wysocki M, Zdrojewski T. Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Ocena na podstawie Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL 2009-2012. Warszawa, Zabrze, Gdańsk 2014.

⁷⁹ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. 2007. Report No. 97.

⁸⁰ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):581-90.

⁸¹ Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, Grobler M, Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clin Ther*. 2009 Feb;31(2):236-44.

⁸² Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2006 Aug;95(8):393-404.

- ⁹³ 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, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. 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*. 2015 Apr 11;385(9976):1397-405.
- ⁹⁴ Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2006 May 13;332(7550):1115-24.
- ⁹⁵ Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 1;51(1):37-45.
- ⁹⁶ Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009 May;8(5):453-63.
- ⁹⁷ Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Tu JV, Eisenberg MJ, Humphries K, Austin PC, Pilote L. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *CMAJ*. 2005 Apr 26;172(9):1187-94.
- ⁹⁸ Mora S, Wenger NK, Demicco DA, Breazna A, Boehholdt SM, Arsenault BJ, Deedwania P, Kastelein JJ, Waters DD. Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high-versus low-dose statin therapy: the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation*. 2012 Apr 24;125(16):1979-87.
- ⁹⁹ Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407.
- ¹⁰⁰ Warner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):238-48.
- ¹⁰¹ Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1423.
- ¹⁰² Stern RH, Yang BB, Hounslow NJ, MacMahon M, Abel RB, Olson SC. Pharmacodynamics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2000 Jun;40(6):616-23.
- ¹⁰³ Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):152-60.
- ¹⁰⁴ Toth PP. Drug treatment of hyperlipidaemia: a guide to the rational use of lipid-lowering drugs. *Drugs*. 2010 Jul 30;70(11):1363-79.

⁹⁵ Sniderman A, Thanassoulis G, Couture P, Williams K, Alam A, Furberg CD. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *J Clin Lipidol*. 2012 Jul-Aug;6(4):303-9.

⁹⁶ Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.

⁹⁷ Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014 May-Jun;8(3 Suppl):S58-71.

⁹⁸ Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008 Apr;6(4):447-70.

⁹⁹ Rosenson RS, Underberg JA. Systematic review: Evaluating the effect of lipid-lowering therapy on lipoprotein and lipid values. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013 Oct;27(5):465-79.

¹⁰⁰ Laitinen K, Gylling H. Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence. *Lipids Health Dis*. 2012 Oct 22;11:140.

¹⁰¹ Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative effectiveness of lipid-modifying agents, 2009. AHRQ. Publication No. 09-EHC024-EF. September 2009.

¹⁰² Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifková R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Miličić D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Störk S, Tokgözoğlu L, Vulic D; on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Feb 16.

¹⁰³ European Medicines Agency. Repatha. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003766/human_med_001890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [stan na 26.09.2018 r.].

¹⁰⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2012 poz. 388. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [stan na 12.09.2018 r.].

¹⁰⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [stan na 10.10.2018 r.].

¹⁰⁶ Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> [stan na 10.10.2018 r.].

¹⁰⁷ URPL. <http://leki.urpl.gov.pl/index.php> [stan na 10.10.2018 r.].

¹⁰⁸ Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: 1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); 2. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); 3. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP). <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4188-136-2015-zlc> [stan na 13.09.2018 r.].

109 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Praluent (alirokumab), w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/SRP/U_3_18_180115_stanowisko_10_PRAULENT_alirokumab.pdf [stan na 25.09.2018 r.].

110 Rekomendacja nr 9/2018 z dnia 17 stycznia 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/REK/RP_Praluent_9_2018.pdf [stan na 25.09.2018 r.].

¹¹¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). <http://www.aotm.gov.pl> [stan na 19.09.2018 r.].

¹¹² Terlecki M, Bała M, Jaeschke R. Czy fibraty zmniejszają ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych? *Medycyna Praktyczna*. 2011; Sty. <http://www.mp.pl/artykuly/57178> [stan na 12.09.2018 r.].

¹¹³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.7.2017 [stan na 19.09.2018 r.].

¹¹⁴ Thompson GR, HEART-UK LDL Apheresis Working Group. (2008) Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 198(2):247-55.

¹¹⁵ 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):S21-6.

¹¹⁶ Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germanò G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular

disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med.* 2012 Dec;19(4):403-88.

¹¹⁷ Jędrusik P. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. Tłumaczenie: Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germanò G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Kardiologia Polska* 2012;70(suplI):S1-100.

¹¹⁸ Sniderman AD, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Walldius G. Errors that result from using the TC/HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. *J Intern Med.* 2006 May;259(5):455-61.

¹¹⁹ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [stan na: 12.09.2018 r.].

¹²⁰ Budka K, Soliwodzka M, Słomska E, Wrona W, Budka K, Niewada M. Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. *Analiza kliniczna.* Warszawa, 2018.

¹²¹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Praluent (alirokumab), w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/SRP/U_3_18_180115_stanowisko_10_PRAULENT_alirokumab.pdf [stan na 25.09.2018 r.].

¹²² Rekomendacja nr 9/2018 z dnia 17 stycznia 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/REK/RP_Praluent_9_2018.pdf [stan na 25.09.2018 r.].