



IGNORANTIA NOCET

# Lojuxta<sup>®</sup> (Iomitapid) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Analiza kliniczna  
Wersja 1.2

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02-661 Warszawa  
Tel. +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Swixx BioPharma Sp. z o.o

Warszawa, 18.10.2022 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

18 października 2022 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.35.2022 KP.3 z dnia 22 września 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 8 lutego 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>• Opracowywanie wyników i wniosków.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Opis ograniczeń i dyskusji;</li> <li>• Kontrola obliczeń.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>• Kontrola obliczeń.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx BioPharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>17</b>
3.1. Źródła danych .....	17
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	18
3.3. Ocena jakości badań.....	18
3.4. Strategia wyszukiwania .....	18
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	20
3.6. Badania włączone .....	23
3.6.1. Opracowania wtórne .....	25
3.6.2. Badania pierwotne .....	27
3.6.3. Dodatkowe publikacje .....	43
3.7. Ekstrakcja danych.....	43
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	44
3.9. Ocena skuteczności lomitapidu względem standardowej terapii z lub bez aferezy LDL .....	45
3.9.1. Zmiana stężenia cholesterolu LDL .....	47
3.9.2. Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego .....	51

---

---

3.9.3. Zmiana stężenia lipoproteiny bardzo małej gęstości (VLDL).....	52
3.9.4. Zmiana stężenia cholesterolu nie-HLD.....	53
3.9.5. Zmiana stężenia cholesterolu HDL.....	54
3.9.6. Zmiana stężenia trójglicerydów .....	55
3.9.7. Zmiana stężenia apolipoproteiny B.....	56
3.9.8. Zmiana stężenia lipoproteiny (a) .....	57
3.9.9. Zmiana stężenia apolipoproteiny A-I .....	59
3.10. Ocena skuteczności lomitapidu względem standardowej terapii z lub bez aferezy na podstawie długoterminowego przedłużenia badania <i>Cuchel 2013</i> .....	60
3.11. Uzupełniająca ocena skuteczności lomitapidu względem standardowej terapii z lub bez aferezy .....	63
3.11.1. Ocena skuteczności na podstawie <i>D'Erasmus 2017</i> .....	63
3.11.2. Ocena skuteczności na podstawie <i>D'Erasmus 2021a</i> .....	64
3.11.3. Ocena skuteczności na podstawie <i>D'Erasmus 2021b</i> .....	66
3.11.4. Ocena skuteczności na podstawie rejestru <i>LOWER</i> .....	67
3.12. Ocena bezpieczeństwa lomitapidu .....	70
3.12.1. Zgony .....	70
3.12.2. Zdarzenia niepożądane.....	70
3.12.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	74
3.12.4. Zaburzenia funkcjonowania wątroby .....	75
3.12.5. Zmiana stężenia białka C-reaktywnego (CRP) .....	77
3.12.6. Zmiana stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.....	77

---

---

3.12.7. Zmiana stężenia niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT)	78
3.12.8. Zmiana masy ciała	79
3.13. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa lomitapidu	80
3.13.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie <i>D'Erasmus 2017</i>	80
3.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie <i>D'Erasmus 2021a</i>	81
3.13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie <i>D'Erasmus 2021b</i>	81
3.13.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie rejestru <i>LOWER</i>	83
3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	85
3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	89
3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	89
3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie EMA	98
3.15.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA	100
3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports	102
3.15.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC	103
<b>4. Ograniczenia</b>	<b>105</b>
<b>5. Podsumowanie i wnioski końcowe</b>	<b>106</b>
<b>6. Dyskusja</b>	<b>116</b>
<b>7. Załączniki</b>	<b>121</b>
7.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zależnie od dawki	121
7.2. Model OS i czasu do pierwszego MACE	124
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	125

---

---

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	127
7.5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy .....	128
7.6. Ocena jakości przeglądu systematycznego włączonego do analizy (AMSTAR 2) .....	132
7.7. Charakterystyka badania włączonego do analizy .....	134
7.7.1. Badanie <i>Cuchel 2013</i> .....	134
7.7.2. Badanie <i>D'Erasmus 2017</i> .....	136
7.7.3. Badanie <i>D'Erasmus 2021a</i> .....	138
7.7.4. Badanie <i>D'Erasmus 2021b</i> .....	140
7.7.5. Rejestr <i>LOWER</i> .....	143
7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	146
7.9. Skale oceny jakości badań.....	152
7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	157
7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	158
<b>8. Spis tabel .....</b>	<b>160</b>
<b>9. Spis rysunków .....</b>	<b>164</b>
<b>10. Bibliografia.....</b>	<b>165</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem
AE	ang. <i>Adverse Event</i> – zdarzenie niepożądane
AHA	ang. <i>The American Heart Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
ALA	ang. <i>alpha-linolenic acid</i> – kwas alfa-linolenowy
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
Apo A-I	ang. <i>apolipoprotein A-I</i> – apolipoproteina A-I
Apo B	ang. <i>apolipoprotein B</i> – alipoproteina B
ARFI	ang. <i>Acoustic Radiation Force Impulse</i> – obrazowanie impulsowe siłą promieniowania akustycznego
ARH (LDLRAP1)	ang. <i>low-density lipoprotein receptor adapter protein 1</i> – białko adaptacyjne receptora lipoprotein o małej gęstości 1
ASCVD	ang. <i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i> – choroba układu sercowo-naczyniowego na tle miażdżycy
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
AUC	ang. <i>Area Under the Curve</i> – powierzchnia pod krzywą zmian stężenia leku we krwi w czasie
b/d	brak danych
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BL	ang. <i>baseline</i> – wartość początkowa
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CK-18	ang. <i>cytokeratin-18</i> – kinaza keratynowa 18
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CYP3A4	ang. <i>Cytochrome P450 3A4</i> – cytochrom P450 3A4
DHA	ang. <i>docosahexaenoic acid</i> – kwas dokozaheksaenowy
dl	decylitr
EAS	ang. <i>European Atherosclerosis Society</i> – Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe

Skrót	Rozwinięcie
ELF	ang. <i>Enhanced Liver Fibrosis</i> – badanie zwłóknienia wątroby
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPA	ang. <i>eicosapentaenoic acid</i> – kwas eikozapentaenowy
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – populacja objęta analizą
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FH	ang. <i>Familia Hypercholesterolemia</i> – hipercholesterolemia rodzinna
Fib-4	ang. <i>Fibrosis-4 Calculator</i> – fibrotest zwłóknienia wątroby
g	gram
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GGTP	ang. <i>gamma glutamyl transferase</i> - gamma-glutamylotranspeptydaza
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteiny o wysokiej gęstości
HMG-CoA	ang. <i>3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A</i> – 3-Hydroksy-3 metyloglutarylokoenzym A
HoFH	ang. <i>homozygous familial hypercholesterolemia</i> – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
hs-CRP	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – białko ostrej fazy o wysokiej wrażliwości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INR	ang. <i>international normalized ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IR	ang. <i>morbidity rate</i> – współczynnik zapadalności
IS	istotność statystyczna
it	typ publikacji
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
l	litr
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteiny niskiej gęstości
LDL-R	ang. <i>The low density lipoprotein receptor</i> – receptor lipoprotein o niskiej gęstości
LLT	ang. <i>lipid-lowering therapy</i> - terapia obniżająca poziom lipidów
LOCF	ang. <i>Last Observation Carried Forward</i> – analiza danych metodą przeniesienia z ostatniej obserwacji
LOM	lomitapid
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
µg	mikrogram
mg	miligram



Skrót	Rozwinięcie
mies.	miesiąc
μmol	mikromol
mmol	milimol
MR	ang. <i>Magnetic Resonance</i> – rezonans magnetyczny
MRS	ang. <i>magnetic resonance spectroscopy</i> – spektroskopia rezonansu magnetycznego
MTP	ang. <i>microsomal triglyceride transfer protein</i> - mikrosomalne białko transportujące trójglicerydy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NashTest	ang. <i>Nonalcoholic Steatohepatitis-FibroTest</i> – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby-FibroTest
n/d	nie dotyczy
ng	nanogram
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNKT	ang. <i>essential fatty acid</i> - niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe
non-HDL	cholesterol nie-HDL
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale
OB	ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i> – wskaźnik opadania erytrocytów
OBS	okres obserwacji
PCKS9	ang. <i>proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors</i> – inhibitory proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny typu 9
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
r.ż.	rok życia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TC	ang. <i>total cholesterol</i> – cholesterol całkowity
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia
TG	ang. triglycerides - trójglicerydy
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
tyg.	tygodnie
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VLDL	ang. <i>very low-density lipoprotein</i> – lipoproteina o bardzo małej gęstości
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Lojuxta® (lomitapid) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

### POPULACJA

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna to rzadka, zagrażająca życiu choroba uwarunkowana genetycznie. Postać homozygotyczna jest rzadsza i ma cięższy przebieg niż postać heterozygotyczna. Hipercholesterolemia rodzinna homozygotyczna charakteryzuje się bardzo wysokimi stężeniem cholesterolu, które można wykryć nawet zaraz po urodzeniu. Wysokie stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL) przyczynia się do przyspieszonego rozwoju miażdżycy oraz jednostek chorobowych takich jak choroba niedokrwienna serca, zwężenie tętnic szyjnych i kręgowych, przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, a także przedwczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak udar niedokrwienny mózgu oraz ostry zespół wieńcowy. Charakterystyczne objawy homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej związane są przede wszystkim z wysokim stężeniem cholesterolu LDL. Rokowanie zależy od wieku chorego, poziomu LDL-C i ekspozycji tętnic na stały nadmiar cholesterolu. W przypadku choroby nieleczonej większość chorych nie przeżywa powyżej 30. roku życia z powodu nagłej śmierci w wyniku ostrego zawału mięśnia sercowego lub ostrej niewydolności wieńcowej. Wczesne zdiagnozowanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia hipolipemizującego pozwala w znacznym stopniu ograniczyć powikłania hipercholesterolemii rodzinnej.

Rozpatrywana populacja docelowa jest ograniczona względem wskazania zarejestrowanego (*ChPL Lojuxta®*) zawężającymi zapisami wnioskowanego *Programu lekowego*.

### INTERWENCJA

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Lojuxta®.

Lomitapid (LOM) zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Lojuxta®, jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie innego leczenia obniżającego stężenie lipidów i diety niskotłuszczowej, z jednoczesnym stosowaniem aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) lub bez niej, u dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HoFH).

Lomitapid jest selektywnym inhibitorem wewnątrzkomórkowego, mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (MTP). Inhibitory MTP zmniejszają wydzielanie lipoprotein i stężenie krążących lipidów związanych z lipoproteinami, w tym cholesterolu i trójglicerydów.

Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. Po 2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 10 mg, zależnie od akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i tolerancji leku przez chorego, a następnie, w odstępach minimum 4 tygodni, do 20 mg, 40 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 60 mg.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><b>KOMPA-RATOR</b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.</p> <p>Komparatorem dla lomitapidu, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną i finansowanym ze środków publicznych w rozpatrywanej populacji docelowej powinna być <b>standardowa terapia stosowana z lub bez aferezy LDL</b>.</p> <p>Wybór komparatora został wykonany zgodnie z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT</i>.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><b>PUNKTY KOŃCOWE</b></p>	<p>W ramach <i>Analizy klinicznej</i> dla leku Lojuxta® (lomitapid) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana parametrów lipidowych tj. LDL-C, HDL-C i cholesterolu całkowitego (TC), triglicerydów (TG), lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL), cholesterolu nie-HDL, lipoproteiny(a) [Lp(a)], apolipoproteiny(B) (Apo B) oraz apolipoproteiny A-I (Apo A-I) względem wartości początkowych;</li> <li>• zastosowanie aferezy;</li> <li>• wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><b>METODYKA</b></p>	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), badania eksperymentalne, obserwacyjne i jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie, opublikowane w językach: polskim i angielskim.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><b>BADANIA</b></p>	<p>W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (<i>CADTH 2015a</i> i <i>Perry 2013</i>), w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo lomitapidu w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej.</p> <p>Zarówno w przeglądzie <i>CADTH 2015a</i> jak i <i>Perry 2013</i> uwzględniono wyniki pierwotnego badania <i>Cuchel 2013</i>, które stanowi podstawę niniejszej analizy. W związku z tym, wnioski autorów przeglądów są zbieżne z przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.</p> <p>Analiza została ponadto uzupełniona o wnioski przedstawione w przeglądzie systematycznym <i>Wei 2022</i> i <i>Liu 2017</i> w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.35.2022 KP.3 z dnia 22 września 2022 r. Wnioski autorów przeglądów są zbieżne z przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.</p> <p><u>Badania pierwotne dla lomitapidu włączone do analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>Cuchel 2013</i> – prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe wraz z długookresowym przedłużeniem;</li> <li>• badanie <i>D’Erasmó 2017</i> – obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe;</li> <li>• badanie <i>D’Erasmó 2021a</i> – obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, międzynarodowe;</li> <li>• badanie <i>D’Erasmó 2021b</i> – obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne.</li> </ul> <p>Analizę uzupełniono o dodatkowo dane zaprezentowane w ramach rejestru <i>LOWER</i> – obserwacyjnego, prospektywnego, jednoramiennego, wieloośrodkowego, otwartego, długoterminowego badania, prowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie z obecną praktyką kliniczną na podstawie porównania wyników uzyskanych podczas terapii lomitapidem z wartościami wyjściowymi, które jednocześnie reprezentują efekt terapeutyczny jaki udało się u tych chorych uzyskać podczas stosowania terapii standardowej, tym samym odpowiada to efektowi komparatora. Mając na uwadze specyfikę choroby (częstość występowania 1 przypadek na 1 000 000), należy je uznać za najlepsze dostępne dane dla porównania względem standardowej terapii.</p>

W jednoramiennym badaniu *Cuchel 2013* obejmującym 29 dorosłych chorych z HoFH oceniono skuteczność lomitapidu. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana stężenia cholesterolu LDL w czasie 26 tygodni – redukcja stężenia cholesterolu LDL była istotna klinicznie i wyniosła 40,1% w populacji ITT. W populacji, która ukończyła udział w badaniu redukcja wyniosła natomiast 50%. W obu przypadkach zmiana względem wartości początkowych była znamienna statystycznie. Na podstawie danych z pośrednich okresów obserwacji można wywnioskować, że redukcja stężenia cholesterolu LDL nastąpiła już po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii, a efekt zwiększał się wraz ze wzrostem dawki leku. Ponadto wynik uzyskany przez chorych, którzy ukończyli 78-, 126- i 270-tygodniowy okres obserwacji nadal pozostawał istotny statystycznie (redukcja LDL-C o odpowiednio 49%, 45,5% i 74%). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę stężenia TC, VLDL-C, nie-HDL-C, TG, Apo B oraz Lp (a), natomiast eksploracyjne (trzeciorzędowe) punkty końcowe obejmowały zmianę stężenia HDL-C oraz Apo A-I. W przypadku zmiany stężenia TC, VLDL, cholesterolu nie-HDL, Apo B, TG oraz Apo A-I różnica względem wartości początkowych była znamienna statystycznie dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji (do 270 tyg.). Stężenie cholesterolu HDL w czasie pierwszych 26 tygodni trwania badania znamiennie się obniżyło, jednak w momencie zakończenia badania po 78 tygodniach nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy względem wartości początkowej. Zmiana stężenia Lp(a) względem wartości wyjściowych nie była istotna statystycznie ani w czasie 26 tygodni ani do 270 tyg. obserwacji.

Analizę skuteczności uzupełniono o wyniki 3 retrospektywnych badań obserwacyjnych *D'Erasmus 2017*, *D'Erasmus 2021a* oraz *D'Erasmus 2021b*.

*D'Erasmus* i wsp. w 2017 roku przeprowadzili badanie retrospektywne i uzyskali dane kliniczne i biochemiczne od 15 chorych z HoFH leczonych lekami obniżającymi poziom lipidów i lomitapidem. Podczas leczenia średnie poziomy LDL-C wynosiły 426±204 mg/dl. Na ostatniej wizycie 60% chorych miało poziom LDL-C <100 mg/dl, a 46,6% miało poziom LDL-C <70 mg/dl. W związku ze znacznym obniżeniem poziomu LDL-C, 80% chorych, którzy otrzymali LDL-aferezę, zaprzestano stosowania tego zabiegu podczas okresu obserwacji. Ponadto zaobserwowano istotną statystycznie redukcję stężenia TC, TG i nie-HDL-C, natomiast w przypadku HDL-C zmiana względem wartości początkowej nie była istotna statystycznie.

Również wyniki badań *D'Erasmus 2021a* oraz *D'Erasmus 2021b* potwierdzają, że dodanie lomitapidu do standardowej terapii obniżającej stężenie lipidów powoduje istotną statystycznie redukcję stężenia LDL-C względem wartości początkowej. W badaniu *D'Erasmus 2021a* podczas ostatniej wizyty odnotowano redukcję LDL-C o 58%, natomiast w badaniu *D'Erasmus 2021b* o 40% po 3 miesiącach i 56% po 24 miesiącach.

Analiza wyników wszystkich włączonych badań potwierdza, że lomitapid jako leczenie dodane do terapii obniżających stężenie lipidów jest skuteczną opcją terapeutyczną. Dane długookresowe potwierdzają utrzymywanie się efektu terapeutycznego w czasie. Ponadto wyniki sugerują, że stosowanie lomitapidu umożliwia zmniejszenie częstości wykonywania zabiegów LDL-aferezy.

W ramach dodatkowej analizy w badaniu *D'Erasmus 2021a* raportowano występowanie MACE w okresie obserwacji. W analizie uwzględniono tylko chorych, którzy byli leczeni przez co najmniej rok. Bezwzględna liczba zdarzeń MACE w kohorcie chorych leczonych LOM wyniosła 13,3%, natomiast współczynnik zapadalności (IR) wyniósł 77,6 zdarzeń na 1 000 pacjento-lat.

Lomitapid może wykazywać znaczące korzyści w zakresie przeżycia poprzez obniżenie stężenia LDL-C, jako uzupełnienie standardowego leczenia u chorych z HoFH. Badania potwierdzają, że stosowanie LOM obniża ryzyko MACE. Ponadto choć dane z badań klinicznych dotyczące śmiertelności nie są dostępne, to modelowanie przeżycia na podstawie danych z praktyki klinicznej wskazuje, że terapia LOM wpływa na wydłużenie przeżycia. Potencjalny wpływ redukcji LDL-C przez LOM na wyniki sercowo-naczyniowe i zgon został oceniony na podstawie modeli opracowanych przez Leipold i wsp. w 2017 roku. Wykazano, że wcześniejsze rozpoczęcie leczenia może dodatkowo wydłużyć przeżycie.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">BEZPIECZEŃSTWO – WYNIKI</p>	<p>W badaniu <i>Cuchel 2013</i> najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit, które zostały skutecznie złagodzone przez dostosowanie diety lub zmniejszenie dawki. Wystąpiły one u 93,1% chorych. Spośród nich najczęściej odnotowywano występowanie biegunki (79,3%), nudności (65,5%), niestrawności (37,9%), wymiotów (34,5%), bólu brzucha (27,6%). Aktywność AIAT <math>\geq 3 \times</math> GGN odnotowano u 10 z 29 chorych. Czasowe odstawienie leku lub zmniejszenie dawki nie wpłynęło na czynność wątroby. Żaden z chorych nie zrezygnował na stałe z leczenia z powodu zaburzeń czynności wątroby. Dodatkowo na podstawie danych z publikacji <i>CADTH 2015a</i> analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły pomiędzy 78. a 126. tygodniem trwania badania. Na ich podstawie można wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa względem tego opisanego w czasie 78 tygodni. Najczęściej występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe jednak częstość ich występowania była niższa niż w czasie pierwszych 78 tygodni trwania badania.</p> <p>Wyniki przedstawione w ramach uzupełniającej oceny bezpieczeństwa są zbieżne z wynikami bezpieczeństwa z głównego badania <i>Cuchel 2013</i>.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">OCENA STOSUNKU KORZYSCI DO RYZYKA</p>	<p>Biorąc pod uwagę istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa stosowania lomitapidu, uznano, że lek należy stosować wyłącznie u chorych z HoFH, u których prawdopodobieństwo odniesienia korzyści z leczenia jest największe. <b>Stosunek korzyści do ryzyka lomitapidu w ograniczonym wskazaniu jest pozytywny</b>, pod warunkiem przestrzegania odpowiedniego monitorowania i postępowania w przypadku hepatotoksyczności i działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa wykorzystano dane pochodzące z <i>ChPL Lojuxta®</i>, <i>EMA 2021</i>, <i>FDA 2019</i>, <i>FDA 2013</i> oraz baz danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.</p> <p>Terapia lomitapidem związana jest przede wszystkim z możliwością wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zaburzeń metabolizmu i odżywiania. Wśród innych częstych zaburzeń wskazuje się zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">WNIOSKI</p>	<p>Stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej terapie lekowe nie prowadzą do odpowiedniego obniżenia poziomu cholesterolu LDL u chorych z HoFH. Należy podkreślić, że w Polsce dostępny jest Program lekowy B.101: <i>Leczenie inhibitorami PCSK-9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)</i>. Do programu kwalifikuje się chorych z pewną diagnozą rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii. Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej stanowi kryterium uniemożliwiające włączenie do programu. W związku z tym <b>w Polsce istnieje wysoka niezaspokojona potrzeba medyczna w populacji HoFH</b>, bowiem tylko jedna grupa chorych z rodzinną hipercholesterolemią ma dostęp do leczenia refundowanego w ramach Programu Lekowego.</p> <p>Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, że lomitapid skutecznie obniża stężenie frakcji lipidowych, związanych z podwyższonym ryzykiem występowania schorzeń sercowo-naczyniowych. Uzyskiwane wyniki były znamienne statystycznie lepsze niż wartości początkowe, które można utożsamiać z wynikami uzyskiwanymi podczas stosowania standardowej terapii. Dodatkowo wykazano, że dodanie lomitapidu do standardowej farmakoterapii może ograniczać stosowanie aferezy LDL.</p> <p><b>Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż lomitapid jest lekiem o udowodnionej skuteczności, a jego profil bezpieczeństwa można uznać za akceptowalny. W związku z powyższym stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lojuxta® we wnioskowanym wskazaniu.</b></p>

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Lojuxta® (Iomitapid) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

---

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
  - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;

- 
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
  - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
    - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - charakterystyki grupy osób badanych;
    - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
    - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
    - wskazania źródeł finansowania badania;
  - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
  - ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-



## 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Embase),
- ⊕ The Cochrane Library.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa lomitapidu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem<sup>1</sup> (ADRReports), FDA, WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem) oraz URPLWMIpB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

---

<sup>1</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

## 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (AN, RD). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (KD) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

## 3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania nierandomizowane oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2022].

W załączniku 7.9 przedstawiono wzory skal.

## 3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (Iomitapid). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

---

---

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. W bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia i uwzględnienia w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla lomitapidu stosowanego w leczeniu populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

---

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4.

### 3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań pierwotnych włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwane są pod kątem uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p><b>Dorośli chorzy z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną</b></p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Lojuxta® jest ograniczona zawężającymi zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego</i>.</p> <p><b>Komentarz:</b> w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia np. dzieci.</p> <p>Do analizy nie będą włączane badania, w których uczestniczyły tylko populacje obejmujące inne grupy etniczne, nieuwzględniające rasy kaukaskiej – odpowiedź na leczenie może być zróżnicowana w zależności od pochodzenia etnicznego. Wniosek dotyczy objęcia refundacją interwencji badanej w Polsce, zatem uznano, że chorzy rasy innej niż kaukaska (np. chorzy rasy azjatyckiej) nie stanowią grupy reprezentatywnej w niniejszej analizie. Wyniki badań uzyskiwane w zawężonej populacji chorych (np. wyłącznie u</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		chorych z Chin) są mniej wiarygodne niż wyniki badań wieloośrodkowych.
Interwencja	<p><u>Lomitapid</u></p> <p>Zgone z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Lojuxta®) lek jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie innego leczenia obniżającego stężenie lipidów i diety niskotłuszczowej, z jednoczesnym stosowaniem aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) lub bez niej.</p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. Po 2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 10 mg, zależnie od akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i tolerancji leku przez chorego, a następnie, w odstępach minimum 4 tygodni, do 20 mg, 40 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 60 mg.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory <sup>2</sup>	Standardowa terapia stosowana z lub bez aferezy LDL. Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> dla produktu leczniczego Lojuxta® w rozdziale 6.1.	Nie zgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję ze wskazanym komparatorem, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana parametrów lipidowych m.in.: cholesterolu LDL, HDL i całkowitego, triglicerydów, VLDL, lipoprotein względem wartości początkowych;</li> <li>zastosowanie aferezy;</li> <li>wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych;</li> <li>profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	

<sup>2</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>3</sup> )	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. <b>Komentarz:</b> dodatkowo uwzględniano abstrakty do badań włączonych do analizy, w przypadku gdy zawierały dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji, nieopublikowane w pełnym tekście.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana parametrów lipidowych tj. cholesterolu LDL, HDL i całkowitego, triglicerydów, VLDL, lipoprotein względem wartości początkowych;</li> <li>• zastosowanie aferezy;</li> <li>• wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych;</li> <li>• bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d

<sup>3</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 295 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

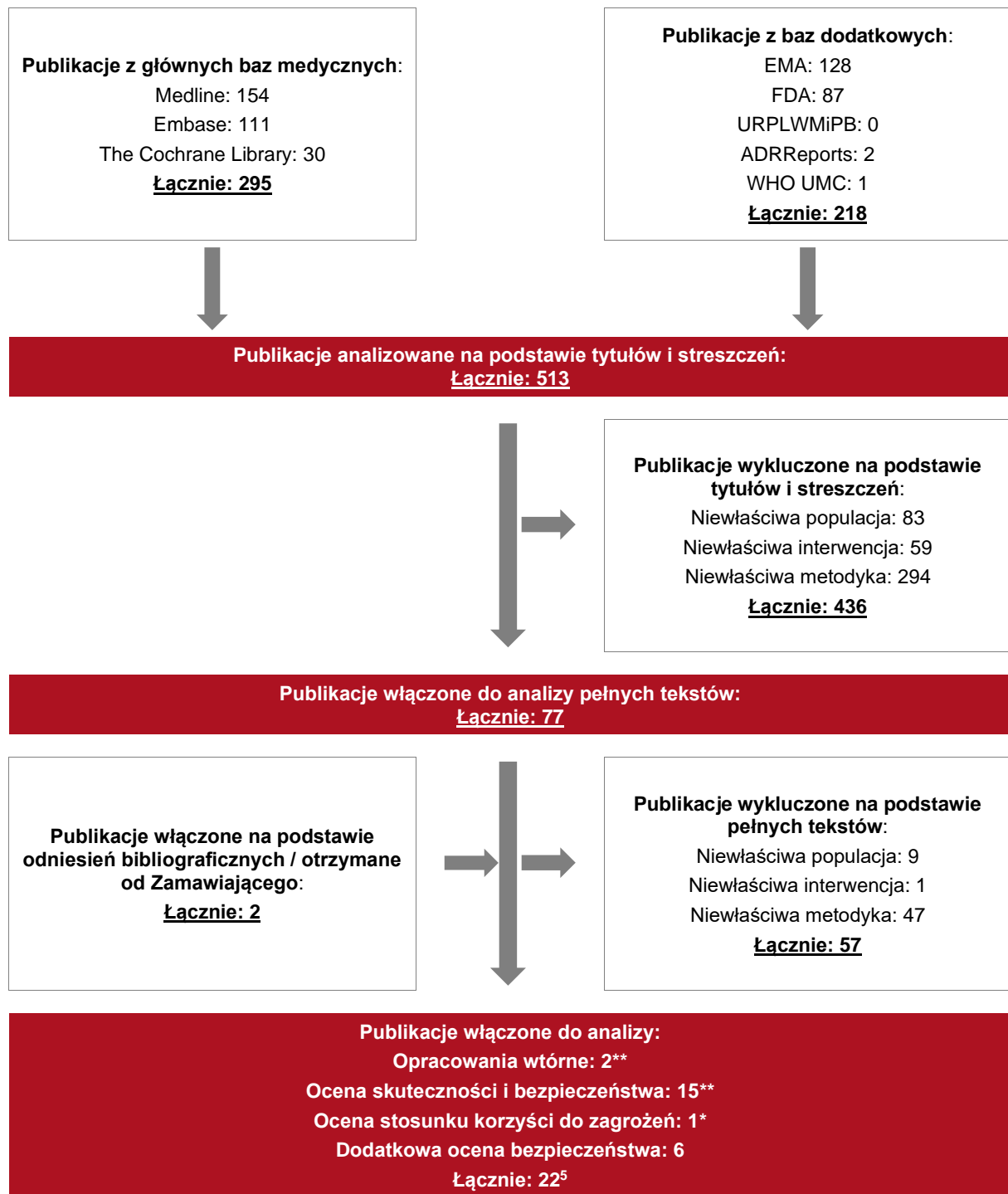
Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której łącznie odnaleziono 87 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której łącznie odnaleziono 128 publikacji;
- stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>4</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.8.

<sup>4</sup>preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



<sup>5</sup> 18 października 2022 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.35.2022 KP.3 z dnia 22 września 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 8 lutego 2022 r. Powyższy diagram PRISMA nie uwzględnia 2 badań wtórnych (*Liu 2017* i *Wei 2022*) włączonych w ramach uzupełnienia.



\*dokument EMA 2013 uwzględniono zarówno w ocenie stosunku korzyści do zagrożeń jak i w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa;

\*\*przegląd systematyczny CADTH 2015a uwzględniono zarówno w opisie opracowań wtórnych jaki i w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (wyłącznie dane dla najdłuższego okresu obserwacji)

### 3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 opracowania wtórne (CADTH 2015a, Perry 2013) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z Rozporządzeniem MZ).

Przegląd systematyczny CADTH 2015a oceniono na 5 punktów, a przegląd systematyczny Perry 2013 na 4 punkty z 5 możliwych do uzyskania wg kryteriów systematyczności Cook. Oba przeglądy zakwalifikowano do kategorii IB wg klasyfikacji doniesień naukowych. Jakość przeglądów systematycznych CADTH 2015a i Perry 2013 oceniono ponadto na podstawie skali AMSTAR 2. Przeglądy włączone do niniejszej analizy uzyskały ocenę w skali AMSTAR 2 świadczącą o bardzo niskiej jakości.

Cel odnalezionych przeglądów był zbliżony. Celem przeglądu CADTH 2015a była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa lomitapidu jako terapii dodanej do leków obniżających stężenie lipidów u chorych z HoFH. Z kolei celem przeglądu Perry 2013 była ocena lomitapidu w obniżaniu poziomu lipidów u osób dorosłych z HoFH oraz podsumowanie danych dotyczących jego profilu farmakologicznego.

Zarówno w przeglądzie CADTH 2015a jak i Perry 2013 uwzględniono wyniki pierwotnego badania Cuchel 2013, które stanowi podstawę niniejszej analizy. Autorzy przeglądu CADTH 2015a wskazali, że stosowanie lomitapidu wiązało się z istotną statystycznie redukcją stężenia LDL-C oraz cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (nie-HDL-C) po 26 tygodniach terapii. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były biegunka, nudności i wymioty. Autorzy przeglądu Perry 2013 podkreśli, że lomitapid stosowany jako terapia dodana do diety i innych terapii obniżających stężenie lipidów jest skuteczny, a jego profil bezpieczeństwa wydaje się być akceptowalny, przy czym należy mieć na uwadze ryzyko hepatotoksyczności.

18 października 2022 r. Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.35.2022 KP.3 z dnia 22 września 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 8 lutego 2022 r. W ww. piśmie wskazano 2 dodatkowe przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy.

---

Przeglądy systematyczne *Liu 2017* i *Wei 2022* oceniono na 5 punktów z 5 możliwych do uzyskania wg kryteriów systematyczności Cook. Oba przeglądy zakwalifikowano do kategorii IB wg klasyfikacji doniesień naukowych. Jakość przeglądów systematycznych *Liu 2017* i *Wei 2022* oceniono ponadto na podstawie skali AMSTAR 2. Przeglądy włączone do niniejszej analizy uzyskały ocenę w skali AMSTAR 2 świadczącą o bardzo niskiej jakości.

Cel przeglądów był zbliżony. Celem przeglądu *Liu 2017* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa LOM oraz dostarczenie informacji klinicytom na temat terapii. Z kolei przegląd *Wei 2022* miał na celu przedstawienie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa LOM.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 7.5 i 7.6.

---

### 3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono prospektywne badanie jednoramienne *Cuchel 2013* wraz z dodatkowymi publikacjami (*ab. konf. Cuchel 2012a*, *ab. konf. Cuchel 2012b*, *ab. konf. Cuchel 2013a*, *ab. konf. Cuchel 2013b*, raport EMA 2013, *Stefanutti 2015*, *ab. konf. Blom 2016a* oraz *Blom 2018*, dodatkowe dane uzupełniono w oparciu o przegląd systematyczny *CADTH 2015a*). Badanie zaklasyfikowano do kategorii IVA według klasyfikacji AOTM, a jego jakość została oceniona na 6 gwiazdek w skali NOS i 7 spośród 8 możliwych do uzyskania punktów w skali NICE. Okres obserwacji składał się z 6 tygodniowego okresu wprowadzającego, po którym rozpoczynano terapię LOM i kontynuowano przez kolejne 78 tygodni. W czasie trwania badania ogółem utracono 20,6% chorych.

W badaniu uczestniczyło 29 dorosłych chorych na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną, którą rozpoznano w oparciu o kryteria kliniczne lub udokumentowaną mutację(-e) w obu allelach receptora LDL lub innych genach co do których wiadomo, że wpływają na funkcjonowanie receptora LDL. Większość chorych (86,2%) stanowiły osoby rasy białej. U 93,1% chorych występowały zaburzenia sercowo-naczyniowe. U części chorych w wywiadzie odnotowano wykonanie zabiegów związanych z tym zaburzeniami takich jak: pomostowanie aortalno-wieńcowe (34,5%), wielokrotne pomostowanie aortalno-wieńcowe, przeszczepienie zastawki aortalnej, przeszczepienie lub naprawa zastawki mitralnej, angioplastyka wieńcowa (10,3% każdy z zabiegów).

Chorzy przez co najmniej 6 tygodni uczestniczyli w fazie wprowadzającej, podczas której rozpoczynano stosowanie terapii wspomagających (włączając aferezę), suplementację witaminą E i kwasami tłuszczowymi egzogennymi oraz stabilizowano dietę niskotłuszczową.

Po ukończeniu tej fazy badania rozpoczynano stosowanie LOM jako terapii dodanej do leczenia stosowanego w fazie wprowadzającej. Lomitapid stosowany był w dawce 5 mg na dobę przez pierwsze dwa tygodnie. Następnie dawka była zwiększana do 10, 20, 40 i 60 mg na dobę w czterotygodniowych odstępach, aż do uzyskania indywidualnej dla każdego chorego maksymalnej dawki leku, ustalonej w oparciu o wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Chorzy stosowali ustaloną maksymalną dawkę leku aż do 26 tygodnia trwania badania, a następnie rozpoczęli udział w fazie badania, mającej na celu ocenę bezpieczeństwa terapii, trwającej od 26 do 78 tygodnia, w czasie której dozwolone było modyfikowanie terapii wspomagających. Chorzy, którzy ukończyli 78-tygodniowy okres obserwacji mogli kontynuować leczenie w maksymalnej tolerowanej dawce do 126 tygodni.

W czasie trwania badania chorzy stosowali następujące terapie: statyny (93,1%), ezetymib (75,9%), żywice jonowymienne (3,4%), kwas nikotynowy (10,3%), fibraty (3,4%). Dodatkowo 62,1% chorych stosowało aferezę LDL. Ponadto chorzy zostali przeszkoleni pod kątem stosowania diety niskotłuszczowej, zapewniającej poniżej 20% energii z tłuszczów, w celu utrzymania masy ciała. Otrzymywali również suplementację witaminą E i niezbędnymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi od okresu wprowadzającego przez cały czas trwania badania.

W badaniu w ramach analizy skuteczności terapii oceniano punkty końcowe związane ze zmianą stężenia frakcji lipidowych, u wszystkich włączonych do analizy chorych jak również w podziale na podgrupy chorych stosujących aferezę LDL i jej niestosujących. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano częstość występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych, zmianę stężenia CRP (białko C-reaktywne), witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz masy ciała.

W ramach analizy dla populacji z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną uwzględniono również 3 obserwacyjne badania retrospektywne: ***D'Erasmus 2017***, ***D'Erasmus 2021a***, ***D'Erasmus 2021b***.

W badaniu ***D'Erasmus 2017*** uczestniczyło 15 chorych z potwierdzonym genetycznie HoFH (10 z mutacjami w genie *LDLR* i 5 w genie *LDLRAP1*). Do badania włączono chorych leczonych lomitapidem, stosowanym jako terapia dodana do terapii obniżającej stężenie lipidów przez co najmniej 6 miesięcy w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej we Włoszech. W badaniu przedstawiono ocenę bezpieczeństwa i skuteczności LOM oraz oceniono dodatkowo wpływ terapii na konieczność stosowania LDL-aferezy. Przed dodaniem lomitapidu wszyscy chorzy otrzymywali standardowe leczenie obniżające poziom lipidów, a dziesięciu chorych (66,6%) stosowało dodatkowo LDL-aferezę.

Celem badania ***D'Erasmus 2021a*** było pośrednie porównanie skuteczności terapii obniżających stężenie lipidów w dwóch niezależnych kohortach chorych z HoFH, jednej leczonej lomitapidem we Włoszech (N=30), a drugiej otrzymującej LDL-aferezę we Francji (N=29). W ramach badania oceniano długookresowy wpływ terapii na obniżenie stężenia LDL-C, a także na częstość występowania poważnych miażdżycowych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Należy podkreślić, że kohorty włączone do badania różniły się znacznie pod względem cech demograficznych, klinicznych, genetycznych i biochemicznych, co szczegółowo zostało przedstawione w załączniku 7.7.3. Ponadto mediana czasu trwania

---

obserwacji wyniosła 16,7 roku w kohorcie stosującej LDL-aferezę i 2,3 roku w kohorcie leczonej LOM. Ze względu na znaczną heterogeniczność między analizowanymi kohortami do oceny klinicznej uwzględniono jedynie wyniki dla kohorty leczonej lomitapidem.

W badaniu **D'Erasmus 2021b** przedstawiono wyniki 75 chorych leczonych lomitapidem stosowanym jako terapia dodana do terapii obniżającej stężenie lipidów w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Europie. Celem tego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lomitapidu, a także ocena wpływu LOM na zmniejszenie ryzyka wystąpienia MACE. Przed dodaniem lomitapidu 89,3% chorych stosowało statyny, 84% ezety nib, 13,3% inhibitory PCSK9, natomiast zabiegi LDL-aferezy stosowano u połowy chorych (50,3%). Mediana czasu obserwacji wyniosła 19 miesięcy.

W ramach uzupełnienia analizy przedstawiono dodatkowo dane z rejestru **LOWER** (publikacja *Underberg 2020*). **LOWER** to międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne badanie, w którym oceniano długookresowe bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność lomitapidu. W rejestrze analizowano wyniki chorych rozpoczynających terapię lomitapidem lub chorych, którzy rozpoczęli terapię w czasie 3 lat przed wpisaniem do rejestru. Publikacja *Underberg 2020* przedstawia dane z rejestru dla 5-letniego okresu obserwacji.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie z obecną praktyką kliniczną na podstawie porównania wyników uzyskanych podczas terapii lomitapidem z wartościami wyjściowymi, które jednocześnie reprezentują efekt terapeutyczny jaki udało się u tych chorych uzyskać podczas stosowania terapii standardowej, tym samym odpowiada to efektowi komparatora.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa charakterystyka została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.7.

---

**Tabela 2.**  
**Wstępna charakterystyka włączonych badań pierwotnych**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (LOM)	Komparator
Cuchel 2013	<p>Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o - w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d.</p>	<p>Skala NOS – wersja dla badań kohortowych:</p> <p>Dobór próby:***;</p> <p>Porównywalność: n/d;</p> <p>Punkt końcowy:***;</p> <p>Skala NICE: 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno).</p>	<p>Okres wprowadzający: min.6 tyg.</p> <p>Ocena skuteczności: do 26. tyg.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa: od 26. do 78. tyg.</p> <p>Całkowity czas leczenia: 78 tyg.</p> <p>Chorzy mogli przystąpić do długoterminowego przedłużenia badania (do 126 tyg.).</p>	<p>Dorośli chorzy z HoFH rozpoznaną w oparciu o kryteria kliniczne lub udokumentowaną mutację(-e) w obu allelach receptora LDL lub innych genach co do których wiadomo, że wpływają na funkcjonowanie receptora LDL.</p>	<p>Grupa badana: N=29</p>	<p>LOM w dawce 5 mg na dobę przez pierwsze 2 tyg. Następnie zwiększenie dawki do 10, 20, 40 i 60 mg/dobę w czterotygodniowych odstępach, aż do uzyskania indywidualnej dla każdego chorego maksymalnej dawki leku, ustalonej w oparciu o wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa terapii.</p> <p>Chorzy stosowali ustaloną maksymalną dawkę leku do 26 tyg. trwania badania, a następnie rozpoczynali udział w fazie badania, mającej na celu ocenę bezpieczeństwa terapii, trwającej od 26 do 78 tyg., w czasie której dozwolone było modyfikowanie terapii wspomagających.</p>	n/d
						<p><b>Uwagi:</b> chorzy przez co najmniej 6 tygodni uczestniczyli w <b>fazie wprowadzającej</b>, podczas której rozpoczynano stosowanie terapii wspomagających (włączając aferezę), suplementację witaminą E i kwasami tłuszczowymi egzogennymi oraz stabilizowano dietę niskotłuszczową.</p> <p>Następnie podczas <b>fazy głównej</b> (zastosowanie interwencji badanej)</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (LOM)	Komparator
						rozpoczynano stosowanie LOM jako terapii dodanej do leczenia stosowanego w fazie wprowadzającej.  Leczenie wspomagające obejmowało leki obniżające stężenie lipidów, tj. statyny (rozuwastatyna, atorwastatyna, symwastatyna), ezetymib, żywice jonowymienne (kwas nikotynowy, fibraty), oraz aferezę LDL/plazmaferezę.	
<i>D'Erasmus 2017</i>	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o - w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d.</p>	Skala NICE: 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno).	Średnia (SD) OBS: 32,3 ± 29,7 miesiąca.	Chorzy z HoFH leczeni przez co najmniej 6 mies. LOM w skojarzeniu z terapią obniżającą stężenie lipidów.	Grupa badana: N=15	<p>LOM jako terapia dodana do terapii obniżających stężenie lipidów w dawkach w zakresie od 5 do 60 mg/dl (średnia dawka 19±13,3 mg/dobę).</p> <p><b>Uwagi:</b> Chorzy stosowali terapię obniżającą stężenie lipidów, w tym: symwastatynę, ezetymib, rozuwastatynę, atorwastatynę, fenofibrat oraz LDL-aferezę.</p>	n/d
<i>D'Erasmus 2021a</i>	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, międzynarodowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: n/d.</p>	<p>Skala NOS – wersja dla badań kohortowych:</p> <p>Dobór próby: ***;</p> <p>Porównywalność: **;</p> <p>Punkt końcowy: ***.</p>	<p>OBS:</p> <p>16,7 lat w przypadku kohorty leczonej LDL-aferezą;</p> <p>2,3 roku w przypadku kohorty leczonej LOM.</p>	Dorośli chorzy z HoFH rozpoznaną molekularnie lub klinicznie, którzy otrzymali leczenie LOM przez co najmniej 1 miesiąc lub otrzymali przynajmniej 1 zabieg LDL-aferezy.	<p>Grupa badana: N=30</p> <p>Grupa kontrolna: N=29</p>	<p>LOM u chorych z Włoch;</p> <p><b>Uwagi:</b> ze względu na znaczną heterogeniczność między analizowanymi kohortami do oceny klinicznej uwzględniono jedynie wyniki dla lomitapidu.</p>	LDL-afereza u chorych z Francji.
<i>D'Erasmus 2021b</i>	Obserwacyjne, retrospektywne,	Skala NICE: 7/8 (brak w opisie		Dorośli chorzy z HoFH rozpoznaną		LOM - średnia dawka wynosiła 20 mg/dzień;	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (LOM)	Komparator
	wieloośrodkowe, bez grupy kontrolnej, jednoramienne; Klasyfikacja AOTMiT: n/o - w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno).	mediana czasu obserwacji wynosiła 19 miesięcy (IQR 11; 41) <sup>6</sup> ;	molekularnie lub klinicznie, którzy otrzymali leczenie LOM przez co najmniej 1 miesiąc.	Grupa badana: N=75	<b>Uwagi:</b> ze względu na nieinterwencyjny charakter badania żaden z włączonych chorych nie otrzymał procedur poza standardową opieką kliniczną.	
<b>LOWER</b>	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte; Klasyfikacja AOTMiT: n/o - w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	Skala NOS – wersja dla badań kohortowych: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy:***, Skala NICE : 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno).	W badaniu przedstawiono dane dla 5 lat, tj. zbierane w okresie od 1 marca 2014 r. do 28 lutego 2019 r., W badaniu wskazano, że w Stanach Zjednoczonych włączeni chorzy będą obserwowane przez co najmniej 10 lat, a w Unii Europejskiej bezterminowo.	Dorośli chorzy z rozpoznaniem HoFH lub rozpoznaniem zgodnym z HoFH, którzy rozpoczęli stosowanie LOM lub są w leczeniu LOM w czasie ostatnich 3 lat.	Grupa badana: N=187	LOM w dawce w zakresie od 2,5 mg/dl (5 mg co drugi dzień) do 40 mg/dl. Mediana dawki wynosiła 10 mg w okresie od 3 mies. do 5 roku.	n/d
						<b>Uwagi:</b> zalecono, aby chorzy przyjmowali codziennie suplementy zawierające 400 j.m. witaminy E oraz niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe omega 3 i 6, zawierające około 200 mg kwasu linolowego, 210 mg kwasu alfa-linolenowego, 110 mg kwasu eikozapentaenowego i 80 mg kwasu dokozaheksaenowego jednocześnie z lomitapidem.	

<sup>6</sup> Czas trwania obserwacji obliczono jako różnicę między ostatnią wizytą a wizytą początkową. Najdłuższy okres obserwacji odnotowano u 4 chorych – wynosił 9 lat



Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (LOM)	Komparator
						W czasie terapii chorzy mogli stosować leki obniżające poziom lipidów, LDL-aferezę z lekami hipolipemizującymi lub tylko LDL-aferezę.	

### 3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonym badaniu klinicznym. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w rozdziale 3.7. Punkty końcowe z badania, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie wskazano w rozdziale 7.7.

Pomimo, iż oceniane w analizie punkty końcowe to w dużej mierze surogaty należy mieć na uwadze, że zmiana ich stężenia jest związana z ryzykiem występowania zaburzeń układu krążenia, będących główną przyczyną zgonów u chorych na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną. Istnieje silny dodatni związek między stężeniem zarówno cholesterolu całkowitego, jak i LDL oraz chorobami sercowo-naczyniowymi [Ai 2010, CTT 2010, ESC 2021]. Redukcja stężenia LDL-C o 1 mmol/l wiąże się ze zmniejszeniem o 20-25% ryzyka wystąpienia zgonu z powodu chorób układu krążenia i częstości występowania zawału mięśnia sercowego nie zakończonych zgonem [ESC 2021]. Sugeruje się, że obniżenie stężenia LDL-C o 2-3 mmol/l zmniejszy ryzyko wystąpienia zarostowych chorób naczyń o 40-50% [CTT 2010].

W badaniach klinicznych udowodniono, że zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL i zmniejszenie stężenia trójglicerydów wiąże się z istotną redukcją incydentów sercowo-naczyniowych (nawet bez zmian stężenia cholesterolu frakcji LDL) [Camont 2011, Musialik 2010].

Pomimo, że wysokie stężenie lipoproteiny(a) dodatnio koreluje z ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej i udaru niedokrwiennego, na dzień dzisiejszy nie opublikowano randomizowanego badania, które wykazałoby, że redukcja stężenia tej lipoproteiny obniża ryzyko wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych [ESC 2021]. Za optymalny predyktor chorób sercowo-naczyniowych w przypadku wielu czynników ryzyka uznaje się stosunek cholesterolu całkowitego do HDL-C – im niższy, tym mniejsze prawdopodobieństwo ich wystąpienia [NICE 2016]. Dla apolipoprotein A-I oraz B nie udało się odnaleźć wiarygodnych informacji ich wpływu na ryzyko chorób układu krążenia.

W związku z powyższym wagę wszystkich punktów końcowych oprócz zmiany stężeń apolipoprotein A-I oraz B oceniono jako krytyczną, natomiast wagę dwóch ostatnich oceniono jako wysoką.

---

W poniżej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach.

---

**Tabela 3.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
LDL-C	Cuchel 2013 D'Erasmus 2017 D'Erasmus 2021a D'Erasmus 2021b LOWER	<p>Oznaczenie stężenia LDL-C jest podstawowym badaniem służącym do wykrywania/rozpoznawania hipercholesterolemii oraz monitorowania leczenia hipolipemizującego. LDL-C jest najważniejszym parametrem profilu lipidowego. Obniżanie stężenia LDL-C jest podstawowym (pierwszorzędowym) celem leczenia hipolipemizującego. Nie tylko skuteczne obniżanie stężenia cholesterolu jest ważne zgodnie z regułą <i>the lower, the better</i>, ale także krytycznie ważne jest osiągnięcie celu terapeutycznego dla LDL-C jak najszybciej zgodnie z regułą <i>the earlier, the better</i> i utrzymanie go możliwie jak najdłużej (<i>the longer, the better</i>) [Banach 2021].</p> <p>Wartości docelowe LDL-C na czczo i nie na czczo, przy ryzyku sercowo-naczyniowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ekstremalnym &lt;40 mg/dl (1 mmol/l);</li> <li>• bardzo dużym &lt;55 mg/dl (1,4 mmol/l);</li> <li>• dużym &lt;70 mg/dl (1,8 mmol/l);</li> <li>• umiarkowanym &lt;100 mg/dl (2,6 mmol/l);</li> <li>• małym &lt;115 mg/dl (3,0 mmol/l) [Banach 2021].</li> </ul> <p>Nie zidentyfikowano wartości stężenia LDL-C, poniżej której nie odnotowuje się już korzyści z leczenia hipolipemizującego (nawet dla wartości &lt; 20 mg/dl/0.5 mmol/l) lub ryzyko związane z działaniami niepożądanymi przekracza korzyści wynikające z terapii [Banach 2021].</p> <p>W badaniu Cuchel 2013 zmiana % względem początkowej wartości stężenia LDL-C po 26 tygodniach stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>We wszystkich włączonych do analizy badaniach dodatkowych redukcja stężenia LDL-C stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy.</p>	Redukcja stężenia LDL-C świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	<p>Wytyczne kliniczne wskazują rekomendowane stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) jako cele leczenia hipolipemizującego. U chorych z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości &lt;1,4 mmol/l (&lt;55 mg/dl) i o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej. U chorych z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości &lt;1,8 mmol/l (&lt;70 mg/dl) i o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej. U chorych z grupy umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozważyć zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości &lt;2,5 mmol/l (&lt;100 mg/dl), a u chorych z grupy małego ryzyka sercowo-naczyniowego można rozważyć zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości &lt;3,0 mmol/l (&lt;115 mg/dl) [Banach 2021].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
TC	<i>Cuchel 2013</i> <i>D'Erasmus 2017</i> <i>D'Erasmus 2021a</i> <i>D'Erasmus 2021b</i> LOWER	<p>Oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego (TC) w praktyce klinicznej służy do stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego oraz do oceny ciężkości hipercholesterolemii (podejrzenia FH). Znajomość stężenia TC jest niezbędna do wyliczania stężenia LDL-C i nie-HDL-C [Banach 2021].</p> <p>Wartość docelowa TC wynosi na czczo i nie na czczo &lt;190 mg/dl (5,0 mmol/l) [Banach 2021].</p> <p>Na poziom całkowitego cholesterolu na czczo składa się cholesterol zawarty we frakcjach VLDL, LDL i HDL. [ESC i EAS 2019].</p> <p>W badaniu <i>Cuchel 2013</i> średnia zmiana % względem początkowej wartości stężenia TC po 26 tygodniach stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W pozostałych badaniach TC stanowił dodatkowy punkt końcowy.</p>	Redukcja stężenia TC świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>W wytycznych klinicznych wskazano, że zmniejszenie stężenia TC o 1 mmol/l (38,7 mg/dl) wiąże się z redukcją śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych w wieku 40-49 o około 50%, a u chorych w wieku 80-89 lat o 15% [Banach 2016].</p>
VLDL-C	<i>Cuchel 2013</i> LOWER	<p>Lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL) są lipoproteinami bogatymi w triglicerydy, ale zawierają też 10-15% całkowitego cholesterolu [KCHR]. Wysoki poziom bogatych w triglicerydy frakcji VLDL i chylomikronów odpowiedzialny jest za ostre zapalenie trzustki i zmiany ksantomatyczne. Nasilenie się syntezy VLDL w wątrobie, prowadzi do zwiększenia stężenia TG w surowicy. Zmniejszenie produkcji VLDL prowadzi m.in. do redukcji LDL [Banach 2016].</p> <p>Norma VLDL-C to &lt;30 mg/dl (0,77 mmol/l) [Barrell 2021].</p> <p>W badaniu <i>Cuchel 2013</i> średnia zmiana % względem początkowej wartości stężenia VLDL-C po 26 tygodniach stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Zmiana stężenia VLDL-C stanowiła dodatkowy punkt końcowy w badaniu LOWER.</p>	Redukcja stężenia VLDL-C świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
nie-HDL-C	<i>Cuchel 2013</i> <i>D'Erasmus 2017</i> LOWER	Stężenie nie-HDL-C odzwierciedla zawartość w osoczu wszystkich lipoprotein zawierających apo B, w tym m.in. LDL, VLDL oraz Lp(a), uczestniczących w inicjacji aterogenezy, rozwoju i destabilizacji blaszek miażdżycowych. Stężenie nie-HDL-C jako wskaźnik stężenia aterogennych lipoprotein jest bardzo ważne dla oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i	Redukcja stężenia nie-HDL-C świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>Cel leczenia dla nie-HDL-C powinien być o 0,8 mmol/l (30</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>powinno być stałym elementem profilu lipidowego. Ma ono szczególne znaczenie diagnostyczne, gdy dokładność wyliczeń stężenia LDL-C jest ograniczona [Banach 2021].</p> <p>Stężenie nie-HDL-C ma podobne znaczenie diagnostyczne co LDL-C. Należy podkreślić, że stężenie nie-HDL-C, odzwierciedlające zawartość we krwi wszystkich lipoprotein aterogennych, jest lepszym predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego niż stężenie LDL-C. W pewnych sytuacjach, najczęściej związanych z zaburzeniami metabolicznymi, zaleca się wyliczanie stężenia nie-HDL-C jako alternatywę lub uzupełnienie dla LDL-C [Banach 2021].</p> <p>Wartość docelowa nie-HDL-C na czczo i nie na czczo, przy ryzyku sercowo-naczyniowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ekstremalnym &lt;70 mg/dl (1,8 mmol/l);</li> <li>• bardzo dużym &lt;85 mg/dl (2,2 mmol/l);</li> <li>• dużym &lt;100 mg/dl (2,6 mmol/l);</li> <li>• umiarkowanym &lt;130 mg/dl (3,4 mmol/l) [Banach 2021].</li> </ul> <p>W badaniu <i>Cuchel 2013</i> średnia zmiana % względem początkowej wartości stężenia nie-HDL-C po 26 tygodniach stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W badaniach <i>D'Erasmó 2017</i> i <i>LOWER</i> dodatkowy punkt końcowy.</p>		<p>mg/dl) wyższy niż odpowiedni cel dla LDL-C [ESC_EAS 2019].</p>
HDL-C	<p><i>Cuchel 2013</i> <i>D'Erasmó 2017</i> <i>D'Erasmó 2021a</i> <i>D'Erasmó 2021b</i> <i>LOWER</i></p>	<p>Lipoproteiny o dużej gęstości (HDL) są heterogenną grupą obejmującą zasadniczo dwie frakcje lipoprotein różniące się wielkością cząstek i gęstością. W warunkach fizjologicznych HDL hamują rozwój miażdżycy głównie poprzez udział w zwrotnym transporcie cholesterolu. Ponadto, HDL wykazuje działanie antyoksydacyjne i hamuje utlenianie LDL, przywraca funkcję śródbłonna naczyniowego, działa przeciwzapalnie i przeciwapoptotyczne. Stężenie HDL-C nie jest obecnie rekomendowane jako cel leczenia dyslipidemii, predyktor ryzyka sercowo-naczyniowego ani w monitorowaniu leczenia zaburzeń lipidowych. Natomiast jest pomocny jako dodatkowy parametr w skali stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE [Banach 2021].</p>	<p>Wzrost stężenia HDL-C świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>Nie określono konkretnych celów terapeutycznych dla poziomu HDL-C. Należy zaznaczyć, że wzrost HDL-C może wskazywać na regresję miażdżycy, a niski poziom HDL-C wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonów u chorych z chorobą wieńcową, nawet przy niskim poziomie LDL [ESC_EAS 2019].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Wartość docelowa HDL-C na czczo i nie na czczo: &gt;40 mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn i &gt;45 mg/dl (1,2 mmol/l) dla kobiet [Banach 2021].</p> <p>W badaniu <i>Cuchel 2013</i> średnia zmiana % względem początkowej wartości stężenia HDL-C po 26 tygodniach stanowiła eksploracyjny (trzeciorzędowy) punkt końcowy.</p> <p>W badaniach <i>D'Erasmus 2017</i>, <i>D'Erasmus 2021a</i>, <i>D'Erasmus 2021b</i> oraz w rejestrze <i>LOWER</i> zmiana stężenia HDL-C stanowiła dodatkowy punkt końcowy.</p>		
TG	<p><i>Cuchel 2013</i> <i>D'Erasmus 2017</i> <i>D'Erasmus 2021a</i> <i>D'Erasmus 2021b</i> <i>LOWER</i></p>	<p>Stężenie triglicerydów (TG) jest istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Duże stężenie TG nawet przy stwierdzeniu docelowego stężenia LDL-C istotnie i niezależnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Chociaż związek między stężeniem TG a ryzykiem sercowo-naczyniowym jest ciągły, a stężenie TG nie jest celem terapeutycznym, to wartości &lt;1,7 mmol/l (&lt;150 mg/dl) uznaje się za wskaźnik małego ryzyka sercowo-naczyniowego [Banach 2021].</p> <p>Wartość docelowa TG na czczo &lt;150 mg/dl (1,7 mmol/l), nie na czczo &lt;175 mg/dl (2,0 mmol/l) [Banach 2021].</p> <p>W badaniu <i>Cuchel 2013</i> średnia zmiana % względem początkowej wartości stężenia TG po 26 tygodniach stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W badaniach <i>D'Erasmus 2017</i>, <i>D'Erasmus 2021a</i>, <i>D'Erasmus 2021b</i> oraz w rejestrze <i>LOWER</i> zmiana stężenia TG stanowiła dodatkowy punkt końcowy.</p>	<p>Redukcja stężenia TG świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>Nie określono konkretnych celów terapeutycznych dla poziomu TG [ESC_EAS 2019].</p>
Apo B	<p><i>Cuchel 2013</i></p>	<p>Apolipoproteina B (Apo B) stanowi składnik wszystkich lipoprotein z wyjątkiem HDL-C. W każdej cząstce LDL-C znajduje się jedna cząsteczka apoB 100, stąd stężenie tej apolipoproteiny jest miarą zawartości cząstek LDL w osoczu/surowicy i ekwiwalentnym do stężenia LDL-C czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Apo B jest ekwiwalentnym do stężenia LDL-C predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego i powinna być oznaczana przede wszystkim u osób ze stężeniem TG &gt;4,5 mmol/l (400 mg/dl), otyłością, cukrzycą, zespołem metabolicznym i małym stężeniem TC i LDL-C. Stężenie</p>	<p>Redukcja stężenia Apo B świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>apoB może być drugorzędowym celem terapii, szczególnie u chorych z dużym stężeniem TG [Banach 2021].</p> <p>Wartość docelowa Apo B na czczo, przy ryzyku sercowo-naczyniowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ekstremalnym &lt;55 mg/dl (0,55 g/l);</li> <li>• bardzo dużym &lt;65 mg/dl (0,65 g/l);</li> <li>• dużym &lt;80 mg/dl (0,8 g/l);</li> <li>• umiarkowanym &lt;100 mg/dl (1,0 g/l) [Banach 2021].</li> </ul> <p>W badaniu <i>Cuchel 2013</i> średnia zmiana % względem początkowej wartości stężenia Apo B po 26 tygodniach stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p>		
Lp (a)	<i>Cuchel 2013</i>	<p>Lipoproteina (a) [Lp (a)] jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Podwyższone stężenie Lp (a) związane jest z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i występuje nawet u około 20% populacji. Lp (a) mają podobną do LDL strukturę, zawierają jedną cząsteczkę apoB 100, z którą połączona jest apolipoproteina (a). Lp (a) jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, a nawet u powyżej 30% chorych z FH i/lub OZW stężenie Lp (a) może być podwyższone, często przy pożądanym stężeniu LDL-C [Banach 2021].</p> <p>Wartość docelowa Lp (a) na czczo i nie na czczo: &lt;30 mg/dl (75 nmol/l) [Banach 2021].</p> <p>W badaniu <i>Cuchel 2013</i> średnia zmiana % względem początkowej wartości stężenia Lp (a) po 26 tygodniach stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p>	Redukcja stężenia Lp (a) świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Apo A-I	<i>Cuchel 2013</i>	<p>Apolipoproteina A-I (Apo A-I), to główny białkowy składnik lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL). Odpowiada m.in. za regulację transportu cholesterolu i ochronę przed chorobami układu krążenia, może również modulować reakcje zapalne i odpornościowe. [Georgila 2019]. Zwiększenie syntezy apo A-I w wątrobie, prowadzi do zwiększenia stężenia HDL-C [Banach 2016].</p>	Wzrost stężenia Apo A-I świadczy o skuteczności zastosowanego leczenia.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W badaniu <i>Cuchel 2013</i> średnia zmiana % względem początkowej wartości stężenia HDL-C po 26 tygodniach stanowiła eksploracyjny (trzeciorzędowy) punkt końcowy.		
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	<p><i>Cuchel 2013</i> <i>D'Erasmus 2017</i> <i>D'Erasmus 2021a</i> <i>D'Erasmus 2021b</i> <b>LOWER</b></p>	<p>Według Cochrane Handbook [<i>Higgins 2022</i>] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p style="text-align: center;"><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>• Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>• Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>• Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>• Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>• 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> </ul>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>• 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>• 5 – śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> <p>W badaniu <i>Cuchel 2013</i> w ramach oceny profilu bezpieczeństwa analizowano występowanie zgonów, zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ponadto zmianę stężenia białka C-reaktywnego, stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, stężenia niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczonych a także występowanie zaburzeń w funkcjonowaniu wątroby oraz zmiany masy ciała.</p> <p>W badaniu <i>D'Erasmus 2017</i> w ramach oceny profilu bezpieczeństwa analizowano występowanie zdarzeń niepożądanych. W badaniu <i>D'Erasmus 2021a</i> w ramach eksploracyjnej analizy danych oceniano występowanie MACE.</p> <p>W badaniu <i>D'Erasmus 2021b</i> w ramach oceny profilu bezpieczeństwa analizowano występowanie zdarzeń niepożądanych. W badaniu LOWER w ramach oceny profilu bezpieczeństwa analizowano występowanie zgonów, zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.</p>		

Źródło: opracowanie własne

### 3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- dokumenty wydane przez EMA: *EMA 2021* i *ChPL Lojuxta®*;
- dokumenty wydane przez FDA: *FDA 2019* i *FDA 2013*;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2013*.

Nie odnaleziono żadnego zakończonego (nieopublikowanego), trwającego lub planowanego badania klinicznego dla lomitapidu w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

## 3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (AN, JG) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.10);
- ekstrahowano wyniki dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji;
- w przypadku głównego badania *Cuchel 2013* w analizie przedstawiono dodatkowo wyniki skuteczności po 26, 56 i 78 tygodniach obserwacji w przypadku wszystkich punktów końcowych, a w przypadku pierwszorzędownego dodatkowo dla krótszych okresów obserwacji, w celu zaprezentowania zmiany stężenia LDL-C w czasie;
- w celu przedstawienia porównania LOM z obecną praktyką kliniczną, ekstrahowano wyniki uzyskane podczas terapii lomitapidem oraz wartości początkowe, które jednocześnie prezentują wartości poszczególnych parametrów ocenianych podczas stosowania terapii standardowej;

- ze względu na specyfikę danych zrezygnowano z obliczania parametrów statystycznych – analizę oparto o wyniki badań jednoramiennych oraz jednego badania kohortowego, z którego jednak uwzględniono wyłącznie wyniki dla jednej kohorty (leczonej LOM);
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń;
- w retrospektywnym badaniu *D'Erasmus 2021a* przedstawiono pośrednie porównanie długookresowej skuteczności obniżania LDL dwóch terapii (LOM vs LDL-afereza) w ocenie dwóch niezależnych kohort HoFH leczonych lomitapidem lub LDL-aferezy. Ze względu na znaczną heterogeniczność między analizowanymi kohortami do oceny klinicznej uwzględniono jedynie wyniki dla lomitapidu;
- publikacje pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne źródło informacji, dane z abstraktów przedstawiono, w przypadku gdy zaprezentowane zostały dodatkowe dane, nieopublikowane w pełnym tekście.

### 3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Wyniki o charakterze dychotomicznym (np. częstość występowania redukcji stężenia LDL-C) przedstawiano jako liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie wraz z odpowiednimi odsetkami. Dla zmiennych o charakterze ciągłym obliczano zmianę wyniku względem wartości wyjściowych. O istotności statystycznej zmiany względem wartości wyjściowych wnioskowano na podstawie danych z badania. Ze względu na brak dostępnych danych jednostkowych nie obliczano parametrów statystycznych.

### **3.9. Ocena skuteczności lomitapidu względem standardowej terapii z lub bez aferezy LDL**

Skuteczność lomitapidu (LOM) została oceniona na podstawie wyników badania *Cuchel 2013*. W ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie z obecną praktyką kliniczną na podstawie porównania wyników uzyskanych podczas terapii lomitapidem z wartościami wyjściowymi, które jednocześnie prezentują wartości poszczególnych parametrów ocenianych podczas stosowania terapii standardowej. Mając na uwadze specyfikę choroby (częstość występowania 1 przypadek na 1 000 000), należy je uznać za najlepsze dostępne dane dla porównania względem standardowej terapii. Warto również odnotować, że leki stosowane jako standardowa terapia u przeważającej większości chorych w badaniu włączonym do analizy są spójne z tymi wskazanymi w wytycznych i tymi obecnie refundowanymi w Polsce w leczeniu hipercholesterolemii.

Skuteczność lomitapidu została oceniona względem następujących punktów końcowych:

#### **Zmiana stężenia cholesterolu LDL**

- zmiana stężenia cholesterolu LDL;
- częstość występowania redukcji stężenia cholesterolu LDL;
- zmiana częstości stosowania aferezy wykonana w oparciu o dane odnośnie zmiany stężenia cholesterolu LDL;
- zmiana stężenia cholesterolu LDL - analiza w podgrupach stosujących aferezę LDL i jej niestosujących;

#### **Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego**

- zmiana stężenia cholesterolu całkowitego;
- zmiana stężenia cholesterolu całkowitego - analiza w podgrupach stosujących aferezę LDL i jej niestosujących;

#### **Zmiana stężenia lipoproteiny bardzo małej gęstości (VLDL)**

- zmiana stężenia VLDL;
- zmiana stężenia VLDL - analiza w podgrupach stosujących aferezę LDL i jej niestosujących;

---

### Zmiana stężenia cholesterolu nie-HDL

- zmiana stężenia cholesterolu nie-HDL;
- zmiana stężenia cholesterolu nie-HDL- analiza w podgrupach stosujących aferezę LDL i jej niestosujących;

### Zmiana stężenia cholesterolu HDL

- zmiana stężenia cholesterolu HDL;

### Zmiana stężenia trójglicerydów

- zmiana stężenia trójglicerydów;
- zmiana stężenia trójglicerydów - analiza w podgrupach stosujących aferezę LDL i jej niestosujących;

### Zmiana stężenia apolipoproteiny B

- zmiana stężenia apolipoproteiny B;
- zmiana stężenia apolipoproteiny B - analiza w podgrupach stosujących aferezę LDL i jej niestosujących;

### Zmiana stężenia lipoproteiny(a)

- zmiana stężenia lipoproteiny(a);
- zmiana stężenia lipoproteiny(a) - analiza w podgrupach stosujących aferezę LDL i jej niestosujących;

### Zmiana stężenia apolipoproteiny A-I

- zmiana stężenia apolipoproteiny A-I.

Wyniki analizowano dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), PP (ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania) oraz populacji, która ukończyła udział w badaniu tj. chorzy, którzy nie zostali wykluczeni z badania w czasie jego trwania (*completers*). W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje odnośnie interpretacji zmian w uzyskanych wynikach.

---

**Tabela 4.**  
**Interpretacja parametrów ocenianych w badaniu włączonym do analizy**

Parametr	Interpretacja
Zmiana stężenia cholesterolu LDL	Redukcja stężenia oznacza poprawę
Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego	Redukcja stężenia oznacza poprawę
Zmiana stężenia lipoproteiny bardzo małej gęstości (VLDL)	Redukcja stężenia oznacza poprawę
Zmiana stężenia cholesterolu nie-HLD	Redukcja stężenia oznacza poprawę
Zmiana stężenia cholesterolu HDL	Wzrost stężenia oznacza poprawę
Zmiana stężenia trójglicerydów	Redukcja stężenia oznacza poprawę
Zmiana stężenia apolipoproteiny B	Redukcja stężenia oznacza poprawę
Zmiana stężenia lipoproteiny(a)	Redukcja stężenia oznacza poprawę
Zmiana stężenia apolipoproteiny A-I	Wzrost stężenia oznacza poprawę

Źródło: opracowanie własne

### 3.9.1. Zmiana stężenia cholesterolu LDL

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Cuchel 2013* była zmiana stężenia cholesterolu LDL w czasie 26 tygodni. Dane oceniano dla populacji ITT, jak również dla populacji, która ukończyła udział w badaniu. Przed rozpoczęciem terapii przy zastosowaniu LOM, w okresie wprowadzającym trwającym minimum 6 tygodni chorzy stosowali interwencje obniżające poziom lipidów (leki i/lub aferezę) oraz dietę niskotłuszczową. Należy zaznaczyć, że w czasie stosowania wspomnianych interwencji stężenie cholesterolu LDL było relatywnie stałe (redukcja średnio o 1,2%).

W czasie 26 tygodni od dodania lomitapidu do standardowej terapii w populacji ITT stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się z 8,7 mmol/l do 4,9 mmol/l, co wskazuje na redukcję o 40,1% [EMA 2013]. Odnotowana różnica względem wartości początkowych była istotna klinicznie oraz statystycznie (p-wartość poniżej 0,001). Wynik uzyskany dla populacji chorych, która ukończyła badanie był o około 10 punktów procentowych lepszy (odnotowano 50% redukcję stężenia cholesterolu LDL), a różnica również była istotna statystycznie. W kolejnych tygodniach uzyskiwane rezultaty były nieznacznie słabsze, jednak zarówno w 56 tygodniu, jak i 78 tygodniu redukcja stężenia cholesterolu LDL była znamienne statystycznie (p-wartość odpowiednio poniżej 0,0001 oraz równa 0,0001) [Cuchel 2013].

Wartym odnotowania jest również fakt, iż na podstawie danych z pośrednich okresów obserwacji można wywnioskować, że redukcja stężenia cholesterolu LDL nastąpiła już po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii, a efekt zwiększał się wraz ze wzrostem dawki leku.

Na podstawie danych z publikacji *ab. CONF. Blom 2016* analizowano również zmianę wyniku po 126 tygodniach dla 17 chorych, którzy ukończyli udział w fazie kontynuacji badania. Redukcja stężenia LDL-C była zbliżona do tej uzyskiwanej w poprzednich okresach obserwacji i wyniosła 45,5% (wynik istotny statystycznie, p-wartość poniżej 0,001).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
**Zmiana stężenia cholesterolu LDL [mmol/l] względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL % (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Populacja ITT</b>							
<i>Cuchel 2013 (EMA 2013)</i>	2 tyg.	8,7 (2,9)	29	b/d	29	-8,2 (b/d)	b/d
	6 tyg.					-17,2 (b/d)	TAK p<0,001
	10 tyg.					-24,8 (b/d)	TAK p<0,001
	14 tyg.					-37,9 (b/d)	TAK p<0,001
	18 tyg.					-43,0 (b/d)	b/d
	22 tyg.					-39,1 (b/d)	b/d
	26 tyg.					8,7 (2,9)	29
<b>Populacja PP</b>							
<i>Cuchel 2013 (EMA 2013)</i>	26 tyg.	8,7 (2,9)	29	b/d	19	-52 (b/d)	b/d
<b>Populacja, która ukończyła udział w badaniu</b>							
<i>Cuchel 2013 (EMA 2013)</i>	2 tyg.	8,7 (2,9)	29	b/d	23	-9,0 (b/d)	b/d
	6 tyg.					-15,0 (b/d)	b/d
	10 tyg.					-26,6 (b/d)	b/d
	14 tyg.					-43,7 (b/d)	b/d
	18 tyg.					-55,4 (b/d)	b/d
	22 tyg.					-49,0 (b/d)	b/d
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	26 tyg.	8,7 (2,9)	29	4,3 (2,5)	23	-50 (-62; -39)	TAK p<0,0001
<i>Cuchel 2013 (EMA 2013)</i>	26 tyg.	8,7 (2,9)	29	b/d	23	-50,2 (b/d)	b/d
	36 tyg.					-42,9 (b/d)	b/d
	46 tyg.					-40,8 (b/d)	b/d
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	56 tyg.	8,7 (2,9)	29	5,1 (3,2)	23	-44 (-57; -31)	TAK p<0,0001
	78 tyg.	8,7 (2,9)	29	5,4 (3,4)	23	-38 (-52; -24)	TAK p=0,0001



Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL % (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Cuchel 2013 (ab. konf. Blom 2016)</i>	126 tyg.	8,9 (3,6)^	17	4,9 (3,1)^	17	-45,5 (-61,1; -29,4)	TAK p<0,001

\*dane na wykresie wskazują na różnicę na poziomie -39,6% nie można wyjaśnić przyczyny tej rozbieżności

\*\*różnica była również istotna klinicznie

^wartości przeliczone samodzielnie z jednostki mg/dl na jednostkę mmol/l. W publikacji wskazano, że średnia (SD) wartość początkowa wynosiła 356 (127) mg/dl, a po 126 tyg. 189 (120) mg/dl

W badaniu *Cuchel 2013* analizowano również częstość występowania redukcji stężenia LDL-C. Redukcja stężenia cholesterolu LDL o więcej niż 25% nastąpiła u 82,6% chorych. Redukcja o więcej niż 50% (wskazywana w wytycznych jako docelowy wynik leczenia) wystąpiła u 52,2% chorych. Ponadto odnotowano, że u 34,8% chorych stężenie LDL-C spadło do poziomu poniżej 2,6 mmol/l, a u 4,3% do poziomu poniżej 1,8 mmol/l.

Dodatkowo w publikacji *ab. konf. Cuchel 2013b*, w której przedstawiono wyniki dla 17 chorych po 126 tygodniach obserwacji wskazano, że stężenie LDL-C  $\leq 100$  mg/dl (2,6 mmol/l) zostało osiągnięte w którymkolwiek punkcie pomiaru przez 68% chorych, a stężenie  $\leq 70$  mg/dl (1,8 mmol/l) przez 47% chorych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Częstość występowania redukcji stężenia cholesterolu LDL**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LOM	
			n (%)	N
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	26 tyg.	Redukcja stężenia cholesterolu LDL o więcej niż 25%	19 (82,6)	23
		Redukcja stężenia cholesterolu LDL o więcej niż 50%	12 (52,2)	23
		Stężenie cholesterolu LDL poniżej 2,6 mmol/l	8* (34,8)	23
		Stężenie cholesterolu LDL poniżej 1,8 mmol/l	1 (4,3)	23

\*4 spośród tych chorych zakończyło stosowanie aferezy LDL lub zwiększyło odstęp pomiędzy zabiegami, a jednocześnie obniżone stężenie cholesterolu LDL utrzymało się u nich do końca trwania badania (dane z publikacji);

W czasie pomiędzy 26. a 78. tygodniem trwania badania 13% chorych po osiągnięciu stężenia LDL-C poniżej 4 mmol/l całkowicie zakończyło stosowanie aferezy, a 13% chorych zwiększyło odstęp pomiędzy kolejnymi zabiegami aferezy (u jednego chorego zwiększono odstęp pomiędzy zabiegami z 1 tygodnia do 2 tygodni, a u dwóch z 2 do 3 tygodni).

W publikacji *ab. konf. Cuchel 2012b* wykazano ponadto, że czasie pomiędzy 78. a 126. tygodniem trwania badania jeden dodatkowy chory zaprzestał stosować aferezę.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
Zmiana częstości stosowania aferezy wykonana w oparciu o dane odnośnie zmiany stężenia cholesterolu LDL

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LOM	
			n (%)	N
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	Dane dla okresu pomiędzy 26 a 78 tyg.	Całkowite zakończenie stosowania aferezy po osiągnięciu stężenia LDL-C poniżej 4 mmol/l	3* (13,0)	23
		Zwiększenie odstępu pomiędzy kolejnymi zabiegami aferezy	3** (13,0)	23

\*dwóch spośród tych chorych stosowało aferezę co 28 dni, a jeden co 42 dni

\*\*u jednego chorego zwiększono odstęp pomiędzy zabiegami z 1 tygodnia do 2 tygodni, a u dwóch z 2 do 3 tygodni

W badaniu wykonano również analizę w podgrupach dla zmiany stężenia LDL-C.

Na podstawie danych z publikacji *ab. konf. Cuchel 2012b* wykazano, że porównanie wyników dla podgrup chorych stosujących i niestosujących aferezę LDL wskazuje na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami w odniesieniu do stopnia redukcji stężenia LDL-C po 26 tygodniach (p-wartość równa 0,54). Należy jednak odnotować, że uzyskane wyniki dotyczą bardzo małej liczby chorych w każdej z podgrup, co zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie *EMA 2013* może być niewystarczające do wnioskowania o istotności statystycznej różnicy.

W raporcie *EMA 2013* podano również informację, że nie wykazano również różnic w skuteczności leku pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi ze względu na wiek, płeć, rasę, BMI. Nie przedstawiono jednak odpowiednich wartości liczbowych.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla poszczególnych punktów pomiaru w podgrupach chorych stosujących i niestosujących aferezę.

**Tabela 8.**  
Zmiana stężenia cholesterolu LDL [mmol/l] względem wartości początkowych, analiza w podgrupach chorych stosujących aferezę LDL i jej niestosujących

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	N	Zmiana % (95% CI)	IS
<i>Cuchel 2013 (EMA 2013)</i>	2 tyg.	Afereza LDL	18	-11,9 (b/d)	b/d
		Brak aferezy LDL	11	-3,2 (b/d)	b/d
	6 tyg.	Afereza LDL	18	-16,4 (b/d)	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	N	Zmiana % (95% CI)	IS	
	10 tyg.	Brak aferezy LDL	11	-17,7 (b/d)	b/d	
		Aferesa LDL	18	-23,4 (b/d)	b/d	
	14 tyg.	Brak aferezy LDL	11	-31,1 (b/d)	b/d	
		Aferesa LDL	18	-31,4 (b/d)	b/d	
	18 tyg.	Brak aferezy LDL	11	-54,1 (b/d)	b/d	
		Aferesa LDL	18	-48,8 (b/d)	b/d	
	22 tyg.	Brak aferezy LDL	11	-59,7 (b/d)	b/d	
		Aferesa LDL	18	-39,8 (b/d)	b/d	
	26 tyg.	Brak aferezy LDL	11	-58,1 (b/d)	b/d	
		Aferesa LDL	18	-48,1 (b/d)	b/d	
	26 tyg.	Brak aferezy LDL, populacja LOCF	11	-48,9 (b/d)	b/d	
		Aferesa LDL, populacja LOCF	18	-34,6 (b/d)	b/d	
	<i>Cuchel 2013 (ab. konf. Cuchel 2012b)</i>	26 tyg.	Aferesa LDL	18*	-48 (b/d)	NIE p=0,54
			Brak aferezy LDL	11*	-55 (b/d)	

\*wyjściowe stężenie LDL-C (SD) wynosiło: 326 (108) mg/dl w grupie stosującej aferezę LDL i 355 (125) mg/dl w grupie niestosującej aferezę

Dodatkowo z załączniku 7.1 przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania dawki LOM 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg i 80 mg.

### 3.9.2. Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego

Na podstawie danych z badania *Cuchel 2013* oceniano również zmianę stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych. W populacji ITT nastąpiła istotna statystycznie redukcja jego stężenia o 36,4% po 26 tygodniach. W populacji, która ukończyła udział w badaniu po 26 tygodniach redukcja wynosiła 46%, po 56 tygodniach 39% a po 78 tygodniach 35%. Dla każdego ze wskazanych okresów obserwacji była ona znamienna statystycznie.

Analiza danych z publikacji *ab. konf. Cuchel 2013b*, dla 17 chorych, którzy ukończyli fazę kontynuacji badania wykazała, iż redukcja stężenia cholesterolu całkowitego po 126 tygodniach nadal była istotna statystycznie.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego [mmol/l] względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL % (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja ITT							
<i>Cuchel 2013 (EMA 2013)</i>	26 tyg.	11,1 (3,5)	29	6,7 (3,0)	29	-36,4 (28,2)*	TAK p<0,001
Populacja, która ukończyła udział w badaniu							
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	26 tyg.	11,1 (3,5)	29	6,1 (2,9)	23	-46 (-56; -35)	TAK p<0,0001
	56 tyg.	11,1 (3,5)	29	7,1 (3,7)	23	-39 (-51; -27)	TAK p<0,0001
	78 tyg.	11,1 (3,5)	29	7,3 (3,9)	23	-35 (-48; -22)	TAK p<0,0001
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	126 tyg.	11,8 (3,9)**	17	6,5 (3,4)**	17	-43,2 (25,4)*	TAK p<0,001

\*zmiana % (SD)

\*\*wartości przeliczone samodzielnie z jednostki mg/dl na jednostkę mmol/l. W publikacji wskazano, że średnia (SD) wartość początkowa wynosiła 456,8 (151,9) mg/dl, a po 126 tyg. 252,9 (131,9) mg/dl

Na podstawie danych z publikacji *ab. konf. Cuchel 2012b* wykazano również, że nie ma różnic w odniesieniu do redukcji stężenia cholesterolu całkowitego w podgrupach chorych stosujących aferezę LDL i jej niestosujących (p-wartość 0,58).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych, analiza w podgrupach chorych stosujących aferezę LDL i jej niestosujących**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	N	Zmiana % (95% CI)	IS
<i>Cuchel 2013 (ab. konf. Cuchel 2012b)</i>	26 tyg.	Afereza LDL	18	-44 (b/d)	NIE p=0,58
		Brak aferezy LDL	11	-50 (b/d)	

### 3.9.3. Zmiana stężenia lipoproteiny bardzo małej gęstości (VLDL)

W populacji ITT redukcja stężenia VLDL wyniosła 28,6% po 26 tygodniach i była znamienna statystycznie (p-wartość równa 0,012). W populacji, która ukończyła udział w badaniu dla analogicznego okresu obserwacji zaobserwowano 45% redukcję jej stężenia, a dla po 56 i 78 tygodniach redukcja wynosiła około 30%. Dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji odnotwana różnica względem wartości początkowych była istotna statystycznie.

Na podstawie danych z publikacji *ab. konf. Cuchel 2012b* wykazano również, że nie odnotowano różnic w odniesieniu do zmiany stężenia VLDL pomiędzy podgrupą chorych, która stosowała aferezę LDL i jej nie stosowała<sup>7</sup>.

Ponadto w badaniu wykazano, że dla populacji 17 chorych, która ukończyła 126 tygodniowy okres obserwacji odnotowana różnica względem wartości wyjściowych nadal była istotna statystycznie.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**  
**Zmiana stężenia VLDL [mmol/l] względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL % (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Populacja ITT</b>							
<i>Cuchel 2013 (EMA 2013)</i>	26 tyg.	0,5 (0,25)	29	0,3 (0,2)	29	-28,6 (57,45)*	TAK p=0,012
<b>Populacja, która ukończyła udział w badaniu</b>							
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	26 tyg.	0,5 (0,3)	29	0,3 (0,3)	23	-45 (-61; -29)	TAK p<0,0001
	56 tyg.	0,5 (0,3)	29	0,4 (0,4)	23	-28 (-48; -10)	TAK p=0,0185
	78 tyg.	0,5 (0,3)	29	0,4 (0,4)	23	-31 (-54; -7)	TAK p=0,0389
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	126 tyg.	0,6 (0,3)**	17	0,3 (0,3)**	17	-36,8 (43,9)*	TAK p=0,006

\*zmiana % (SD)

\*\*wartości przeliczone samodzielnie z jednostki mg/dl na jednostkę mmol/l. W publikacji wskazano, że średnia (SD) wartość początkowa wynosiła 21,9 (9,8) mg/dl, a po 126 tyg. 13,2 (11,2) mg/dl

### 3.9.4. Zmiana stężenia cholesterolu nie-HDL

W czasie 26 tygodni w populacji ITT redukcja stężenia cholesterolu nie-HDL wynosiła 40%, natomiast w populacji, która ukończyła badanie 50%. W obu przypadkach odnotowana różnica względem wartości początkowych była istotna statystycznie (p-wartość odpowiednio poniżej 0,001 i 0,0001). Po 56 tygodniach różnica wynosiła 44% a po 78 tygodniach 39%. Również dla tych okresów obserwacji była ona znamienna statystycznie.

<sup>7</sup> W publikacji dane liczbowe przedstawiono jedynie dla LDL-C, cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i apolipoproteiny B, wskazując jednocześnie, że dla pozostałych lipoprotein również nie wykazano różnic

Na podstawie danych z publikacji *ab. konf. Cuchel 2012b* wykazano również, że nie odnotowano różnic w odniesieniu do zmiany stężenia cholesterolu nie-HDL pomiędzy podgrupą chorych, która stosowała aferezę LDL i jej nie stosowała <sup>8</sup>.

Dane z publikacji *CADTH 2015a* wskazują ponadto, że dla grupy chorych, która ukończyła fazę kontynuacji badania (okres obserwacji 126 tygodni), redukcja stężenia cholesterolu nie-HDL była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 12.**  
**Zmiana stężenia cholesterolu nie-HDL [mmol/l] względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL % (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Populacja ITT</b>							
<i>Cuchel 2013 (EMA 2013)</i>	26 tyg.	10,1 (3,41)	29	5,6 (2,9)	29	-40 (29,66)*	TAK p<0,001
<b>Populacja, która ukończyła udział w badaniu</b>							
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	26 tyg.	10,0 (3,4)	29	5,1 (2,8)	23	-50 (-61; -39)	TAK p<0,0001
	56 tyg.	10,0 (3,4)	29	5,9 (3,6)	23	-44 (-57; -31)	TAK p<0,0001
	78 tyg.	10,0 (3,4)	29	6,2 (3,8)	23	-39 (-53; -25)	TAK p<0,001
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	126 tyg.	10,7 (3,9)**	17	5,5 (3,3)**	17	-47,1 (27,8)*	TAK p<0,001

\*zmiana % (SD)

\*\*wartości przeliczone samodzielnie z jednostki mg/dl na jednostkę mmol/l. W publikacji wskazano, że średnia (SD) wartość początkowa wynosiła 412,0 (149,0) mg/dl, a po 126 tyg. 211,5 (128,2) mg/dl

### 3.9.5. Zmiana stężenia cholesterolu HDL

Stężenie cholesterolu HDL w czasie pierwszych 26 tygodni trwania badania znamienne się obniżyło, jednak w momencie zakończenia badania po 78 tygodniach odnotowane wartości były zbliżone do wartości wyjściowych, w związku z czym różnica nie była istotna statystycznie.

<sup>8</sup> W publikacji dane liczbowe przedstawiono jedynie dla LDL-C, cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i apolipoproteiny B, wskazując jednocześnie, że dla pozostałych lipoprotein również nie wykazano różnic

Dane dla populacji chorych, która ukończyła 126-tygodniowy okres obserwacji wykazały natomiast znamiennej statystycznie różnicę względem wartości wyjściowych (p-wartość równa 0,01)

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Zmiana stężenia cholesterolu HDL [mmol/l] względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL % (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	26 tyg.	1,1 (0,3)	29	1,0 (0,4)	23	-12 (-20; -4)	TAK p=0,0001
	56 tyg.	1,1 (0,3)	29	1,2 (0,4)	23	1 (-13; 15)	NIE p=0,954
	78 tyg.	1,1 (0,3)	29	1,1 (0,3)	23	-5 (-13; 3)	NIE p=0,1396*
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	126 tyg.	1,2 (0,3)**	17	1,1 (0,3)**	17	-8,3 (19,3)	TAK p=0,010

\*w publikacji ab. konf. *Averna 2012* wskazano, że w czasie 78 tyg. zmiana stężenia cholesterolu HDL wynosiła -4,6%, p-wartość 0,246, natomiast w publikacji *CADTH 2015a* wskazano, że w czasie 78 tyg. zmiana stężenia cholesterolu HDL wynosiła -5,6%, nie można ustalić przyczyny tej rozbieżności

\*\*wartości przeliczone samodzielnie z jednostki mg/dl na jednostkę mmol/l. W publikacji wskazano, że średnia (SD) wartość początkowa wynosiła 44,9 (11,1) mg/dl, a po 126 tyg. 41,4 (13,3) mg/dl

### 3.9.6. Zmiana stężenia trójglicerydów

W populacji ITT w czasie 26 tygodni nastąpiła znamiennej statystycznie redukcja stężenia trójglicerydów względem wartości wyjściowych (p-wartość równa 0,009). W populacji, która ukończyła udział w badaniu redukcja ich stężenia w czasie 26, 56 i 78 tygodni wynosiła odpowiednio 45%, 29% i 31%. Dla każdego z okresów obserwacji redukcja była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**  
**Zmiana stężenia trójglicerydów [mmol/l] względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL % (95% CI)	IS
		Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
<b>Populacja ITT</b>							
<i>Cuchel 2013 (EMA 2013)</i>	26 tyg.	1,2 (0,54)*	29	0,72 (0,5)*	29	-29,0 (55,72)**	TAK p=0,009
<b>Populacja, która ukończyła udział w badaniu</b>							

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL % (95% CI)	IS
		Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	26 tyg.	1,0 (0,4; 2,9)	29	0,5 (0,1; 1,7)	23	-45 (-61; -29)	TAK p<0,001
	56 tyg.	1,0 (0,4; 2,9)	29	0,7 (0,2; 2,9)	23	-29 (-47; -11)	TAK p<0,0157
	78 tyg.	1,0 (0,4; 2,9)	29	0,07 (0,2; 4,1)	23	-31 (-54; -8)	TAK p=0,0368
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	126 tyg.	1,2 (0,6)*^	17	0,7 (0,6)*^	17	-37,5 (42,5)**	TAK p=0,005

\*średnia (SD)

\*\*zmiana % (SD)

^wartości przeliczone samodzielnie z jednostki mg/dl na jednostkę mmol/l. W publikacji wskazano, że średnia (SD) wartość początkowa wynosiła 109,7 (49,0) mg/dl, a po 126 tyg. 65,9 (55,2) mg/dl

Zmianę stężenia trójglicerydów oceniano również w podgrupach chorych stosujących aferozę LDL i jej niestosujących. Wyniki wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi podgrupami (p-wartość równa 0,78).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**

**Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych, analiza w podgrupach chorych stosujących aferozę LDL i jej niestosujących**

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	N	Zmiana % (95% CI)	IS
<i>Cuchel 2013 (ab. konf. Cuchel 2012b)</i>	26 tyg.	Aferoza LDL	18	-45 (b/d)	NIE p=0,78
		Brak aferozy LDL	11	-41 (b/d)	

### 3.9.7. Zmiana stężenia apolipoproteiny B

Zarówno w populacji ITT po 26 tygodniach jak również w populacji, która ukończyła udział w badaniu po 26, 56 i 78 tygodniach wykazano znamiennej statystycznie redukcję stężenia apolipoproteiny B względem wartości początkowych.

Również w populacji chorych, która ukończyła 126-tygodniowy okres obserwacji wykazano istotną statystycznie redukcję stężenia apolipoproteiny B.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.



**Tabela 16.**  
**Zmiana stężenia apolipoproteiny B [g/l] względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL % (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Populacja ITT</b>							
<i>Cuchel 2013 (EMA 2013)</i>	26 tyg.	2,6 (b/d)	29	1,48 (0,74)	29	-39,4 (30,01)*	TAK p<0,001
<b>Populacja, która ukończyła udział w badaniu</b>							
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	26 tyg.	2,6 (0,8)	29	1,3 (0,7)	23	-49 (-60; -38)	TAK p<0,0001
	56 tyg.	2,6 (0,8)	29	1,5 (0,8)	23	-45 (-57; -33)	TAK p<0,0001
	78 tyg.	2,6 (0,8)	29	1,5 (0,9)	23	-43 (-56; -29)	TAK p<0,0001
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	126 tyg.	2,8 (0,9)^	17	1,3 (0,7)^	17	-53,6 (23,7)*	TAK p<0,001

\*zmiana % (SD)

^wartości przeliczone samodzielnie z jednostki mg/dl na jednostkę g/l. W publikacji wskazano, że średnia (SD) wartość początkowa wynosiła 278,2 (90,6) mg/dl, a po 126 tyg. 125,3 (73,9) mg/dl

Ocena wyników w podgrupach chorych stosujących aferezę LDL i jej niestosujących nie wykazała różnic pomiędzy podgrupami pod względem stopnia redukcji stężenia apolipoproteiny B.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**  
**Zmiana stężenia apolipoproteiny B względem wartości początkowych, analiza w podgrupach chorych stosujących aferezę LDL i jej niestosujących**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Podgrupa	N	Zmiana % (95% CI)	IS
<i>Cuchel 2013 (ab. konf. Cuchel 2012b)</i>	26 tyg.	Afereza LDL	18	-48 (b/d)	NIE p=0,62
		Brak aferezy LDL	11	-53 (b/d)	

### 3.9.8. Zmiana stężenia lipoproteiny (a)

Analiza zmiany stężenia lipoproteiny(a) wykazała brak znamienych statystycznie różnic względem wartości wyjściowych dla każdego z ocenianych okresów obserwacji oprócz 56 tygodni, dla których wykazano znamienne statystycznie różnicę (p-wartość równa 0,0111).

Na podstawie danych z publikacji *ab. konf. Cuchel 2012b* wykazano również, że nie odnotowano różnic w odniesieniu do zmiany stężenia lipoproteiny(a) pomiędzy podgrupą chorych, która stosowała aferezę LDL i jej nie stosowała<sup>9</sup>.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
**Zmiana stężenia lipoproteiny(a) [μmol/l] względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL % (95% CI)	IS
		Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Populacja ITT							
<i>Cuchel 2013 (EMA 2013)</i>	26 tyg.	77,9 (64,41)*	29	62,0 (41,37)*	29	-11,0 (34,04)**	NIE p=0,094
Populacja, która ukończyła udział w badaniu							
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	26 tyg.	2,4 (0,6; 2,1)	29	1,7 (0,3; 7,1)	23	-15 (-30; 0,9)	NIE p=0,0003***
	56 tyg.	2,4 (0,6; 2,1)	29	2,0 (0,5; 8,6)	23	-19 (-31; -8)	TAK p=0,0111
	78 tyg.	2,4 (0,6; 2,1)	29	2,6 (0,6; 7,0)	23	-1 (-17; 6)#	NIE p=0,5827
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	126 tyg.	3,3 (2,7)^	17	3,6 (2,5)^	17	5,5 (43,6)^^	TAK p=0,037

\*średnia (SD), wynik przedstawiono w jednostce mmol/l, próba ujednoczenia jednostki z tą z badania *Cuchel 2013* (μmol/l) wykazała, znaczące różnice w uzyskanych wartościach co wskazuje, że w raporcie *EMA 2013* jest błąd w jednostce

\*\*zmiana % (SD)

\*\*\*wartość przedziału ufności wskazuje na brak różnic pomiędzy grupami, natomiast p-wartość, wskazuje na znamiennej statystycznie różnice, mając na uwadze, wartości danych dla populacji ITT dla analogicznego okresu obserwacji przyjęto konserwatywne założenie, że wynik nie jest istotny statystycznie

#pomimo, że porównanie wartości początkowej i końcowej wskazuje na wzrost stężenia lipoproteiny(a), dane dla zmiany % wskazują redukcję wyniku, nie można ustalić przyczyny tej rozbieżności

^średnia (SD); wartości przeliczone samodzielnie z jednostki mg/dl na jednostkę μmol/l. W publikacji wskazano, że średnia (SD) wartość początkowa wynosiła 92,0 (76,2) mg/dl, a po 126 tyg. 101,1 (69,0) mg/dl

^^średnia (SD)

<sup>9</sup> W publikacji dane liczbowe przedstawiono jedynie dla LDL-C, cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i apolipoproteiny B, wskazując jednocześnie, że dla pozostałych lipoprotein również nie wykazano różnic

### 3.9.9. Zmiana stężenia apolipoproteiny A-I

W odniesieniu do zmiany stężenia apolipoproteiny A-I, w czasie 26 tygodni trwania badania nastąpiła znamienne statystycznie jej redukcja, jednak do końca badania jest stężenie powróciło do poziomu zbliżonego do wyjściowego.

Na podstawie danych z publikacji *ab. konf. Cuchel 2012b* wykazano również, że nie odnotowano różnic w odniesieniu do zmiany stężenia apolipoproteiny A-I pomiędzy podgrupą chorych, która stosowała aferezę LDL i jej nie stosowała<sup>10</sup>.

W populacji chorych, która ukończyła fazę kontynuacji badania po 126 tygodniach wykazano znamienne statystycznie redukcję stężenia apolipoproteiny A-I.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
**Zmiana stężenia apolipoproteiny A-I [g/l] względem wartości początkowych**

Badanie	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL % (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	26 tyg.	1,2 (0,3)	29	1,0 (0,2)	23	-14 (-17; -4)	TAK p=0,0003
	56 tyg.	1,2 (0,3)	29	1,1 (0,3)	23	1 (-11; 13)*	NIE p=0,568
	78 tyg.	1,2 (0,3)	29	1,1 (0,3)	23	-4 (-10; 3)	NIE p=0,1155
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	126 tyg.	1,2 (0,3) <sup>^</sup>	17	1,0 (0,2) <sup>^</sup>	17	-14,0 (17,7)**	TAK p=0,027

\*na podstawie wartości początkowej i końcowej można wnioskować, że nastąpiła redukcja stężenia apolipoproteiny A-I, a jednocześnie zmiana % wskazuje na wzrost stężenia, nie można określić przyczyny takiej rozbieżności;

\*\*średnia (SD)

<sup>^</sup>wartości przeliczone samodzielnie z jednostki mg/dl na jednostkę g/l. W publikacji wskazano, że średnia (SD) wartość początkowa wynosiła 118,5 (30,3) mg/dl, a po 126 tyg. 99,8 (24,6) mg/dl

<sup>10</sup> W publikacji dane liczbowe przedstawiono jedynie dla LDL-C, cholesterolu całkowitego, trójglicerydów i apolipoproteiny B, wskazując jednocześnie, że dla pozostałych lipoprotein również nie wykazano różnic

### 3.10. Ocena skuteczności lomitapidu względem standardowej terapii z lub bez aferezy na podstawie długoterminowego przedłużenia badania *Cuchel 2013*

W ramach analizy przedstawiono również ocenę skuteczności lomitapidu na podstawie długoterminowego przedłużenia badania. Stwierdzono istotną statystycznie redukcję stężenia LDL-C, TC, VLDL-C, nie-HDL-C, TG, Apo B oraz Apo A-I w stosunku do wartości początkowych. W przypadku HDL-C redukcja stężenia względem wartości początkowej nie była istotna statystycznie, również zmiana stężenia lipoproteiny (a) nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20.**

**Zmiana stężenia lipidów i lipoprotein w surowicy w stosunku do wartości początkowych – *Cuchel 2013* i długoterminowe przedłużenie badania**

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL % (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>LDL-C [mg/dl]</b>							
<i>Cuchel 2013</i> z długoterminowym przedłużeniem badania (ab. konf. Blom 2016a)	78 tyg.	342,8 (125,9)	19	161,2 (59,6)	19	-49,0 (b/d)	TAK p<0,001
	126 tyg.			188,8 (120,3)	17	-45,5 (b/d)	
	174 tyg.			169,5 (80,1)	16	-51,0 (b/d)	
	222 tyg.			128,9 (80,2)	15	-58,5 (b/d)	
	246 tyg.			143,4 (83,2)	14	-60,1 (b/d)	
	270 tyg.			82,8 (51,1)	9	-74,0 (b/d)	
<b>TC [mg/dl]</b>							
<i>Cuchel 2013</i> z długoterminowym przedłużeniem badania (ab. konf. Blom 2016a)	78 tyg.	442,7 (149,3)	19	226,8 (68,4)	19	-44,9 (b/d)	TAK p<0,001
	126 tyg.			252,9 (131,9)	17	-43,2 (b/d)	
	174 tyg.			228,0 (87,5)	16	-46,9 (b/d)	
	222 tyg.			198,8 (95,0)	15	-51,0 (b/d)	
	246 tyg.			210,9 (98,8)	14	-54,1 (b/d)	
	270 tyg.			143,0 (56,2)	9	-65,2 (b/d)	
<b>VLDL-C [mg/dl]</b>							
<i>Cuchel 2013</i> z długoterminowym	78 tyg.	21,1 (9,6)	19	11,3 (8,3)	19	-44,8 (b/d)	TAK p=0,003
	126 tyg.			13,2 (11,2)	17	-36,8 (b/d)	

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL % (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
przedłużeniem badania (ab. konf. Blom 2016a)	174 tyg.			13,8 (11,1)	16	-31,5 (b/d)	
	222 tyg.			13,3 (11,3)	15	-26,3 (b/d)	
	246 tyg.			11,6 (7,6)	14	-41,4 (b/d)	
	270 tyg.			10,3 (8,9)	9	-48,7 (b/d)	
<b>nie-HDL-C [mg/dl]</b>							
Cuchel 2013 z długoterminowym przedłużeniem badania (ab. konf. Blom 2016a)	78 tyg.	398,7 (146,1)	19	185,1 (65,6)	19	-49,7 (b/d)	TAK p<0,001
	126 tyg.			211,5 (128,2)	17	-47,1 (b/d)	
	174 tyg.			181,6 (86,8)	16	-53,5 (b/d)	
	222 tyg.			155,1 (94,6)	15	-57,0 (b/d)	
	246 tyg.			170,6 (94,0)	14	-58,8 (b/d)	
	270 tyg.			106,3 (58,2)	9	-71,5 (b/d)	
<b>HDL-C [mg/dl]</b>							
Cuchel 2013 z długoterminowym przedłużeniem badania (ab. konf. Blom 2016a)	78 tyg.	44,1 (10,7)	19	41,8 (11,4)	19	-4,7 (b/d)	NIE p=0,076
	126 tyg.			41,4 (13,3)	17	-8,3 (b/d)	
	174 tyg.			46,4 (b/d)	16	b/d	
	222 tyg.			43,7 (11,1)	15	-2,7 (b/d)	
	246 tyg.			40,3 (12,8)	14	-12,5 (b/d)	
	270 tyg.			36,7 (13,1)	9	-10,3 (b/d)	
<b>TG [mg/dl]</b>							
Cuchel 2013 z długoterminowym przedłużeniem badania (ab. konf. Blom 2016a)	78 tyg.	105,5 (47,8)	19	56,1 (41,6)	19	-45,0 (b/d)	TAK p=0,004
	126 tyg.			65,9 (55,2)	17	-37,5 (b/d)	
	174 tyg.			68,9 (56,0)	16	-31,7 (b/d)	
	222 tyg.			65,7 (56,2)	15	-27,6 (b/d)	
	246 tyg.			57,6 (37,6)	14	-41,9 (b/d)	
	270 tyg.			52,0 (45,2)	9	-48,5 (b/d)	
<b>Apolipoproteina B [mg/dl]</b>							
Cuchel 2013 z długoterminowym przedłużeniem badania (ab. konf. Blom 2016a)	78 tyg.	269,2 (89,6)	19	118,8 (44,3)	19	-53,2 (b/d)	TAK p<0,001
	126 tyg.			125,3 (73,9)	17	-53,6 (b/d)	
	174 tyg.			111,1 (49,5)	16	-59,4 (b/d)	
	222 tyg.			84,4 (49,2)	15	-65,1 (b/d)	
	246 tyg.			93,1 (46,8)	14	-65,9 (b/d)	
	270 tyg.			58** (35,5)	9	-76,7 (b/d)	
<b>Lipoproteina (a) [mg/dl]</b>							
Cuchel 2013 z długoterminowym przedłużeniem badania	78 tyg.	87,1 (73,6)	19	81,6 (55,6)*	19	-4,6 (b/d)	NIE p=0,652
	126 tyg.			101,1 (69,0)*	17	5,5 (b/d)	
	174 tyg.			106,3 (77,5)*	16	10,2 (b/d)	

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL % (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
(ab. konf. Blom 2016a)	222 tyg.			77,9 (62,5)*	15	-12,8 (b/d)	
	246 tyg.			96,9 (75,5)*	14	3,4 (b/d)	
	270 tyg.			22,8 (60,6)*	9	-6,6 (b/d)	
<b>Apolipoproteina A-I [mg/dl]</b>							
Cuchel 2013 z długoterminowym przedłużeniem badania (ab. konf. Blom 2016a)	78 tyg.	116,6 (29,3)	19	110,8 (25,7)	19	-3,5 (b/d)	TAK p=0,003
	126 tyg.			99,8 (24,6)	17	-14,0 (b/d)	
	174 tyg.			107,3 (25,3)	16	-8,2 (b/d)	
	222 tyg.			115,9 (54,4)	15	-2,7 (b/d)	
	246 tyg.			93,5 (21,7)	14	-16,8 (b/d)	
	270 tyg.			90,0 (23,0)	9	-17,8 (b/d)	

\*brak danych od jednego chorego

\*\*w publikacji podano wartość 58,B, ze względu na błąd edytorski w tabeli podano jedynie liczbę całkowitą

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna charakteryzuje się znacznie zwiększonym ryzykiem przedwczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmierci sercowej. Lomitapid obniża poziom cholesterolu lipoprotein o małej gęstości. Celem analizy *post-hoc* w publikacji *Blom 2018* było określenie wpływu LOM na osiągnięcie docelowych wartości LDL-C i na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Zgodnie z przedstawionymi poniżej wynikami, LOM pozwala osiągnąć u chorych zalecane przez EAS docelowe stężenia LDL-C. Częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych koreluje z LDL-C, więc lomitapid może w ten sposób poprawić rokowanie chorych z HoFH.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21.**

**Częstość osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C wg EAS przynajmniej raz podczas leczenia – Cuchel 2013 i przedłużenie badania**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	LOM	
				n (%)	N
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013, Stefanutti 2015)</i>	Tydz. 26	Osiągnięcie wartości LDL-C <100 mg/dl (<2,5 mmol/l)	Ogółem	8 (27,6)*	29
<i>Cuchel 2013 (Stefanutti 2015)</i>			Afereza LDL	4 (22,2)	18
			Brak aferazy LDL	4 (36,4)	11
<i>Cuchel 2013 (ab. konf. Underberg 2018)</i>	Tydz. 78		Ogółem	16 (69,6)**	23
	Tydz. 126		Ogółem	12 (63,2)	19

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	LOM	
				n (%)	N
<i>Cuchel 2013</i> i przedłużenie badania ( <i>Blom 2018</i> )	Tydz. 246		Ogółem	14 (73,7)	19
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>Cuchel 2013, Stefanutti 2015</i> )	Tydz. 26	Osiągnięcie wartości LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l)	Ogółem	1 (3,4)*	29
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>Stefanutti 2015</i> )			Afereza LDL	1 (5,6)	18
			Brak aferazy LDL	0 (0,0)	11
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>ab. konf. Underberg 2018</i> )	Tydz. 78		Ogółem	9 (39,1)**	23
<i>Cuchel 2013</i> i przedłużenie badania ( <i>Blom 2018</i> )	Tydz. 126		Ogółem	8 (42,1)	19
	Tydz. 246		Ogółem	11 (57,9)	19

\*w dokumencie *ab. konf. Underberg 2018* wskazano, że w fazie III badania 51% i 28% chorych (n=29) osiągnęło cel LDL-C wynoszący odpowiednio <100 mg/dl i <70 mg/dl do 26. tygodnia, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\*\*liczbę n obliczono na podstawie odsetka podanego w dokumencie *ab. konf. Underberg 2018*

### 3.11. Uzupelniająca ocena skuteczności Iomitapidu względem standardowej terapii z lub bez aferazy

#### 3.11.1. Ocena skuteczności na podstawie *D'Erasmus 2017*

W badaniu *D'Erasmus 2017* podczas leczenia LOM zaobserwowano istotną statystycznie redukcję LDL-C, TC, TG i nie-HDL-C. W przypadku HDL-C zmiana nie była istotna statystycznie. Na ostatniej wizycie 60% chorych osiągnęło LDL-C <100 mg/dl i 46,6% LDL-C <70 mg/dl. Co więcej, wykryto nieistotne różnice w redukcji LDL-C między genotypami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Średnia zmiana stężenia lipidów i lipoprotein w surowicy względem wartości początkowych – *D'Erasmus 2017*

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Pomiar	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL, średnia (SD) [%]	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
TC [mg/dl]								

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Pomiar	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL, średnia (SD) [%]	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>D'Erasmus 2017 (D'Erasmus 2017)</i>	32,3 (29,7) mies.	Najniższy osiągnięty wynik	492,7 (201,0)	15	132,0 (58,5)	15	68,5 (16,9)	TAK p<0,05
		Ostatni wynik			167,8 (92,0)		61,3 (22,9)	
<b>LDL-C [mg/dl]</b>								
<i>D'Erasmus 2017 (D'Erasmus 2017)</i>	32,3 (29,7) mies	Najniższy osiągnięty wynik	426,0 (204,0)	15	81,9 (56,0)	15	76,5 (16,7)	TAK p<0,05
		Ostatni wynik			113,7 (86,8)		68,2 (24,8)	
<b>HDL-C [mg/dl]</b>								
<i>D'Erasmus 2017 (D'Erasmus 2017)</i>	32,3 (29,7) mies	Najniższy osiągnięty wynik	45,0 (17,8)	15	40,7 (12,1)	15	-18,3 (106,5)	NIE
		Ostatni wynik			44,0 (13,8)		-26,5 (106,6)	
<b>Non HDL-C [mg/dl]</b>								
<i>D'Erasmus 2017 (D'Erasmus 2017)</i>	32,3 (29,7) mies	Najniższy osiągnięty wynik	447,7 (204,1)	15	90,9 (58,6)	15	75,3 (16,9)	TAK p<0,05
		Ostatni wynik			123,3 (87,0)		67,8 (23,8)	
<b>TG [mg/dl]</b>								
<i>D'Erasmus 2017 (D'Erasmus 2017)</i>	32,3 (29,7) mies	Najniższy osiągnięty wynik	106,8 (36,0)	15	43,7 (24,3)	15	54,8 (23,1)	TAK p<0,05
		Ostatni wynik			50,0 (20,7)		52,8 (20,5)	

W badaniu *D'Erasmus 2017* zaobserwowano również zmiany w liczbie chorych poddawanych leczeniu za pomocą LDL-aferezy przed i po dodaniu lomitapidu. Na początku LDL-aferezę stosowano u 67% chorych. Po włączeniu leczenia lomitapidem tylko 13% chorych nadal stosowało LDL-aferezę.

### 3.11.2. Ocena skuteczności na podstawie *D'Erasmus 2021a*

Dodanie lomitapidu do standardowej terapii obniżającej stężenie lipidów spowodowało 58,0% redukcję LDL-C podczas ostatniej wizyty (p<0,001).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.



**Tabela 23.**

**Mediana zmiany stężenia lipidów i lipoprotein w surowicy względem wartości początkowej – D'Erasmu 2021a**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [lata]	Pomiar	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL, mediana (IRQ) [%]	IS
			Średnia (SD)	N	Mediana (IQR)	N		
<b>TC [mg/dl]</b>								
<i>D'Erasmu 2021a</i> ( <i>D'Erasmu 2021a</i> )	2,2 (1,0; 3,7)	Ostatnia wizyta	357,6 (136,5)	30	169,0 (126,2; 276,7)	30	b/d	TAK p<0,001
<b>LDL-C [mg/dl]</b>								
<i>D'Erasmu 2021a</i> ( <i>D'Erasmu 2021a</i> )	2,2 (1,0; 3,7)	W czasie leczenia	272,5 (108,8)	30	111,4 (83,7; 177,8)	30	b/d	b/d
		Ostatnia wizyta			114,0 (64,7; 202,95)		-58,0 (b/d)	TAK p<0,001
<b>Obciążenie LDL-C [mg/dl-rok]</b>								
<i>D'Erasmu 2021a</i> ( <i>D'Erasmu 2021a</i> )	2,2 (1,0; 3,7)	W czasie leczenia	11 463,9 (6751,5; 14 468,9)*	30	293,0 (153,0; 454,8)	30	-97,9 (b/d)	TAK p<0,001
<b>HDL-C [mg/dl]</b>								
<i>D'Erasmu 2021a</i> ( <i>D'Erasmu 2021a</i> )	2,2 (1,0; 3,7)	Ostatnia wizyta	44,7 (12,9)	30	47,5 (38,7; 60,8)	30	b/d	b/d
<b>TG [mg/dl]</b>								
<i>D'Erasmu 2021a</i> ( <i>D'Erasmu 2021a</i> )	2,2 (1,0; 3,7)	Ostatnia wizyta	96,5 (66,8; 132,0)*	30	58,0 (35,0; 81,0)	30	b/d	b/d

\*mediana (IQR)

Odsetek chorych, którzy osiągnęli roczne procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C w czasie leczenia większe niż 50% w stosunku do wartości wyjściowej, wyniósł 77,3% (N=17). Ponadto u 45,5% i 13,6% chorych z HoFH roczna wartość LDL-C w czasie leczenia wynosiła odpowiednio ≤70 mg/dl lub ≤55 mg/dl.

W ramach dodatkowej analizy raportowano występowanie MACE w okresie obserwacji. W analizie uwzględniono tylko chorych, którzy byli leczeni przez co najmniej rok. Bezwzględna liczba zdarzeń MACE w kohorcie chorych leczonych LOM wyniosła 13,3%. Oszacowana wartość IR dla MACE ze standaryzacją pod względem czasu leczenia wyniosła 77,6 na 1 000 osobo-lat.

### 3.11.3. Ocena skuteczności na podstawie *D'Erasmus 2021b*

Wyniki badania *D'Erasmus 2021b* wskazują, że po dodaniu lomitapidu do stosowanej terapii po 3 miesiącach nastąpił 40% spadek LDL-C do wartości 151 mg/dl (mediana). Po 24 miesiącach obserwowano dalszy spadek LDL-C – redukcja (mediana) LDL-C wyniosła około 56% (IQR 1,3; 91,8).

5-letnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wyniosło 64,7% (IQR 52,2; 79,9) z bezwzględnym zmniejszeniem o 168 mg/dl względem wartości początkowej (średnia dzienna dawka lomitapidu 33,7±15,9 mg/dobę). Skuteczność lomitapidu obniżająca LDL-C utrzymywała się do 9 lat. W przypadku czterech chorych z najdłuższym okresem obserwacji (około 9 lat) mediana procentowej redukcji LDL-C wyniosła 59,6% (IQR 10,2; 69,8) przy średniej dawce 40,0±16,3 mg/dzień.

Co więcej, korzyść ze stosowania lomitapidu została również odnotowana w przypadku stężenia całkowitego cholesterolu i triglicerydów w osoczu, gdzie wartości spadły odpowiednio o 35,1% i 15,8% po 3 miesiącach oraz odpowiednio o około 53,7% i 38% po 24 miesiącach leczenia. Nie zaobserwowano natomiast żadnych zmian w cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
**Mediana zmiany lipidów i lipoprotein w surowicy względem wartości początkowych – *D'Erasmus 2021b***

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL, mediana (IQR) [%]*	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
<b>TC [mg/dl]</b>							
<i>D'Erasmus 2021b</i> ( <i>D'Erasmus 2021b</i> )	Mies. 3. – chorzy leczeni przez >24 mies.	369,5 (262,6; 490,5)	35	243,0 (158,0; 354,0)	35	-35,1	TAK p<0,05
	Mies. 24. – chorzy leczeni przez >24 mies.			152,5 (99,0; 209,2)	35	-53,7	TAK p<0,05
<b>LDL-C [mg/dl]</b>							
<i>D'Erasmus 2021b</i> ( <i>D'Erasmus 2021b</i> )	Mies. 3.	280,5 (191,8; 405,0)	75	151	61	-40 (b/d)	b/d
	Mies. 24.			b/d	29	-56 (1,3; 91,8)	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL, mediana (IRQ) [%]*	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
	5 lat			b/d	8	-64,7 (52,2; 79,9)	b/d
	9 lat			b/d	4	-59,6 (10,2; 69,8)	b/d
	Mediana 19 mies.			121 (61,0; 190,5)	b/d	-60	b/d
	Mies. 3. – chorzy leczeni przez >24 mies.	292,0 (186,5; 416,2)	35	200 (107,5; 290,0)	35	b/d	TAK p<0,05
	Mies. 24. – chorzy leczeni przez >24 mies.			94,7 (69,0; 152,5)	35	b/d	TAK p<0,05
	Nadir podczas leczenia	b/d	b/d	b/d	72	-63,2 (44,1; 79,7)	b/d
<b>HDL-C [mg/dl]</b>							
<i>D'Erasmus 2021b</i> ( <i>D'Erasmus 2021b</i> )	Mies. 3.	37,5 (29,7; 47,7)	35	40,0 (32,0; 44,0)	35	b/d	NIE
	Mies. 24.			42,0 (32,0; 50,5)		b/d	
<b>TG [mg/dl]</b>							
<i>D'Erasmus 2021b</i> ( <i>D'Erasmus 2021b</i> )	Mies. 3. – chorzy leczeni przez	101,6 (77,5; 128,5)	35	85,5 (52,0; 121,0)	35	-15,8	TAK p<0,05
	Mies. 24. – chorzy leczeni przez >24 mies.			63 (38,5; 82,8)		-38	

\*oszacowane przez autorów badania

Zastosowanie LOM jako terapii dodanej do aktualnie stosowanego leczenia spowodowało zmniejszenie stężenia LDL-C o co najmniej 50% oraz osiągnięcie stężenia LDL-C poniżej 100 mg/dl odpowiednio u 65,3% i 48% chorych przypadku nadiru oraz odpowiednio u 53,7% i 32% chorych w przypadku ostatniej wizyty. Te proporcje, choć nadal istotne klinicznie, uległy zmniejszeniu, biorąc pod uwagę bardziej wymagające cele LDL-C wynoszące 70 mg/dl (29,3% w nadirze i 18,7% podczas ostatniej wizyty) lub 55 mg/dl (25,3% w nadirze i 12,0% podczas ostatniej wizyty).

### 3.11.4. Ocena skuteczności na podstawie rejestru *LOWER*

Głównym punktem końcowym skuteczności LOM ocenianym w rejestrze *LOWER* była zmiana stężenia LDL-C w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej. Po 48 miesiącach

bezwzględna zmiana względem wartości wyjściowych dla LDL-C wyniosła -66,9 mg/dl. Obniżenie poziomów innych parametrów, takich jak całkowity cholesterol i triglicerydy, było zgodne ze zmianami LDL-C w czasie leczenia.

Po rozpoczęciu leczenia lomitapidem u 58,4% chorych stwierdzono zmniejszenie stężenia LDL-C o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowych, a 65,4% osiągnęło stężenie LDL-C <100 mg/dl (41,1% osiągnęło stężenie LDL-C <70 mg/dl).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**

**Średnia bezwzględna zmiana stężenia lipidów i lipoprotein w surowicy względem wartości wyjściowych (populacja FAS) – rejestr LOWER**

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL, średnia (SD) [%]	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>LDL-C [mg/dl]</b>							
<i>LOWER (Underberg 2020)</i>	Mies. 6				63	-33,9 (27,59)	b/d
	Rok 1				76	-34,7 (36,0)	
	Rok 2	b/d	151	b/d	62	-32,9 (40,32)	
	Rok 3				44	-38,9 (27,9)	
	Rok 4				19	-25,3 (38,68)	
<i>LOWER (Underberg 2020)</i>	Mies. 6 – chorzy nadal leczeni LOM	b/d	59	b/d	21	-45,3 (21,10)	b/d
	Rok 1 – chorzy nadal leczeni LOM	b/d	59	b/d	33	-42,3 (36,60)	b/d
	Rok 2 – chorzy nadal leczeni LOM	b/d	59	b/d	28	-39,2 (44,47)	b/d
	Rok 3 – chorzy nadal leczeni LOM	b/d	59	b/d	22	-46,8 (28,63)	b/d
	Rok 4 – chorzy nadal leczeni LOM	b/d	59	b/d	9	-29,2 (30,06)	b/d
<b>TC</b>							
<i>LOWER (Underberg 2020)</i>	Mies. 6				72	-29,2 (22,22)	b/d
	Rok 1				91	-30,2 (27,81)	
	Rok 2	b/d	b/d	b/d	79	-27,4 (31,46)	
	Rok 3				59	-30,4 (25,0)	
	Rok 4				23	-26,4 (26,80)	
	Rok 5				8	-21,3 (31,66)	
<b>HDL-C</b>							
	Mies. 6	b/d	b/d	b/d	67	-0,9 (26,14)	b/d
	Rok 1				84	-0,1 (23,29)	

Badanie (publikacja)	OBS	Wartość początkowa (BL)		Wartość po leczeniu LOM		Zmiana względem BL, średnia (SD) [%]	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
LOWER (Underberg 2020)	Rok 2				73	7,2 (30,16)	
	Rok 3				54	5,2 (31,17)	
	Rok 4				20	-14,2 (21,66)	
	Rok 5				5	-13,8 (41,78)	
<b>nie-HDL-C</b>							
LOWER (Underberg 2020)	Mies. 6				35	-36,4 (27,56)	b/d
	Rok 1				43	-21,9 (64,27)	
	Rok 2	b/d	b/d	b/d	33	-31,2 (34,45)	
	Rok 3				20	-23,6 (41,35)	
	Rok 4				9	-12,3 (28,63)	
	Rok 5				3	-4,8 (38,57)	
<b>VLDL-C</b>							
LOWER (Underberg 2020)	Mies. 6				10	-26,3 (37,87)	b/d
	Rok 1				14	-15,7 (72,14)	
	Rok 2	b/d	b/d	b/d	7	-81,4 (325,13)	
	Rok 3				9	-18,8 (23,70)	
	Rok 4				3	6,9 (15,67)	
	Rok 5				b/d*	b/d*	
<b>TG</b>							
LOWER (Underberg 2020)	Mies. 6				69	-24,0 (39,87)	b/d
	Rok 1				87	-27,3 (44,93)	
	Rok 2	b/d	b/d	b/d	78	-23,6 (53,10)	
	Rok 3				58	-20,2 (58,34)	
	Rok 4				23	-14,9 (45,40)	
	Rok 5				8	20,7 (59,08)	

\*wyniki pominięte z powodu niewystarczających danych potrzebnych do obliczenia

## 3.12. Ocena bezpieczeństwa lomitapidu

Według Cochrane Handbook terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W ramach analizy oceniano częstość występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych, zaburzeń funkcjonowania wątroby, zmianę stężenia CRP, zmianę stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych i zmianę masy ciała.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 3.12.1. Zgony

W czasie 78 tygodni trwania badania nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu. W okresie między 78. a 126. tygodniem odnotowano 1 zgon z powodu zdarzenia niepożądanego.

**Tabela 26.**  
Częstość występowania zgonów

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	LOM	
			n (%)	N
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>Cuchel 2013</i> )	78 tyg.	Zgony	0 (0,0)	29
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>CADTH 2015a</i> )	78-126 tyg.	Zgon z powodu zdarzenia niepożądanego	1 (5,3)	19

### 3.12.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu na podstawie danych z publikacji *Cuchel 2013* oceniano częstość zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych w czasie 78 tygodni.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit. Wystąpiły one u 93,1% chorych. Spośród nich najczęściej odnotowywano występowanie biegunki (79,3%), nudności (65,5%), niestrawności (37,9%), wymiotów (34,5%), bólu brzucha (27,6%).

Zakażenia i zarażenia wystąpiły ogółem u 58,6% chorych, w tym najczęściej występowała grypa (20,7%). U 51,7% chorych wystąpiły zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (przy czym należy odnotować, że zmniejszenie masy ciała było rozpatrywane jako zdarzenie niepożądane i wystąpiło ono u 24,1% chorych). U 41,4% chorych wystąpiły zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, najczęściej ból w klatce piersiowej 24,1% chorych oraz zmęczenie 17,2% chorych.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej raportowano u 34,5% chorych, w tym najczęściej ból pleców (13,8%). Zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia serca oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia występowały u 24,1% chorych każde.

W publikacji *Cuchel 2013* wskazano, że w czasie trwania badania nie odnotowano znamienych klinicznie zmian w zakresie parametrów oceniających funkcjonowanie układu krwionośnego, nerek, poziomu elektrolitów, poziomu białka w osoczu oraz parametrów ocenianych w ramach analizy moczu. Istotne kliniczne zmiany nie wystąpiły również w odniesieniu do wyników EKG oraz podstawowych parametrów życiowych.

Dodatkowo na podstawie danych z publikacji *CADTH 2015a* analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły pomiędzy 78 a 126 tygodniem trwania badania. Na ich podstawie można wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa względem tego opisanego w czasie 78 tygodni. Najczęściej występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe jednak częstość ich występowania była niższa niż w czasie pierwszych 78 tygodni trwania badania.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LOM		
			n (%)	N	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>					
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Zdarzenia niepożądane ogółem	27 (93,1)*	29	
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tyg.		Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia ogółem	14 (73,7)	19
			Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania się chorego z badania	7 (36,8)	
			1 (5,3)		
<b>Zakażenia i zarażenia</b>					
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Zakażenia i zarażenia (ogółem)	17 (58,6)	29	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LOM	
			n (%)	N
		Grypa	6 (20,7)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		5 (26,3)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Zapalenie nosogardzieli	5 (17,2)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		3 (15,8)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Zapalenie żołądka i jelit	4 (13,8)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		3 (15,8)	19
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Zaburzenia układu nerwowego (ogółem)	7 (24,1)	29
		Zawroty głowy	3 (10,3)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		1 (5,3)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Ból głowy	3 (10,3)	29
<b>Zaburzenia serca</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Zaburzenia serca (ogółem)	7 (24,1)	29
		Dusznicza bolesna	3 (10,3)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		4 (21,1)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Palpitacje	3 (10,3)	29
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem)	7 (24,1)	29
		Ból gardłowo-krtaniowy	4 (13,8)	
		Przekrwienie błony śluzowej nosa	3 (10,3)	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Zaburzenia żołądka i jelit (ogółem)	27 (93,1)**	29
<i>Cuchel 2013 ()</i>	78-126 tydz.		12 (63,2)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Biegunka	23 (79,3)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		7 (36,8)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Nudności	19 (65,5)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		5 (26,3)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Niestrawność	11 (37,9)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		2 (10,5)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Wymioty	10 (34,5)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		3 (15,8)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Ból brzucha	8 (27,6)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		0 (0,0)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Dyskomfort w obrębie brzucha	6 (20,7)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		0 (0,0)	19



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LOM	
			n (%)	N
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Wzdęcia brzucha	6 (20,7)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		2 (10,5)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Zaparcia	6 (20,7)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		0 (0,0)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Gazy jelitowe	6 (20,7)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		1 (5,3)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Ból w nadbrzuszu	5 (17,2)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		0 (0,0)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Parcie na stolec	3 (10,3)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		1 (5,3)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Choroba refluksowa przełyku	3 (10,3)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		1 (5,3)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Bolesne parcie na stolec	3 (10,3)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		0 (0,0)	19
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ogółem)	10 (34,5)	29
		Ból pleców	4 (13,8)	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ogółem)	12 (41,4)	29
		Ból w klatce piersiowej	7 (24,1)	
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		1 (5,3)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Zmęczenie	5 (17,2)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		0 (0,0)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Gorączka	3 (10,3)	29
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (ogółem)	15 (51,7)	29
		Zmniejszenie masy ciała	7 (24,1)	
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		1 (5,3)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	0-78 tydz.	Wzrost stężenia AIAT	5 (17,2)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tydz.		2 (10,5)	19

\*u większości chorych co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło zarówno w fazie oceny skuteczności (do 26 tyg.) 27/29 chorych jak również w fazie oceny bezpieczeństwa (od 26 do 78 tyg.) 21/23 chorych; nasilenie większości zdarzeń niepożądanych było łagodne do umiarkowanego;

\*\*zaburzenia żołądka i jelit wystąpiły u 27 chorych w fazie oceny skuteczności i 17 chorych w fazie oceny bezpieczeństwa

### 3.12.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie 78 tygodni badania ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 chorych (10,3%). U jednego chorego odnotowano wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego, dusznicy bolesnej oraz infekcji dolnych dróg oddechowych, u drugiego chorego (chorej) wykonano zabieg histerektomii z powodu obfitego przedłużającego się krwawienia miesięczkowego, a u trzeciego wystąpił ból w klatce piersiowej. Wszystkie te zdarzenia wystąpiły w czasie pierwszych 26 tygodni trwania badania, ponadto zostały określone jako nie związane lub o małym prawdopodobieństwie związku z interwencją. W okresie między 78. a 126. tygodniem odnotowano 7 ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym m.in. zakażenie dolnych dróg oddechowych i wzrost stężenia AIAT.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 28.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	LOM	
			n (%)	N
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg. <sup>^</sup>	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem)*	3 (10,3)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	7 (36,8) <sup>^^</sup>	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg. <sup>^</sup>	Ostry zespół wieńcowy**	1 (3,4)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tyg.	Ostry zespół wieńcowy	0 (0,0)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg. <sup>^</sup>	Dusznica bolesna**	1 (3,4)	29
		Zakażenie dolnych dróg oddechowych**	1 (3,4)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tyg.	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (5,3)	19
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg. <sup>^</sup>	Zabieg histerektomii z powodu obfitego przedłużającego się krwawienia miesięczkowego	1 (3,4)	29
		Ból w klatce piersiowej	1 (3,4)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tyg.	Wzrost stężenia AIAT	2 (10,5)	19

\*wszystkie zdarzenia niepożądane zostały określone jako nie związane lub o małym prawdopodobieństwie związku z interwencją

\*\*wszystkie 3 zdarzenia wystąpiły u tego samego chorego

<sup>^</sup>wszystkie spośród zdarzeń niepożądanych wystąpiły w czasie pierwszych 26 tyg. trwania badania, w kolejnych tygodniach nie odnotowano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

<sup>^^</sup>ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały zakażenie dolnych dróg oddechowych i wzrost stężenia AIAT oraz inne ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u 1 chorego to niestrawność, podwyższone stężenie AspAT, choroba wieńcowa, porażenie nerwu twarzowego, choroba refluksowa przełyku, wstrząs hipowolemiczny, grypa, zwiększenie wartości INR, rabdomioliza i krwiak podtwardówkowy

### 3.12.4. Zaburzenia funkcjonowania wątroby

W badaniu przeprowadzono również szczegółową analizę zmiany stężeń enzymów wątrobowych AIAT i/lub AspAT. W czasie 78 tygodni podwyższone stężenie AIAT i/lub AspAT powyżej  $3 \times \text{GGN}^{11}$  odnotowano u 34,5% chorych. U 6 chorych stężenie AIAT i/lub AspAT mieściło się w przedziale od  $>3$  do  $\leq 5 \times \text{GGN}$ , u 3 spośród nich stężenie spadło poniżej  $3 \times \text{GGN}$  bez dostosowywania dawki. U 3 chorych stężenie AIAT i/lub AspAT mieściło się w przedziale  $>5$  do  $\leq 10 \times \text{GGN}$  a u jednego w przedziale  $>10$  do  $\leq 20 \times \text{GGN}$ . U wszystkich tych chorych poziom transaminaz obniżył się do poziomu  $<5 \times \text{GGN}$  w czasie 7 do 28 dni od modyfikacji dawki leku. Spośród nich 3 powróciło do uprzednio stosowanej dawki, a jeden stosował niższą dawkę leku do końca badania. U 3 spośród 4 chorych, u których stężenie AIAT i/lub AspAT wzrosło powyżej  $5 \times \text{GGN}$ , odnotowano, że spożywali oni ilości alkoholu większe niż dozwolone w protokole badania.

U żadnego chorego nie podwyższyło się stężenie bilirubiny ani fosfatazy alkalicznej, nikt nie spełniał również kryteriów reguły Hy's<sup>12</sup>.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**

**Częstość występowania podwyższonego stężenia AIAT i/lub AspAT, bilirubiny oraz fosfatazy alkalicznej**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	LOM	
			n (%)	N
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg.	Podwyższone stężenie AIAT i/lub AspAT $>3 \times \text{GGN}$ co najmniej raz w czasie trwania badania	10 (34,5)	29
<i>Cuchel 2013 (ab. konf. Cuchel 2013a)</i>	78 tyg.	Stężenie AIAT i/lub AspAT $\leq 2 \times \text{GGN}$	15 (51,7)	29
		Stężenie AIAT i/lub AspAT $>2$ do $\leq 3 \times \text{GGN}$	4 (13,8)	29
		Stężenie AIAT i/lub AspAT $>3$ do $\leq 5 \times \text{GGN}$	6 (20,7)*	29
		Stężenie AIAT i/lub AspAT $>5$ do $\leq 10 \times \text{GGN}$	3 (10,3)**	29
		Stężenie AIAT i/lub AspAT $>10$ do $\leq 20 \times \text{GGN}$	1 (3,4)**	29
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg.	Podwyższone stężenie bilirubiny	0 (0,0)	29
		Podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej	0 (0,0)	29

<sup>11</sup> górna granica normy

<sup>12</sup> stwierdzenie jednoczesnego zwiększenia aktywności AIAT ( $\geq 3 \times \text{GGN}$ ) oraz stężenia całkowitej bilirubiny ( $\geq 2 \times \text{GGN}$ ), przy braku objawów cholestazy (fosfataza alkaliczna  $< 2 \times \text{GGN}$ ), co może świadczyć o rozległym uszkodzeniu hepatocytów i upośledzeniu funkcji metabolicznych wątroby [Łacko 2011]

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	LOM	
			n (%)	N
<i>Cuchel 2013</i> (ab. konf. <i>Cuchel 2013a</i> )	78 tyg.	Chorzy spełniający kryteria reguły Hy's	0 (0,0)	29
<i>Cuchel 2013</i> (ab. konf. <i>Cuchel 2013b</i> )	126 tyg.		0 (0,0)	19

\*3 chorych powróciło do poziomu  $<3 \times \text{GGN}$  bez dostosowywania dawki

\*\*u wszystkich chorych poziom transaminaz obniżył się do poziomu  $<5 \times \text{GGN}$  w czasie 7 do 28 dni od modyfikacji dawki leku; spośród nich 3 powróciło do uprzednio stosowanej dawki, a jeden stosował niższą dawkę leku do końca badania; u 3 spośród 4 chorych u których stężenie AIAT i/lub AspAT wzrosło powyżej  $5 \times \text{GGN}$ , odnotowano, że spożywali oni ilości alkoholu większe niż dozwolone w protokole badania

W publikacji ab. konf. *Cuchel 2013b* analizowano również dane odnośnie zmian stężeń enzymów wątrobowych w czasie 126 tygodniowego okresu obserwacji. Dane analizowano dla 19 chorych, uczestniczących w fazie kontynuacji badania (powyżej 78 tygodni). W tej grupie chorych u 9 (47,4%) chorych od początku badania co najmniej raz nastąpiło podwyższenie stężenia AIAT  $>3 \times \text{GGN}$  w tej grupie u 7 chorych nastąpiło również podwyższenie AspAT  $>3 \times \text{GGN}$ . U 5 chorych zdarzenia te wystąpiły zarówno w czasie pierwszych 78 tygodni jak również w fazie kontynuacji, u trzech jedynie w czasie pierwszych 78 tygodni, a u jednego jedynie w fazie kontynuacji.

W czasie 126 tygodni podwyższenie stężenie AIAT i/lub AspAT o co najmniej  $5 \times \text{GGN}$  nastąpiło u 5 chorych w tym u dwóch wynik mieścił się w przedziale od co najmniej  $10 \times \text{GGN}$  do poniżej  $20 \times \text{GGN}$  a u jednego wynosił on co najmniej  $20 \times \text{GGN}$ . Cztery spośród wymienionych zdarzeń wystąpiły w fazie kontynuacji badania.

Zawartość tłuszczu w wątrobie była mierzona nieinwazyjnie przy wykorzystaniu spektroskopii jądrowego rezonansu magnetycznego. Po 78 tygodniach wzrosła ona o 7,3%, natomiast dla populacji biorącej udział w fazie kontynuacji badania po 126 tygodniach odnotowano wzrost o 9,4%.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 30.**  
**Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie**

Badanie	Okres obserwacji	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica średnich <sup>^</sup> (95% CI)	IS
		Średnia (zakres)	N	Średnia (zakres)	N		
	26 tyg.	1,0 (0; 5,0)	20	8,6 (0; 33,6)	20	7,6 (b/d)	b/d

Badanie	Okres obserwacji	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica średnich <sup>^</sup> (95% CI)	IS
		Średnia (zakres)	N	Średnia (zakres)	N		
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>Cuchel 2013</i> )	56 tyg.	1,0 (0; 5,0)	20	5,8* (0; 16,5)	20	4,8 (b/d)	b/d
	78 tyg.	1,0 (0; 5,0)	20	8,3 (0; 19,0)	20	7,3 (b/d)	b/d
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>CADTH 2015a</i> )	126 tyg.	0,8 (0,7)**	17	10,2 (7,4)**	13	9,4 (b/d)	b/d

\*w publikacji *ab. konf. Aversa 2012a* wskazano, że wartość ta po 56 tyg. wynosiła 7,3%, nie jest możliwe wskazanie przyczyny tej rozbieżności

\*\*średnia (SD)

<sup>^</sup>obliczono samodzielnie

### 3.12.5. Zmiana stężenia białka C-reaktywnego (CRP)

Zmiana stężenia CRP po 26 tygodniach nie była znamieną statystycznie, jednak po 56 i 78 tygodniach odnotowano znamieną statystycznie redukcję jego stężenia.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**  
**Zmiana stężenia CRP [mg/dl]**

Badanie	Okres obserwacji	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana (zakres)	IS
		Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
<i>Cuchel 2013</i>	26 tyg.	2,0 (0,2; 50,6)	29	b/d	b/d	-0,2 (-16,0; 33,2)	NIE p=0,4123
	56 tyg.	2,0 (0,2; 50,6)	29	b/d	b/d	-0,5 (-15,5; 1,2)	TAK p=0,0070
	78 tyg.	2,0 (0,2; 50,6)	29	b/d	b/d	-0,7 (-17,2; 5,3)	TAK p=0,0246

### 3.12.6. Zmiana stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach

Jak oczekiwano średnie stężenie witaminy E zmniejszało się równolegle do zmniejszania stężenia LDL-C, jednak pozostało w zakresie normy (wartości referencyjne dla ocenianych punktów końcowych przedstawiono pod tabelą). Wskaźnik stężenia witaminy E/całkowite stężenie lipidów u żadnego chorego w żadnym punkcie pomiaru nie był niższy niż 1. Zmiany dla obu punktów końcowych nie były istotne klinicznie.

Stężenie retinolu, 25-hydroksywitaminy D oraz niekarboksylowanej osteokalcyny wzrosło, jednak odnotowana zmiana nie była istotna klinicznie.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**
**Zmiana stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i niekarboksylowanej osteokalcyny na podstawie badania *Cuchel 2013***

Badanie	Okres obserwacji	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana % (SD)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Cuchel 2013</i>	Witamina E [mg/dl]*						
	26 tyg.	2,9 (1,1)	29	1,6 (0,6)	23	-39,9 (24,7)	Nieistotna klinicznie
	78 tyg.	2,9 (1,1)	29	1,7 (0,8)	23	-35,3 (30,8)	
	Wskaźnik stężenia witaminy E/całkowite stężenie lipidów						
	26 tyg.	5,9 (2,4)	29	6,0 (2,1)	23	20,2 (53,1)	Nieistotna klinicznie
	78 tyg.	5,9 (2,4)	29	5,2 (1,4)	23	4,7 (39,0)	
	Retinol [µg/dl]*						
	26 tyg.	44,8 (16,9)	29	53,3 (18,5)	23	11,3 (23,0)	Nieistotna klinicznie
	78 tyg.	44,8 (16,9)	29	53,5 (13,5)	23	15,2 (27,8)	
	25-hydroksywitamina D [ng/ml]*						
	26 tyg.	17,5 (11,2)	29	26,4 (13,0)	23	65,7 (65,1)	Nieistotna klinicznie
	78 tyg.	17,5 (11,2)	29	31,9 (18,5)	23	103,5 (106,5)	
	Niekarboksylowana osteokalcyna** [mg/ml]						
	26 tyg.	6,7 (3,1)	29	7,6 (3,2)	23	10,4 (39,8)	Nieistotna klinicznie
78 tyg.	6,7 (3,1)	29	7,7 (2,9)	23	15,6 (42,0)		

\*wartości referencyjne: witamina E, mężczyźni: 0,5 do 1,62 mg/dl, kobiety 0,5 do 1,73 mg/dl; retinol, mężczyźni: 38 do 96 µg/dl, kobiety 32 do 80 µg/dl; 25-hydroksywitamina D, 7 do 54 ng/ml

\*\*marker witaminy K

### 3.12.7. Zmiana stężenia niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT)

W przypadku każdego z niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, których stężenie analizowano w badaniu nastąpiła redukcja jego stężenia, jednak nie była ona istotna klinicznie. Ponadto wartości po 26 i 78 tygodniach pozostawały w normie lub nieznacznie powyżej normy.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 33.**
**Zmiana stężenia niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT)**

Badanie	Okres obserwacji	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana % (SD)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Cuchel 2013</i> (ab. konf. <i>Cuchel 2013a</i> )	Kwas linolowy [µmol/l]*						
	26 tyg.	4023,6 (1059,2)	29	3095,6 (1023,6)	23	-22,0 (26,3)	Nieistotna klinicznie

Badanie	Okres obserwacji	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana % (SD)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	78 tyg.	4023,6 (1059,2)	29	3764,8 (1326,6)	23	-5,1 (37,43)	
Kwas arachidonowy [ $\mu\text{mol/l}$ ]*							
	26 tyg.	2148 (502,9)	29	1136,1 (365,7)	23	-48,6 (20,4)	Nieistotna klinicznie
	78 tyg.	2148 (502,9)	29	1278,3 (673,8)	23	-41,1 (31,1)	
Kwas alfa linolowy [ $\mu\text{mol/l}$ ]*							
	26 tyg.	74,2 (51,0)	29	38,3 (29,0)	23	-42,3 (43,7)	Nieistotna klinicznie
	78 tyg.	74,2 (51,0)	29	64,7 (61,53)	23	54,3 (403,1)	
Kwas arachidowy [ $\mu\text{mol/l}$ ]*							
	26 tyg.	209,8 (128,0)	29	74,9 (35,9)	23	-58,0 (24,2)	Nieistotna klinicznie
	78 tyg.	209,8 (128,0)	29	107,3 (95,2)	23	-41,3 (65,5)	
Kwas dokozaheksaenowy [ $\mu\text{mol/l}$ ]*							
	26 tyg.	348,2 (155,8)	29	218,2 (75,0)	23	-36,0 (38,5)	Nieistotna klinicznie
	78 tyg.	348,2 (155,8)	29	251,8 (178,6)	23	-31,1 (43,0)	

\*wartości referencyjne: kwas linolowy, 2270 do 3850  $\mu\text{mol/l}$ ; kwas arachidonowy, 520 do 1490  $\mu\text{mol/l}$ ; kwas alfa linolowy, 50 do 130  $\mu\text{mol/l}$ ; kwas arachidowy, od 14 do 100  $\mu\text{mol/l}$ ; kwas dokozaheksaenowy, 30 do 250  $\mu\text{mol/l}$

### 3.12.8. Zmiana masy ciała

W czasie trwania badania u chorych nastąpiła redukcja masy ciała o 4,7% po 26 tygodniach i o 3,1% po 78 tygodniach, jednak u żadnego z chorych wskaźnik BMI w czasie trwania badania nie był niższy niż 18,5  $\text{kg/m}^2$ .

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 34.**  
**Zmiana masy ciała**

Badanie	Okres obserwacji	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Zmiana % (SD)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	26 tyg.	b/d	29	b/d	23	-4,7 (b/d)	b/d
	78 tyg.	b/d	29	b/d	23	-3,1 (b/d)	b/d

### 3.13. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa lomitapidu

#### 3.13.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie *D'Erasmuso 2017*

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym ze strony przewodu pokarmowego była biegunka, która przynajmniej raz wystąpiła u 53,3% badanych. U 4 chorych biegunka była sporadyczna. Natomiast u 4 chorych biegunka wystąpiła na więcej niż dwóch kolejnych wizytach kontrolnych, w związku z czym wymagane było dostosowanie diety, leków przeciwbiegunkowych lub zmniejszenie dawki lomitapidu. Nudności lub wymioty zgłoszono u 3 chorych, a ból brzucha u 2 chorych.

**Tabela 35.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy		LOM	
				n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane*</b>					
<i>D'Erasmuso 2017</i> ( <i>D'Erasmuso 2017</i> )	32,3 (29,7) mies.	Biegunka	Ogółem	8 (53,3)	15
			Utrzymująca się	4 (26,7)	
			Łagodny stopień nasilenia	2 (13,3)	
		Nudności lub wymioty	Ogółem	3 (20,0)	
			Utrzymujące się	2 (13,3)	
			Łagodny stopień nasilenia	2 (13,3)	
		Ból brzucha	Ogółem	2 (13,3)	
			Utrzymujący się	2 (13,3)	
			Łagodny stopień nasilenia	b/d	

\*dane przedstawiono jako wartości procentowe co najmniej jednego epizodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego definiowano jako utrzymujące się, gdy były obserwowane przy więcej niż 2 kolejnych wizytach kontrolnych. Żaden chory nie zgłosił zdarzenia niepożądanego o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w związku z tym autorzy mogli zgłaszać tylko zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia

W badaniu *D'Erasmuso 2017* wskazano, że podczas okresu obserwacji żaden z chorych nie musiał odstawić lomitapidu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami wątroby lub żołądka i jelit. Ogólnie zaobserwowano umiarkowany, nieistotny wzrost średnich poziomów AlAT i AspAT. U żadnego chorego nie doszło do trwałego podwyższenia wyników testów czynności wątroby powyżej 5 × GGN.



### 3.13.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie *D'Erasmus 2021a*

W badaniu *D'Erasmus 2021a* w ramach eksploracyjnej analizy danych oceniano występowanie MACE podczas obserwacji u chorych z HoFH otrzymujących lomitapid. W tej analizie uwzględniono wyłącznie chorych leczonych LOM od co najmniej 1 roku. Bezwzględna liczba incydentów MACE wyniosła 13,3%.

**Tabela 36.**  
**Częstość występowania MACE**

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [lata]	Punkt końcowy	LOM		
			n (%)	N	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>					
<i>D'Erasmus 2021a</i> ( <i>D'Erasmus 2021a</i> )	2,2 (1,0; 3,7)	MACE	Ogółem	4 (13,3)	30
			0	26 (86,7)	
			1	2* (6,7)	
			≥2	2 (6,7)	

\*w publikacji wskazano n=3, natomiast odsetek i liczba chorych z MACE ogółem wskazują na n=2

W badaniu *D'Erasmus 2021a* wskazano, że zapadalność (ang. *incidence rate*) określono na poziomie 77,6 na 1 000 osobo-lat.

### 3.13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie *D'Erasmus 2021b*

W badaniu *D'Erasmus 2021b* najczęściej zgłaszano zdarzenia niepożądane w obrębie przewodu pokarmowego. Wystąpiły one u około 40% chorych i były stabilne przez cały okres obserwacji. Biegunka (32,2%) i nudności (22,6%) były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi przewodu pokarmowego w okresie pierwszych 3 miesięcy terapii. Większość miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i została opanowana za pomocą leczenia objawowego lub czasowego odstawienia lub zmniejszenia dawki lomitapidu. Zaobserwowano redukcję częstości występowania biegunki i nudności w czasie, w zakresie od 7% do 10% pod koniec okresu obserwacji.

U 10% do 13% chorych stwierdzono podwyższenie wyników testów czynnościowych wątroby, które w większości wzrosły od 3 do 5 × GGN.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 37.**
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia LOM**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LOM	
			n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
D'Erasmus 2021b	Mies. 3.	<b>Zaburzenia przewodów pokarmowych</b>	25 (40,3)	62
	Mies. 24.		2 (6,9)	29
	Mies. 3.	Nudności	14 (22,6)	62
	Mies. 24.		2 (6,9)	29
	Mies. 3.	Wymioty	0 (0,0)	62
	Mies. 24.		0 (0,0)	29
	Mies. 3.	Biegunka	20 (32,2)	62
	Mies. 24.		0 (0,0)	29
	Mies. 3.	Ból brzucha	6 (9,7)	62
	Mies. 24.		0 (0,0)	29
	Mies. 3.	<b>Wzrost stężenia transaminaz wątrobowych</b>	8 (12,9)	62
	Mies. 24.		3 (10,3)	29
	Mies. 3.	Wzrost stężenia od 3 do 5 × GGN	7 (11,3)	62
	Mies. 24.		2 (6,9)	29
	Mies. 3.	Wzrost stężenia od 5 do 10 × GGN	0 (0,0)	62
	Mies. 24.		0 (0,0)	29
	Mies. 3.	Wzrost stężenia >10 × GGN	1 (1,6)	62
	Mies. 24.		1 (3,4)	29

Spośród 26 chorych, którzy otrzymywali lomitapid przez ponad 24 miesiące i w przypadku których data wystąpienia zdarzenia była znana, u trzech chorych wystąpiły cztery zdarzenia, z szacowaną częstością występowania MACE na 1 000 osobo-lat na poziomie 7,4%. Ogółem, w czasie 2 lat przed rozpoczęciem leczenia LOM, u 6 chorych wystąpiło 13 zdarzeń, generując w ten sposób wskaźnik incydentów MACE na 1 000 osobo-lat wynoszący 21,2%. Pomimo nominalnej trzykrotnej redukcji ryzyka MACE po LOM różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Redukcja ryzyka względnego wyniosła 0,5 (95% CI: -0,84; 0,86) a iloraz szans 0,45 (95% CI: 0,10; 1,98). Wszystkie te zdarzenia były nawrotem MACE u chorych, którym lomitapid przepisano w późnym okresie życia (średni wiek wyjściowy 56,6 lat). Spośród sześciu chorych z MACE 2 lata przed rozpoczęciem leczenia LOM, trzech doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia w czasie 2 lat po leczeniu, pomimo średniej wartości LDL-C w 24 miesiącu wynoszącej 70 mg/dl.

### 3.13.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie rejestru LOWER

W czasie 5 lat leczenia lomitapidem w rejestrze LOWER łącznie 22,2% chorych doświadczyło co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego, a 75,7% doświadczyło co najmniej 1 AE. Wśród zaburzeń serca, SEA stwierdzono u 21 chorych (11,4%). Biegunka, najczęstsze AE, została zgłoszona jako ciężka tylko u 4 chorych. Wśród chorych, u których AE określono jako związane z leczeniem, tylko 10 chorych miało ciężkie AE. W sumie zgłoszono 8 zgonów.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 38.**  
**Profil bezpieczeństwa LOM (analiza FAS) na podstawie rejestru LOWER**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LOM	
			n (%)	N
<b>Zgony</b>				
LOWER (Underberg 2020)	5 lat	Ogółem***	8 (4,3)	185
<b>Zdarzenia niepożądane określone jako związane z leczeniem</b>				
LOWER (Underberg 2020)	5 lat	Ogółem	101 (54,6)	185
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane^^</b>				
LOWER (Underberg 2020)	5 lat	Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane	41 (22,2)	185
		Zaburzenia serca	21 (11,4)	
		Zakażenia i zarażenia	11 (5,9)	
		Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7 (3,8)	
		Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6 (3,2)	
		Zaburzenia żołądka i jelit	5 (2,7)	
		Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	5 (2,7)	
		Zaburzenia układu nerwowego	5 (2,7)	
		Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 (2,2)	
		Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4 (2,2)	
		Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3 (1,6)	
		Zaburzenia naczyniowe	3 (1,6)	
		Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	2 (1,1)	
		Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2 (1,1)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 (0,5)			
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
	5 lat	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	140 (75,7)	185

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LOM	
			n (%)	N
LOWER (Underberg 2020)		Zdarzenie w obrębie przewodu pokarmowego	86 (46,5)	
		Biegunka	61 (33,0)	
		Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych lub parametrów życiowych	60 (32,4)	
		Zdarzenie sercowe	35 (18,9)	
		Zdarzenie ogólne lub stan w miejscu podania	34 (18,4)	
		Zdarzenie mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	30 (16,2)	
		Zakażenia i zarażenia	27 (14,6)	
		Zdarzenie w obrębie układu nerwowego	24 (13,0)	
		Nudności	23 (12,4)	
		Zdarzenie w obrębie układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	22 (11,9)	
<b>Zdarzenia szczególnego zainteresowania<sup>^</sup></b>				
LOWER (Underberg 2020)	5 lat	Wzrost stężenia aminotransferaz wątrobowych	28 (15,1)	185
		Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	25 (13,5)	
		Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)	20 (10,8)	
		Zgony	8 (4,3)	
		Ciąża	4 (2,2)**	
		Nowotwory	4 (2,2)	

\*w czasie stosowania LOM

\*\*4 ciąży odnotowano u 3 z 32 kobiet w wieku rozrodczym

\*\*\*w tym: posocznica (n=1); zapalenie pęcherzyka żółciowego (n=1); zawał mięśnia sercowego (n = 2); niestabilna dławica piersiowa, wstrząs kardiogeny i zakrzepica na systemie zamykającym (n=1); udar naczyniowy mózgu i przetoka przełyku (n=1); ostra niewydolność oddechowa (n=1); i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (n=1)

<sup>^</sup>zdefiniowane na podstawie danych z programu badań klinicznych lub na podstawie znanych problemów występujących w populacji chorych z HoFH

<sup>^^</sup>ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u ponad 2% chorych obejmowały zawał mięśnia sercowego (3,2%), dławicę piersiową (2,7%), zastoinową niewydolność serca (2,2%), chorobę wieńcową (3,8%) i zapalenie płuc (3,2%)

### 3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2013*.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HoFH) jest rzadką, zagrażającą życiu, chorobą genetyczną, która charakteryzuje się znacznym podwyższeniem stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C). Chorzy z HoFH od najmłodszych lat są obciążeni znacznie zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym ze względu na wysokie poziomy LDL-C, które zwykle pozostają podwyższone przez całe życie, nawet w przypadku stosowania agresywnej terapii obniżającej stężenie lipidów. Należy podkreślić, że w przypadku wczesnego pojawienia się miażdżycy, progresja choroby nawet we wczesnych latach młodzieńczych jest przyspieszona. Większość nieleczonych chorych nie przeżywa 30 roku życia z powodu nagłego zgonu spowodowanego ostrym zawałem serca lub ostrą niewydolnością wieńcową. Dlatego niezbędne jest wczesne rozpoczęcie agresywnego leczenia tych chorych. Leczenie tych chorych jest skomplikowane, a obecne możliwości leczenia są ograniczone. Postępowanie kliniczne u chorych na HoFH obejmuje statyny, które są leczeniem z wyboru w hipercholesterolemii ze względu na ich moc obniżania stężenia LDL-C i dobrze udokumentowane korzyści w zakresie zachorowalności i śmiertelności z powodu przyczyn sercowo-naczyniowych. Jednak terapia ta nie zawsze jest adekwatna u chorych z HoFH, ze względu na zależność skuteczności statyn od regulacji czynnościowego LDL-R. Z kolei afereza jest dostępna tylko w niektórych specjalistycznych klinikach, jest czasochłonna i uciążliwa dla chorego. W związku z tym istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w populacji HoFH i potrzebne są dodatkowe długoterminowe opcje terapeutyczne.

#### Korzyści

Stała skuteczność obniżania stężenia lipidów przez lomitapid została wykazana zarówno w badaniu głównym, jak i w krótkoterminowych badaniach podtrzymujących. Zmniejszenie stężenia LDL-C o 40% zaobserwowano u chorych z HoFH po 26 tygodniach leczenia lomitapidem jako uzupełnienia terapii obniżającej stężenie lipidów zarówno w populacji ITT, jak i zgodnej z protokołem, z trwałym efektem przez 56 tygodni leczenia. Odnotowano średnie zmniejszenie LDL-C z 336 mg/dl (8,7 mmol/l) do 190 mg/dl (4,9 mmol/l), średnia zmiana wyniosła -146,9 mg/dl (3,8 mmol/l).

Dane dotyczące zmniejszenia stężenia LDL-C są poparte znaczącymi korzystnymi zmianami w zakresie drugorzędowych punktów końcowych: TC, TG, nie-HDL-C, apo B. Takich zmian jednak nie zaobserwowano w przypadku HDL-C i Apo A-I. Zależne od dawki zmniejszenie stężenia LDL-C obserwowano również u innych chorych z podwyższonym stężeniem cholesterolu w krótkoterminowych badaniach kontrolowanych statynami i ezetymibem.

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności lomitapidu są ograniczone. Tylko dwudziestu trzech (spośród 29) chorych z HoFH było leczonych przez okres do 78 tygodni. Nie wykazano długoterminowego wpływu lomitapidu na zmniejszenie stężenia lipidów. Równocześnie nie zaobserwowano wyraźnych oznak większej częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie chorych otrzymujących lomitapid.

Lomitapid wykazywał klinicznie istotne zmniejszenie stężenia LDL-C u chorych z HoFH (n=29). Chociaż nie badano długoterminowego wpływu zmniejszenia stężenia lipidów pod wpływem lomitapidu na zdarzenia w obrębie układu krążenia, zmniejszenie stężenia LDL-cholesterolu jest uważane za ważny surogatowy punkt końcowy z potencjalnymi korzyściami w zakresie zdarzeń w obrębie układu krążenia.

## Ryzyko

W dokumencie *EMA 2013* wskazano, że leczenie lomitapidem wiązało się z częstym występowaniem zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (93% chorych w badaniu podstawowym). Były one ciężkie u 17% chorych z populacji HoFH. Redukcję dawki w związku z wystąpieniem zdarzeń żołądkowo-jelitowych odnotowano u siedmiu chorych z HoFH (24%). Zdarzenia były krótkoterminowe, trwające średnio 5 dni, a większość chorych wznowiła leczenie. Podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych było częste. CHMP wskazał, że podwyższenie poziomu enzymów wydaje się być odwracalne. Wydaje się, że podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych jest odwrotnie proporcjonalne do wpływu na redukcję LDL-C i wprost proporcjonalne do gromadzenia tłuszczu w wątrobie. W ChPL zaleca się monitorowanie enzymów wątrobowych i biomarkerów. U sześciu chorych z HoFH wystąpiła utrata masy ciała, którą uznano za związaną z lekiem w przypadku 4 chorych, ale bez długoterminowego wpływu na BMI. Nie stwierdzono żadnego spadku BMI poniżej 18. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10% chorych z HoFH, przy czym prawie wszystkie były prawdopodobnie związane z chorobą sercowo-naczyniową chorych, a nie z badanym leczeniem. U 59% chorych z HoFH stwierdzono zakażenie, ale jest mało prawdopodobne, aby było to powiązane z leczeniem lomitapidem. Związek lomitapidu ze zdarzeniami mięśniowo-

---

szkieletowymi jest mało prawdopodobny. W związku z tym, że chorzy biorący udział w głównym badaniu stosowali leczenie maksymalnymi dawkami statyn, CHMP uznał, że oświadczenie dotyczące ChPL, zalecające, aby wszyscy chorzy otrzymujący lomitapid w połączeniu ze statyną zostali poinformowani o potencjalnym zwiększonym ryzyku miopatii i konieczności niezwłocznego zgłaszania wszelkich niewyjaśnionych bóli, tkliwości lub osłabienia mięśni, jest odpowiednie. Zgodnie z ChPL nie należy stosować dawek symwastatyny >40 mg. Zdaniem CHMP długoterminowe skutki możliwych objawów złego wchłaniania nie mają konsekwencji klinicznych. Zaobserwowano znaczne obniżenie poziomu kwasów tłuszczowych (51%), głównie na początku leczenia. Jednak przy suplementacji witaminami pozostawały one w normalnym zakresie.

Ważną kwestią bezpieczeństwa jest niekorzystny wpływ lomitapidu na wątrobę i chociaż jest to związane z farmakodynamicznym działaniem lomitapidu, ze względu na ograniczone dane nie można obecnie ocenić potencjalnego długoterminowego rozwoju hepatotoksycznych zdarzeń niepożądanych, takich jak zwłóknienie. Poziomy enzymów wątrobowych, frakcja tłuszczowa lub inne markery obrazowania również nie stanowią wiarygodnych predyktorów rozwoju hepatotoksyczności. CHMP uznał za konieczne monitorowanie markerów wątrobowych podczas leczenia lomitapidem, w celu wykrycia wczesnych oznak i objawów poważnej hepatotoksyczności. Zaleca się skierowanie do hepatologa, a biopsję wątroby należy rozważyć we wczesnym stadium podejrzenia uszkodzenia wątroby. Jeśli pierwsza biopsja wykaże chorobę zapalną wątroby, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka i w razie potrzeby przerwać leczenie.

Występowanie zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego jest niekorzystnym aspektem leczenia lomitapidem. Może być ono jednak częściowo łagodzone poprzez zastosowanie schematu stopniowego zwiększania dawki zgodnie z zaleceniami ChPL. Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, które występują głównie na początku leczenia, są uważane za możliwe do opanowania u większości chorych poprzez czasowe przerwanie leczenia lub czasowe zmniejszenie dawki. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego obserwowane podczas stosowania lomitapidu mogą zmniejszać jego tolerancję, ale przy zastosowaniu podejścia polegającego na eskalacji dawki i czasowych przerwach w stosowaniu dawki można je uznać za akceptowalne i w tych warunkach nie wpływają one znacząco na bilans korzyści do ryzyka lomitapidu. Z drugiej strony, długotrwałe działanie hepatotoksyczne nie jest znane, a samo monitorowanie standardowych enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) nie może być uważane za wiarygodny

---

---

wskaźnik stanu wątroby. Dokładne i regularne monitorowanie odpowiednich biomarkerów wątrobowych, stosowanie technik obrazowania, ewentualna biopsja wątroby oraz postępowanie w przypadku długotrwałej hepatotoksyczności są niezbędne, ze względu na długotrwały charakter leczenia HoFH, trwający zwykle całe życie.

### **Bilans korzyści do ryzyka**

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uznał, że korzystny wpływ lomitapidu na poziom cholesterolu LDL jest klinicznie istotny. CHMP wskazał, że korzyść z leczenia lomitapidem pod względem wyników sercowo-naczyniowych pozostaje do potwierdzenia i może być częściowo równoważona kwestiami bezpieczeństwa, w szczególności wpływem na wątrobę. Problemy z tolerancją, w szczególności dolegliwości żołądkowo-jelitowe związane z leczeniem lomitapidem, mogą w niektórych przypadkach prowadzić do zwiększania dawki i rezygnacji podczas długotrwałego leczenia. Ponieważ lek jest wrażliwym substratem CYP3A4, interakcje ze słabymi inhibitorami CYP3A4 mogą powodować klinicznie istotne zwiększenie ekspozycji na lomitapid, co może mieć potencjalny wpływ na tolerancję i bezpieczeństwo. W związku z tym wdrożono rutynowe środki minimalizacji ryzyka. Biorąc pod uwagę te ważne kwestie dotyczące bezpieczeństwa lomitapidu, uznano, że definicja populacji docelowej jest niezbędna, w celu zapewnienia leczenia tylko chorym z HoFH, którzy z największym prawdopodobieństwem odniosą korzyści z leczenia.

Biorąc pod uwagę istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa stosowania lomitapidu, uznano, że lek otrzymają wyłącznie chorzy z HoFH, u których prawdopodobieństwo odniesienia korzyści z leczenia jest największe. Biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę medyczną w tym rzadkim schorzeniu oraz fakt, że nie można w sposób racjonalny oczekiwać od wnioskodawcy dostarczenia pełnego zestawu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, **stosunek korzyści do ryzyka stosowania lomitapidu w ograniczonym wskazaniu jest pozytywny, pod warunkiem przestrzegania odpowiedniego monitorowania i postępowania w przypadku hepatotoksyczności i działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.** Ponadto dalsze potwierdzenie korzystnego działania lub przynajmniej braku szkodliwości we wnioskowanym zakresie będzie badane poprzez rejestr obserwacyjny i uzgodnione badanie kliniczne.

---



## 3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Lojuxta® [ChPL Lojuxta®];
- EMA 2021;
- FDA 2013 i FDA 2019;
- dane ze strony internetowej ADRReports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

### 3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 3.15.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Nieprawidłowe wartości oznaczeń enzymów wątrobowych i monitorowanie czynności wątroby

Lomitapid może powodować zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), oraz stłuszczenie wątroby. Nie stwierdzono równoczesnego ani późniejszego, istotnego klinicznie zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy krwi, wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) ani aktywności fosfatazy zasadowej. Brak danych na temat zależności pomiędzy stłuszczeniem wątroby związanym z leczeniem lomitapidem a zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Zmiany aktywności enzymów wątrobowych mogą występować w dowolnym momencie w okresie leczenia, ale najczęściej występują w okresie zwiększania dawki. Choć nie ma doniesień o zaburzeniach czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny lub INR) ani niewydolności wątroby, istnieją obawy, że lomitapid może powodować stłuszczeniowe zapalenie wątroby, które po kilku latach może doprowadzić do marskości. Badania kliniczne potwierdzające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lomitapidu u chorych z HoFH najpewniej nie wykazałyby tego działania niepożądanego, biorąc pod uwagę liczbę osób biorących udział w badaniach i okres ich trwania.

## Badania monitorujące czynność wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Lojuxta<sup>®</sup>; należy oznaczyć aktywność AIAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej, stężenie bilirubiny całkowitej, aktywność transpeptydazy gamma-glutamylowej (GGTP) i stężenie albumin w surowicy. Produkt leczniczy Lojuxta<sup>®</sup> jest przeciwwskazany u chorych z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego oraz u chorych z niewyjaśnionymi, utrzymującymi się nieprawidłowymi wynikami badania czynności wątroby. Jeśli wyniki badań czynności wątroby przed zastosowaniem leku są nieprawidłowe, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Lojuxta<sup>®</sup>, przyczyna nieprawidłowości powinna być rozpoznana i właściwie leczona przez hepatologa.

W pierwszym roku leczenia należy wykonywać badania czynności wątroby (przynajmniej oznaczenie AIAT i AspAT) przed każdym zwiększeniem dawki lub co miesiąc, wybierając częstszą z tych opcji. Po pierwszym roku należy wykonywać te badania przynajmniej co 3 miesiące i przed każdym zwiększeniem dawki. Jeśli aktywność aminotransferaz jest zwiększona, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Lojuxta<sup>®</sup>, a jeśli zwiększenie aktywności tych enzymów utrzymuje się lub jest klinicznie istotne, należy przerwać leczenie.

## Modyfikowanie dawki w zależności od zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych

W tabeli poniżej podsumowano zalecenia dotyczące dostosowywania dawki i kontrolowania chorych, u których wystąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych podczas leczenia produktem leczniczym Lojuxta<sup>®</sup>.

**Tabela 39.**

### Dostosowywanie dawki i kontrolowanie chorych, u których wystąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

AIAT lub AspAT	Zalecenia dotyczące leczenia i monitorowania <sup>13</sup>
$\geq 3 \times \text{GGN}$ i $< 5 \times \text{GGN}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potwierdzić zwiększenie wartości, powtarzając badanie w ciągu tygodnia.</li> <li>• Jeśli wynik zostanie potwierdzony, należy zmniejszyć dawkę i wykonać dodatkowe badania czynności wątroby (np. aktywność fosfatazy alkalicznej, stężenie bilirubiny całkowitej i INR), jeśli nie zostały dotychczas wykonane.</li> <li>• Jeśli wystąpią objawy nieprawidłowej czynności wątroby (zwiększone stężenie bilirubiny lub INR), jeśli aktywność aminotransferaz przekroczy</li> </ul>

<sup>13</sup> Zalecenia na podstawie GGN wynoszącej około 30–40 j.m./l.

	<p>pięciokrotnie górną granicę normy lub nie zmniejszy się poniżej trzykrotności górnej granicy normy w ciągu około 4 tygodni, badania należy powtarzać co tydzień i przerwać leczenie. Jeśli aktywność aminotransferaz utrzymuje się powyżej trzykrotności górnej granicy normy, chorego należy skierować na dalsze badania do hepatologa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli wznawia się leczenie produktem Lojuxta® po uzyskaniu aktywności aminotransferaz poniżej trzykrotności górnej granicy normy, należy rozważyć zmniejszenie dawki i częściej wykonywać badania czynności wątroby.</li> </ul>
<p>≥5 × GGN</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy odstawić leczenie i wykonać dodatkowe badania czynności wątroby (takie jak aktywność fosfatazy alkalicznej, stężenie bilirubiny całkowitej i INR), jeśli nie zostały dotychczas wykonane. Jeśli aktywność aminotransferaz nie zmniejszy się poniżej trzykrotności górnej granicy normy w ciągu około 4 tygodni, chorego należy skierować na dalsze badania do hepatologa.</li> <li>• Jeśli wznawia się leczenie produktem Lojuxta® po uzyskaniu aktywności aminotransferaz poniżej trzykrotności GGN, należy zmniejszyć dawkę i częściej wykonywać badania czynności wątroby.</li> </ul>

Jeśli zwiększeniu aktywności aminotransferaz towarzyszą kliniczne objawy uszkodzenia wątroby (takie jak nudności, wymioty, ból brzucha, gorączka, żółtaczką, letarg, objawy grypopodobne), zwiększenie stężenia bilirubiny  $\geq 2 \times$ GGN lub czynna choroba wątroby, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Lojuxta® i skierować chorego na dalsze badania do hepatologa.

Ponowne zastosowanie leczenia można rozważyć, jeśli uzna się, że korzyści przewyższają ryzyko związane z możliwą chorobą wątroby.

### **Stłuszczenie wątroby i ryzyko postępującej choroby wątroby**

Zgodnie z mechanizmem działania lomitapidu u większości chorych zwiększyła się zawartość tłuszczu w wątrobie. W badaniu otwartym fazy 3 u 18 z 23 chorych z HoFH stwierdzono metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS) stłuszczenie wątroby (zawartość tłuszczu w wątrobie  $>5,56\%$ ). Mediana bezwzględnego zwiększenia zawartości tłuszczu w wątrobie wyniosła 6% zarówno po 26, jak i po 78 tygodniach leczenia w porównaniu z 1% w punkcie początkowym, co oznaczono metodą MRS. Stłuszczenie wątroby jest czynnikiem ryzyka postępującej choroby wątroby, takiej jak stłuszczeniowe zapalenie wątroby i marskość. Długotrwałe skutki stłuszczenia wątroby związanego ze stosowaniem lomitapidu nie są znane. Dane kliniczne wskazują, że gromadzenie tłuszczu w wątrobie przemija po odstawieniu

---

produktu leczniczego Lojuxta®, lecz nie są znane następstwa histologiczne, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu.

### **Badania umożliwiające wykrycie postępującej choroby wątroby**

W celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby należy regularnie przeprowadzać wymienione poniżej badania przesiewowe podczas rozpoczynania leczenia i kolejne co roku:

- badanie obrazowe elastyczności tkanki, np. Fibroscan, badanie rozprzestrzeniania się impulsu akustycznego (ARFI) lub elastografia rezonansu magnetycznego (MR);
- badanie aktywności GGTP i stężenia albumin w surowicy, pozwalające wykryć możliwe uszkodzenie wątroby;
- przynajmniej jeden marker z każdej z poniższych kategorii:
  - białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokoczułą (hs-CRP), wskaźnik opadania erytrocytów (OB), fragment CK-18, badanie NashTest (zapalenie wątroby);
  - panel badań stopnia zwłóknienia wątroby (ELF), Fibrometer, stosunek AspAT/AlAT, indeks Fib-4, Fibrotest (zwłóknienie wątroby).

Wykonanie tych badań i ich interpretacja powinny przebiegać we współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a hepatologiem. U chorych, których wyniki wskazują na obecność stłuszczeniowego zapalenia wątroby lub zwłóknienia wątroby, należy rozważyć wykonanie biopsji wątroby.

Jeśli chory ma potwierdzone wynikami biopsji stłuszczeniowe zapalenie wątroby lub zwłóknienie wątroby, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka i, jeśli konieczne, przerwać stosowanie produktu.

### **Odwodnienie**

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Lojuxta® do obrotu zgłaszano przypadki odwodnienia i hospitalizacji u chorych leczonych lomitapidem. Chorych należy poinformować o ryzyku odwodnienia na skutek działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego oraz doradzić im podejmowanie wszelkich środków ostrożności w celu zapobiegania niedoborom płynów.

---

---

### **Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4**

Lomitapid wydaje się być czułym substratem CYP3A4. Inhibitory CYP3A4 zwiększają narażenie na lomitapid, przy czym silne inhibitory zwiększają narażenie około 27 razy. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lojuxta® łącznie z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. W badaniach klinicznych dotyczących lomitapidu u jednego chorego z HoFH stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz (24-krotne przekroczenie GGN AIAT, 13-krotne przekroczenie górnej granicy normy AspAT) w ciągu kilku dni po rozpoczęciu stosowania klarytromycyny — silnego inhibitora CYP3A4. Jeśli leczenie umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4 jest konieczne, produkt leczniczy Lojuxta® należy na ten czas odstawić.

Oczekuje się, że słabe inhibitory CYP3A4 zwiększą ekspozycję na lomitapid w razie jednoczesnego podawania. W przypadku stosowania atorwastatyny, dawkę produktu leczniczego Lojuxta® należy przyjmować w odstępie 12 godzin od dawki atorwastatyny lub zmniejszyć ją o połowę. Dawkę lomitapidu należy podawać w odstępie 12 godzin od jakiegokolwiek innego słabego inhibitora CYP3A4.

### **Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4**

Oczekuje się, że produkty lecznicze, które pobudzają CYP3A4, przyspieszą i nasilą metabolizm lomitapidu. Działanie induktorów CYP3A4 jest zależne od czasu i może upłynąć nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu stosowania zanim osiągną maksymalne działanie. I odwrotnie, po odstawieniu induktorów CYP3A4 ich działanie może się jeszcze utrzymywać przez 2 tygodnie.

Jednoczesne podawanie induktorów CYP3A4 może osłabiać działanie lomitapidu. Wpływ na skuteczność leku może być różny. Podczas jednoczesnego podawania induktorów CYP3A4 (np. aminoglutetymid, nafcylina, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, fenobarbital, ryfampicyna, karbamazepina, pioglitazon, glikokortykosteroidy, modafinyl i fenytoina) i produktu leczniczego Lojuxta® należy uwzględniać możliwe interakcje tych leków wpływające na skuteczność. Należy unikać stosowania produktu leczniczego Lojuxta® jednocześnie z ziołem dziurawca.

Zaleca się częstsze badanie stężenia LDL-C podczas jednoczesnego stosowaniu tych leków. Należy też rozważyć zwiększenie dawki lomitapidu, aby zapewnić utrzymanieżądanego poziomu skuteczności, jeśli induktor CYP3A4 ma być stosowany długotrwale. Po odstawianiu

---

---

induktora CYP3A4 należy uwzględnić zwiększone narażenie na produkt leczniczy Lojuxta®. Może być konieczne zmniejszenie dawki.

### **Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn)**

Lomitapid zwiększa stężenie statyn w osoczu. Chorych przyjmujących produkt leczniczy Lojuxta® jako uzupełnienie leczenia statynami należy kontrolować w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem dużych dawek statyn. Niekiedy statyny powodują miopatię. W rzadkich przypadkach miopatia może przyjąć postać rabdomiolizy, której może towarzyszyć ostra niewydolność nerek spowodowana mioglobinurią i może prowadzić do zgonu chorego. Wszystkich chorych przyjmujących lomitapid w skojarzeniu ze statynami należy poinformować o zwiększonym ryzyku miopatii i konieczności niezwłocznego zgłaszania takich objawów, jak niewyjaśniony ból, tkliwość lub osłabienie mięśni. Jednocześnie z produktem leczniczym Lojuxta® nie należy stosować symwastatyny w dawce >40 mg.

### **Sok grejpfrutowy**

Podczas stosowania produktu leczniczego Lojuxta® należy wykluczyć z diety sok grejpfrutowy.

### **Ryzyko supra- lub subterapeutycznego działania przeciwkrzepliwego leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny**

Lomitapid zwiększa stężenie warfaryny w osoczu. Zwiększenie dawki produktu leczniczego Lojuxta® może prowadzić do supratherapeutycznego działania przeciwkrzepliwego, a zmniejszenie dawki — do subterapeutycznego działania przeciwkrzepliwego. U chorych przyjmujących warfarynę należy regularnie badać wartość INR, zwłaszcza po zmianie dawki lomitapidu. Dawkę warfaryny należy dostosowywać zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

### **Spożywanie alkoholu**

Alkohol może zwiększać zawartość tłuszczu w wątrobie i spowodować lub nasilić uszkodzenie wątroby. Trzech z 4 chorych, uczestniczących w badaniu fazy 3 ze zwiększoną aktywnością AIAT, przekraczającą pięciokrotnie górną granicę normy przyznało się do spożycia alkoholu w ilości większej niż zalecana w protokole badania. Nie zaleca się spożywania alkoholu podczas leczenia lomitapidem.

---

---

## **Leki hepatotoksyczne**

Należy zachować ostrożność, gdy produkt leczniczy Lojuxta® jest stosowany z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu hepatotoksycznym, takimi jak izotretynoina, amiodaron, acetaminofen (>4 g/dobę przez  $\geq 3$  dni/tydzień), metotreksat, tetracykliny i tamoksyfen. Rezultaty jednoczesnego podawania lomitapidu i innego leku o działaniu hepatotoksycznym są nieznane. W takim przypadku może być konieczne częstsze badanie czynności wątroby.

## **Zmniejszenie wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i stężenia kwasów tłuszczowych w surowicy**

Biorąc pod uwagę działanie lomitapidu w jelicie cienkim, może on zmniejszać wchłanianie rozpuszczalnych w tłuszczach składników odżywczych. W badaniu fazy 3 chorzy przyjmowali codziennie suplementy diety dostarczające witaminę E, kwas linolowy, kwas  $\alpha$ -linolenowego (ALA), kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA). W tym badaniu mediana stężenia witaminy E, ALA, kwasu linolowego, EPA, DHA i kwasu arachidonowego w surowicy zmniejszała się pomiędzy punktem początkowym a 26 tygodniem badania, lecz pozostawała powyżej dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych. Nie zaobserwowano niepożądanych skutków klinicznych zmniejszenia stężeń tych składników podczas leczenia lomitapidem trwającego do 78 tygodni. Chorzy leczeni produktem Lojuxta® powinni codziennie przyjmować suplementy diety dostarczające 400 j.m. witaminy E i około 200 mg kwasu linolowego, 210 mg ALA, 110 mg EPA oraz 80 mg DHA.

## **Środki antykoncepcyjne u kobiet w wieku rozrodczym**

Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym należy zapewnić poradę na temat skutecznych metod antykoncepcyjnych i rozpocząć stosowanie skutecznej antykoncepcji. Chore stosujące doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogen należy poinformować o możliwym zmniejszeniu skuteczności spowodowanym biegunką i (lub) wymiotami. Doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogen są słabymi inhibitorami CYP3A4.

Należy poinformować chorą, aby w razie zajścia w ciążę natychmiast przerwała przyjmowanie produktu leczniczego Lojuxta® i skonsultowała się z lekarzem.

---

---

## Laktoza

Produkt leczniczy Lojuxta® zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy.

## Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę, zapewnić poradę na temat skutecznych metod antykoncepcyjnych i rozpocząć stosowanie skutecznej antykoncepcji. Chore stosujące doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogen należy poinformować o możliwym zmniejszeniu skuteczności spowodowanym biegunką i (lub) wymiotami. Należy stosować dodatkowe metody zapobiegania ciąży do czasu ustąpienia objawów.

Stosowanie produktu leczniczego Lojuxta® jest przeciwwskazane w czasie ciąży. Brak wiarygodnych danych dotyczących stosowania go u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój (teratogenność) i toksyczny wpływ na zarodek i płód. Potencjalne zagrożenie dla ludzi jest nieznane.

Nie wiadomo, czy lomitapid przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ wyniki badań dotyczących lomitapidu, prowadzonych na zwierzętach, wskazują na możliwe działania niepożądane, należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu stosowania tego produktu leczniczego, biorąc pod uwagę znaczenie kliniczne jego stosowania dla matki.

Nie zaobserwowano niepożądanego wpływu na płodność samców i samic szczurów, którym podawano lomitapid przy narażeniu układowym (AUC) oszacowanym jako 4- do 5-krotnie większe niż narażenie u ludzi przy maksymalnych zalecanych dawkach.

## Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Lojuxta® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

---



### 3.15.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe działania niepożądane stwierdzone podczas leczenia to nieprawidłowe wartości oznaczeń aminotransferaz wątrobowych. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje ze strony przewodu pokarmowego. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występowały u 27 (93%) spośród 29 chorych w badaniu klinicznym fazy 3. Biegunka wystąpiła u 79% chorych, nudności u 65%, dyspepsja u 38%, a wymioty u 34% chorych. Inne działania występujące u co najmniej 20% chorych to: ból brzucha, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, wzdęcia, zaparcia i wzdęcia z oddawaniem wiatrów. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występowały częściej w fazie badania, w której zwiększano dawkę, i zmniejszały się, gdy u chorych uzyskiwano maksymalną tolerowaną dawkę lomitapidu.

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego o dużym nasileniu wystąpiły u 6 (21%) spośród 29 chorych w badaniu klinicznym fazy 3, przy czym najczęściej występowały: biegunka (4 chorych, 14%); wymioty (3 chorych, 10%); ból brzucha, wzdęcia i (lub) dyskomfort w obrębie jamy brzusznej (2 chorych, 7%). Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego przyczyniły się do przedwczesnego przerwania udziału w badaniu przez 4 (14%) chorych.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dużym nasileniu były: biegunka (4 chorych, 14%), wymioty (3 chorych, 10%) oraz wzdęcia i zwiększona aktywność AIAT (po 2 chorych, 7%).

Częstość występowania działań niepożądanych definiowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) dla produktu leczniczego Lojuxta®.

**Tabela 40.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych z HoFH**

	Lomitapid	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie żołądka i jelit	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszanie apetytu	Bardzo często
	Odwodnienie	Nieznana

	Lomitapid	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy, migrenowy ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, dyspepsja, ból brzucha i nadbrzusza, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcie, zaparcie	Bardzo często
	Zapalenie żołądka, częste i bolesne parcie na stolec, łykawica, odbijanie się, częste wypróżnienia, rozstrzeń żołądka, zaburzenia żołądka, choroba refluksowa przełyku, krwawienie z żyłaków odbytu, zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Słuszczenie wątroby, hepatotoksyczność, powiększenie wątroby	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wybroczyny, wykwity skórne, rumień, kępki żółte	Często
	Łysienie	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, zmniejszenie masy ciała	Bardzo często
	Zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia karotenu, nieprawidłowe wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmniejszenie stężenia witaminy E i K	Często

### 3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie EMA

W dokumencie EMA wydanym w 2021 roku [EMA 2021] podkreślono konieczność poprawy w zakresie przestrzegania środków minimalizujących ryzyko stosowania produktu leczniczego Lojuxta®.

Lomitapid może powodować zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, aminotransferazy alaninowej (AIAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz

stłuszczenie wątroby. Zmiany aktywności enzymów wątrobowych mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, ale najczęściej występują podczas zwiększania dawki.

Dlatego też należy wykonywać badania czynnościowe wątroby zgodnie z poniższym schematem poniżej:

**Tabela 41.**  
**Schemat badań czynnościowych wątroby**

Czas	Zalecenia
Przed rozpoczęciem leczenia	AIAT, AspAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita, gamma glutamylotransferaza i albumina surowicy.
W ciągu 1. roku	Przed każdym zwiększeniem dawki lomitapidu lub co miesiąc, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej: pomiar AIAT, AspAT (co najmniej).
Po 1. roku	Przynajmniej co 3 miesiące i przed każdym zwiększeniem dawki: pomiar AIAT, AspAT (co najmniej).

### **Monitorowanie pod kątem dowodów na stłuszczeniowe zapalenie wątroby/zwłóknienie lub postępującą chorobę wątroby**

Regularne badania przesiewowe w kierunku stłuszczeniowego zapalenia wątroby/zwłóknienia powinny być wykonywane na początku i corocznie z wykorzystaniem badań obrazowych i oceny biomarkerów, w porozumieniu z hepatologiem:

- obrazowanie pod kątem elastyczności tkanek, np. Fibroscan, akustyczny impuls siły promieniowania (ARFI), lub elastografia rezonansu magnetycznego (MR);
- pomiar biomarkerów i/lub metody punktowe (co najmniej jeden marker w każdej z następujących kategorii:
  - gamma-GT, albuminy w surowicy (uszkodzenie wątroby);
  - białko C-reaktywne o wysokiej czułości (hs-CRP), wskaźnik sedymentacji erytrocytów (ESR), Fragment CK-18, NashTest (zapalenie wątroby);
  - panel badań stopnia zwłóknienia wątroby (ELF), Fibrometer, AspAT/AIAT, Fib-4 score, Fibrotest (zwłóknienie wątroby).

### **3.15.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA**

Analiza dokumentu FDA wydanego w 2019 roku wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem lomitapidu (produkt leczniczy Juxtapid®) są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- nieprawidłowe wartości oznaczeń enzymów wątrobowych i monitorowanie czynności wątroby;
- stłuszczenie wątroby i ryzyko postępującej choroby wątroby ;
- toksyczność zarodkowo-płodową;
- zmniejszenie wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i stężenia kwasów tłuszczowych w surowicy;
- działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego;
- jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4;
- jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA (ryzyko miopatii);
- ryzyko supra- lub subterapeutycznego działania przeciwkrzepliwego leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny;
- ryzyko złego wchłaniania z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy.

Wskazano że istotne działania niepożądane obejmują:

- ryzyko hepatotoksyczności;
- zmniejszone wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i kwasów tłuszczowych w surowicy;
- działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.

W dokumencie wskazano, że najczęstsze działania niepożądane (częstość występowania  $\geq 28\%$ ) to biegunka, nudności, wymioty, niestrawność i ból brzucha.

Produkt leczniczy Juxtapid® może powodować podwyższenie poziomu aminotransferaz. W badaniu klinicznym u 10 (34%) z 29 chorych leczonych preparatem Juxtapid® wystąpiło co najmniej jedno zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT  $\geq 3 \times$  GGN. Jednakże nie wykazano jednoczesnego istotnego klinicznie zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej, INR oraz fosfatazy alkalicznej.

Ponadto Juxtapid® zwiększa ilość tłuszczu w wątrobie wraz z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności aminotransferaz. Bezwzględna mediana wartości wzrostu ilości tłuszczu wątrobowego wynosiła 6% zarówno po 26., jak i 78. tygodniach leczenia (z 1% na początku terapii), mierzonego metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego. Stłuszczenie wątroby związane z leczeniem preparatem Juxtapid® może być czynnikiem ryzyka postępującej choroby wątroby, w tym stłuszczeniowego zapalenia wątroby i marskości wątroby.

Zalecono zbadanie wartości początkowych parametrów: AIAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej i całkowitej bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie badanie AIAT i AspAT, zgodnie z zaleceniami. W przypadku zwiększenia aktywności AIAT lub AspAT  $\geq 3 \times$  GGN w trakcie trwania leczenia, podkreślono możliwość dostosowania dawki preparatu Juxtapid®. Ponadto zwrócono uwagę na konieczność odstawienia produktu leczniczego Juxtapid® w przypadku istotnej klinicznie toksyczności wątroby.

Z kolei w dokumencie FDA wydanym w 2013 roku [FDA 2013] zamieszczono ocenę ryzyka oraz strategię łagodzenia skutków stosowania produktu leczniczego Juxtapid®.

Lomitapid, zawarty w produkcie leczniczym Juxtapid® może powodować podwyższenie aktywności aminotransferaz. W badaniu klinicznym, u 10 (34%) z 29 chorych leczonych lomitapidem wystąpiło co najmniej jedno zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT  $\geq 3 \times$  GGN. Nie występowało jednoczesne klinicznie istotne klinicznie znaczącego zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej, międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) lub fosfatazy zasadowej.

Juxtapid® zwiększa również stężenie tłuszczu w wątrobie, z jednoczesnym lub bez jednoczesnego zwiększenia aktywności aminotransferaz. Mediana bezwzględnego zwiększenia ilości tłuszczu w wątrobie wynosiła 6% zarówno po 26, jak i 78 tygodniach leczenia. Stłuszczenie wątroby związane z leczeniem produktem leczniczym Juxtapid® może być czynnikiem ryzyka postępującej choroby wątroby, w tym stłuszczeniowego zapalenia wątroby i marskości wątroby.

Jeśli podwyższeniu aktywności aminotransferaz towarzyszą objawy kliniczne uszkodzenia wątroby, takie jak nudności, wymioty, bóle brzucha, gorączka, żółtaczka, senność, objawy grypopodobne, zwiększenie stężenia bilirubiny  $\geq 2 \times$  GGN lub czynna choroba wątroby, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Juxtapid® i ustalić prawdopodobną przyczynę. Dane kliniczne sugerują, że nagromadzenie tłuszczu w wątrobie jest odwracalne po przerwaniu

leczenia lomitapidem, brak natomiast informacji, czy nieodwracalne zmiany mogą wystąpić na poziomie tkankowym. Alkohol może zwiększać stężenie tłuszczu w wątrobie i wywoływać lub nasilać uszkodzenie wątroby. Chorzy przyjmujący produkt leczniczy Juxtapid® nie powinni spożywać więcej niż 1 napój alkoholowy na dobę.

Nie jest znany wpływ jednoczesnego podawania produktu leczniczego Juxtapid® z innymi lekami hepatotoksycznymi. Może być uzasadnione częstsze monitorowanie wyników badań laboratoryjnych dotyczących wątroby.

### 3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania lomitapidu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 1.02.2022 r.

**Tabela 42.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lomitapidem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	46
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	6
Zaburzenia układu immunologicznego	5
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	21
Zaburzenia psychiczne	15
Zaburzenia układu nerwowego	96
Zaburzenia w obrębie oka	3
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia serca	75
Zaburzenia naczyniowe	16
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	24

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia żołądka i jelit	194
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	36
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	15
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	42
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	11
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	8
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	145
Badania diagnostyczne	163
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	95
Uwarunkowania społeczne	14
Procedury medyczne i chirurgiczne	70
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	1
Ogółem	1 110

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia żołądka i jelit (194 przypadków), badania diagnostyczne (163) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (145 przypadków).

### 3.15.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lojuxta® (lomitapid). Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lomitapidem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	408

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	30
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	30
Zaburzenia układu immunologicznego	35
Zaburzenia endokrynologiczne	8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	237
Zaburzenia psychiczne	180
Zaburzenia układu nerwowego	420
Zaburzenia w obrębie oka	43
Zaburzenia ucha i błędnika	22
Zaburzenia serca	172
Zaburzenia naczyniowe	98
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	190
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>1810</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	101
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	160
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	443
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	122
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	19
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>875</b>
Badania diagnostyczne	<b>1488</b>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	771
Uwarunkowania społeczne	90
Procedury medyczne i chirurgiczne	966
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	21
Ogółem	5 445

Najczęściej występowały zaburzenia z kategorii: zaburzenia żołądka i jelit (1810 przypadków), badania diagnostyczne (1488 przypadków) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (875 przypadków).



---

## 4. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono badań eksperymentalnych z grupą kontrolną;
  - w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa lomitapidu z obecną praktyką kliniczną przedstawiono porównanie wyników uzyskanych podczas terapii lomitapidem z wartościami wyjściowymi, które jednocześnie prezentują wartości poszczególnych parametrów ocenianych podczas stosowania terapii standardowej;
  - nie było możliwe obliczenie parametrów statystycznych, na podstawie których możliwe było wnioskowanie o istotności statystycznej odnotowanych różnic względem wartości początkowych, w analizie wykorzystano wyłącznie dane przedstawione w badaniu;
  - dla części ciągłych punktów końcowych nie można określić, czy odnotowana zmiana względem wartości początkowych była znamienna statystycznie;
  - w analizie jako potencjalny komparator uwzględniono rozuwastatynę i atorwastatynę, wykluczono natomiast symwastatynę ponieważ jej stosowanie w dawkach wyższych niż 40 mg jest przeciwwskazane w przypadku stosowania lomitapidu – w badaniu *Cuchel 2013* część chorych stosowała symwastatynę, nie można jednak określić u jakiego odsetka dawka była wyższa niż 40 mg.
-

## 5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo lomitapidu w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza skuteczności została wykonana na podstawie wyników jednoramiennego badania *Cuchel 2013* wraz z jego przedłużeniem oraz uzupełniona o wyniki badań *D'Erasmus 2017*, *D'Erasmus 2021a*, *D'Erasmus 2021b*. Dodatkowo zaprezentowano wyniki badań *LOWER*. Analiza bezpieczeństwa oprócz danych z w/w badań została uzupełniona o dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lojuxta®*, dane z baz ADRReports oraz WHO UMC, a także dane opublikowane na stronach EMA i FDA.

### Ocena skuteczności

W ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie z obecną praktyką kliniczną na podstawie porównania wyników uzyskanych podczas terapii lomitapidem z wartościami wyjściowymi, które jednocześnie prezentują wartości poszczególnych parametrów ocenianych podczas stosowania terapii standardowej (farmakoterapia z lub bez aferezy). Mając na uwadze specyfikę choroby (częstość występowania 1 przypadek na 1 000 000), należy je uznać za najlepsze dostępne dane dla porównania względem standardowej terapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Cuchel 2013* była zmiana stężenia cholesterolu LDL w czasie 26 tygodni. W tym okresie redukcja stężenia cholesterolu LDL wyniosła 40,1% w populacji ITT oraz 50% w populacji, która ukończyła udział w badaniu. W obu przypadkach zmiana względem wartości początkowych była znamieną statystycznie. Wynik uzyskany przez chorych, którzy ukończyli 78-, 126- i 270-tygodniowy okres obserwacji nadal pozostawał istotny statystycznie (redukcja o odpowiednio 49%, 45,5% i 74%).

W odniesieniu do zmiany stężenia cholesterolu całkowitego również wykazano znamieną statystycznie redukcję (36,4% po 26 tyg. w populacji ITT, 46% w populacji, która ukończyła udział w badaniu). Wynik uzyskany przez chorych, którzy ukończyli 78-, 126- i 270-tygodniowy okres obserwacji nadal pozostawał istotny statystycznie (redukcja o odpowiednio 44,9%, 43,2% i 65,2%).

Podobnie w przypadku zmiany stężenia lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL), cholesterolu nie-HDL, apolipoproteiny(B), trójglicerydów oraz apolipoproteiny A-I różnica względem wartości początkowych była znamieną statystycznie dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji.

Stężenie cholesterolu HDL w czasie pierwszych 26 tygodni trwania badania znamienne się obniżyło, jednak w momencie zakończenia badania po 78 tygodniach powróciło do wartości

wyjściowych. Natomiast dla zmiany stężenia lipoproteiny(a) różnica względem wartości wyjściowych nie była istotna statystycznie ani w czasie 26 tygodni ani do 270 tyg. obserwacji.

Podsumowanie zmian poszczególnych parametrów lipidowych po 26, 78, 126 i 270 tygodniach terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44.**

**Podsumowanie skuteczności LOM – ocena parametrów lipidowych na podstawie % zmiany względem wartości początkowej po 26, 78, 126 i 270 tygodniach terapii**

Badanie (publikacja)	OBS	Zmiana względem BL		IS
		Zmiana % (SD)	N <sup>^</sup>	
<b>LDL-C</b>				
<i>Cuchel 2013</i> (EMA 2013)	26 tyg.	-40,1* (-51,9; -28,2)***	29	TAK p<0,001**
		-50 (-62; -39)***	23	TAK p<0,0001
<i>Cuchel 2013</i> (ab. konf. Blom 2016a)	78 tyg.	-49,0 (b/d)	19	TAK p<0,001
	126 tyg.	-45,5 (b/d)	17	
	270 tyg.	-74,0 (b/d)	9	
<b>TC</b>				
<i>Cuchel 2013</i> (EMA 2013)	26 tyg.	-36,4 (28,2)	29	TAK p<0,001
		-46 (-56; -35)***	23	TAK p<0,0001
<i>Cuchel 2013</i> (ab. konf. Blom 2016a)	78 tyg.	-44,9 (b/d)	19	TAK p<0,001
	126 tyg.	-43,2 (b/d)	17	
	270 tyg.	-65,2 (b/d)	9	
<b>VLDL-C</b>				
<i>Cuchel 2013</i> (EMA 2013)	26 tyg.	-28,6 (57,45)	29	TAK p=0,012
<i>Cuchel 2013</i> (ab. konf. Blom 2016a)	78 tyg.	-44,8 (b/d)	19	TAK p=0,003
	126 tyg.	-36,8 (b/d)	17	
	270 tyg.	-48,7 (b/d)	9	
<b>nie-HDL-C</b>				
<i>Cuchel 2013</i> (EMA 2013)	26 tyg.	-40 (29,66)	29	TAK p<0,001
<i>Cuchel 2013</i> (ab. konf. Blom 2016a)	78 tyg.	-49,7 (b/d)	19	TAK p<0,001
	126 tyg.	-47,1 (b/d)	17	
	270 tyg.	-71,5 (b/d)	9	
<b>HDL-C</b>				
<i>Cuchel 2013</i> (EMA 2013)	26 tyg.	-12 (-20; -4)***	23	TAK p=0,0001
	78 tyg.	-4,7(b/d)	19	

Badanie (publikacja)	OBS	Zmiana względem BL		IS
		Zmiana % (SD)	N <sup>^</sup>	
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>ab. konf. Blom 2016a</i> )	126 tyg.	-8,3 (b/d)	17	NIE p=0,076
	270 tyg.	-10,3 (b/d)	9	
<b>TG</b>				
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>EMA 2013</i> )	26 tyg.	-29,0 (55,72)	29	TAK p=0,009
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>ab. konf. Blom 2016a</i> )	78 tyg.	-45,0 (b/d)	19	TAK p=0,004
	126 tyg.	-37,5(b/d)	17	
	270 tyg.	-48,5% (b/d)	9	
<b>Apolipoproteina B</b>				
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>EMA 2013</i> )	26 tyg.	-39,4 (30,01)	29	TAK p<0,001
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>ab. konf. Blom 2016a</i> )	78 tyg.	-53,2 (b/d)	19	TAK p<0,001
	126 tyg.	-53,6 (b/d)	17	
	270 tyg.	-76,7 (b/d)	9	
<b>Lipoproteina (a)</b>				
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>EMA 2013</i> )	26 tyg.	-11,0 (34,04)	29	NIE p=0,094
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>ab. konf. Blom 2016a</i> )	78 tyg.	-4,6 (b/d)	19	NIE p=0,652
	126 tyg.	5,5 (b/d)	17	
	270 tyg.	-6,6 (b/d)	9	
<b>Apolipoproteina A-I</b>				
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>EMA 2013</i> )	26 tyg.	-14 (-17; -4) <sup>***</sup>	23	TAK p=0,0003
<i>Cuchel 2013</i> ( <i>ab. konf. Blom 2016a</i> )	78 tyg.	-3,5 (b/d)	19	TAK p=0,003
	126 tyg.	-14,0 (b/d)	17	
	270 tyg.	-17,8 (b/d)	9	

\*dane na wykresie wskazują na różnicę na poziomie -39,6% nie można wyjaśnić przyczyny tej rozbieżności

\*\*różnica była również istotna klinicznie

\*\*\*zmiana % (95% CI)

<sup>^</sup>liczba chorych z oceną po leczeniu LOM, populacja ITT: N=29, populacja, która ukończyła udział w badaniu: N=23 w 26 tyg., N=19 w 78 tyg., N=17 w 126 tyg., N=9 w 270 tyg.

Po 26 tygodniach u 82,6% chorych stężenie LDL-C zmniejszyło się o 25% a u 52,2% redukcja wyniosła ponad 50% (wskazywana w wytycznych jako docelowy wynik leczenia). W czasie pomiędzy 26 a 78 tygodniem trwania badania 13% chorych po osiągnięciu stężenia LDL-C poniżej 4 mmol/l całkowicie zakończyło stosowanie aferezy, a 13% chorych zwiększyło odstęp pomiędzy kolejnymi zabiegami aferezy (u jednego chorego zwiększono odstęp pomiędzy zabiegami z 1 tygodnia do 2 tygodni, a u dwóch z 2 do 3 tygodni).

Dla wszystkich ocenianych parametrów lipidowych przeprowadzono również analizę w podgrupach chorych stosujących aferezę LDL i jej niestosujących. Wykazała ona, że nie ma różnic w skuteczności pomiędzy podgrupą chorych, która łącznie z lomitapidem i standardową farmakoterapią stosowała aferezę LDL i jej nie stosowała. Może to wskazywać, że stosowanie lomitapidu może ograniczyć stosowanie aferezy LDL, ponieważ rezultaty uzyskiwane, gdy nie jest ona stosowana są zbliżone do tych uzyskiwanych podczas jej stosowania.

### Uzupełniająca ocena skuteczności

W badaniu *D'Erasmus 2017* podczas leczenia LOM zmiana stężenia LDL-C, TC, TG i nie-HDL-C względem wartości początkowych była istotna statystycznie. Jedynie w przypadku stężenia HDL-C nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy względem wartości początkowych. Na ostatniej wizycie 60% chorych osiągnęło LDL-C <100 mg/dl i 46,6% LDL-C <70 mg/dl. Zaobserwowano ponadto zmiany w liczbie chorych poddawanych leczeniu za pomocą LDL-aferezy przed i po dodaniu lomitapidu. Na początku LDL-aferezę stosowano u 67% chorych. Po włączeniu leczenia lomitapidem tylko 13% chorych nadal stosowało LDL-aferezę.

W badaniu *D'Erasmus 2021a* wskazano, że dodanie lomitapidu do standardowej terapii obniżającej stężenie lipidów spowodowało istotną statystycznie redukcję LDL-C podczas ostatniej wizyty (redukcja o 58%). Również redukcja cholesterolu całkowitego względem wartości początkowej była istotna statystycznie. Odsetek chorych, którzy osiągnęli roczne procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C w czasie leczenia większe niż 50% w stosunku do wartości wyjściowej, wyniósł 77,3%.

Wyniki badania *D'Erasmus 2021b* wskazują, że po dodaniu lomitapidu do stosowanej terapii po 3 miesiącach nastąpił 40% spadek LDL-C do wartości 151 mg/dl (mediana). Po 24 miesiącach obserwowano dalszy spadek LDL-C – redukcja LDL-C wyniosła około 56% (mediana). Zastosowanie lomitapidu jako terapii dodanej do aktualnie stosowanego leczenia spowodowało zmniejszenie stężenia LDL-C o co najmniej 50% oraz osiągnięcie stężenia LDL-C <100 mg/dl odpowiednio u 65,3% i 48% chorych przypadku nadiru oraz odpowiednio u 53,7% i 32% chorych w przypadku ostatniej wizyty. Korzyść ze stosowania lomitapidu została również odnotowana w przypadku stężenia całkowitego cholesterolu i triglicerydów w osoczu, gdzie wartości spadły odpowiednio o 35,1% i 15,8% po 3 miesiącach oraz odpowiednio o około 53,7% i 38% po 24 miesiącach leczenia.

W ramach rejestru *LOWER* w populacji FAS, obejmującej wszystkich chorych niezależnie od tego, czy kontynuowali leczenie, czy nie, średni LDL-C zmniejszył się z 33,9% (SD ± 27,6) w

6. miesiącu do 25,3% (SD ± 38,7) w 48. miesiącu. W dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia lomitapidem 58,4% chorych doświadczyło zmniejszenia stężenia LDL-C o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowych, 65,4% chorych osiągnęło LDL-C <100 mg/dl, a 41,1% chorych osiągnęło LDL-C, 70 mg/dl. Sześćdziesięciu dwóch (33,5%) i 29 (15,7%) chorych osiągnęło LDL-C odpowiednio 100 mg/dl i 70 mg/dl w co najmniej 3 pomiarach. Średnie procentowe zmniejszenie poziomów innych lipidów ogólnie odpowiadało zmianom stężenia LDL-C w czasie leczenia. Średnie stężenie HDL-C zmniejszyło się we wczesnych tygodniach leczenia, po czym powróciło do wartości zbliżonych do wartości wyjściowych po 6 miesiącach leczenia lomitapidem.

### Ocena bezpieczeństwa

Wyniki odnośnie bezpieczeństwa analizowano dla populacji ITT w czasie 78 tygodni oraz dodatkowo dla chorych, którzy kontynuowali udział w badaniu dla okresu od 78 do 126 tygodni.

W czasie 78 tygodni trwania badania nie odnotowano wystąpienia żadnego **zgonu**. W okresie między 78. a 126. tygodniem odnotowano 1 zgon z powodu zdarzenia niepożądanego.

**Ciężkie zdarzenia niepożądane** wystąpiły u 10,3% chorych w 78-tygodniowym okresie obserwacji. Wszystkie wystąpiły w czasie pierwszych 26 tygodni trwania badania i zostały określone jako nie związane lub o małym prawdopodobieństwie związku z interwencją. W okresie między 78. a 126. tygodniem obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 36,8% chorych.

W czasie 78 tygodni trwania badania **zdarzenia niepożądane** zgłoszono u 93,1% chorych, natomiast w okresie od 78. do 126. tygodnia u 73,7% chorych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które wystąpiły u 93,1% chorych (78-tygodniowy okres obserwacji).

Zakażenia i zarażenia wystąpiły ogółem u 58,6% chorych, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych u 51,7%, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania u 41,1%, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej 34,5%.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa lomitapidu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 45.**  
**Profil bezpieczeństwa ogółem**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	LOM	
			n (%)	N
<b>Zgony</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tyg.	Zgon z powodu zdarzenia niepożądanego	1 (5,3)	19
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg.	Ogółem	3 (10,3)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tyg.		7 (36,8)	19
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg.	Ogółem	27 (93,1)	29
<i>Cuchel 2013 (CADTH 2015a)</i>	78-126 tyg.		Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia ogółem	14 (73,7)
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania się chorego z badania	7 (36,8)	
			1 (5,3)	
<b>Zakażenia i zarażenia</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg.	Ogółem	17 (58,6)	29
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg.	Ogółem	7 (24,1)	29
<b>Zaburzenia serca</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg.	Ogółem	7 (24,1)	29
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg.	Ogółem	7 (24,1)	29
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg.	Ogółem	27 (93,1)	29
<i>Cuchel 2013 (ab. konf. Cuchel 2013b)</i>	78-126 tyg.		12 (63,2)	19
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg.	Ogółem	10 (34,5)	29
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg.	Ogółem	12 (41,4)	29
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>				
<i>Cuchel 2013 (Cuchel 2013)</i>	78 tyg.	Ogółem	15 (51,7)	29

Spośród zaburzeń żołądka i jelit najczęściej zgłaszane były biegunka (79,3%), nudności (65,5%), niestrawność (37,9%), wymioty (34,5%) i ból brzucha (27,6%). Zgodnie z wynikami *ab. konf. Blom 2016a* zgłoszonych zdarzeń niepożądanych było mniej w długoterminowym

przedłużeniu w porównaniu z głównym badaniem fazy 3 (biegunka: 42,1%; nudności: 31,6%; wymioty: 26,3%). Żaden z chorych nie przerwał leczenia z powodu tych zdarzeń.

Profil bezpieczeństwa lomitapidu określony na podstawie danych długookresowych był zbliżony do tego ocenianego w czasie pierwszych 78 tygodni.

Szczególną uwagę w badaniu poświęcono zaburzeniom związanym z funkcjonowaniem wątroby i dróg żółciowych. W czasie 78 tygodni podwyższone stężenie AIAT i/lub AspAT trzykrotnie przekraczające górną granicę normy odnotowano u 10 chorych (34,5%). Przy czym u żadnego chorego nie podwyższyło się stężenie bilirubiny ani fosfatazy alkalicznej, nikt nie spełniał również kryteriów reguły Hy's. Dodatkowo u chorych odnotowano wzrost zawartości tłuszczu w wątrobie (o 7,3% po 78 tyg.). W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lojuxta®* wskazano, że brak jest danych na temat zależności pomiędzy stłuszczeniem wątroby, związanym z leczeniem lomitapidem, a zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Chociaż nie ma doniesień o zaburzeniach czynności wątroby ani niewydolności wątroby, istnieją obawy, że lomitapid może powodować stłuszczeniowe zapalenie wątroby, które po kilku latach może doprowadzić do marskości.

W czasie 78 tygodni nie odnotowano istotnych klinicznie zmian stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, a masa ciała chorych uległa redukcji o średnio 3%.

### **Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa**

W badaniu *D'Erasmus 2017* najczęstszym zdarzeniem niepożądanym ze strony przewodu pokarmowego była biegunka, która przynajmniej raz wystąpiła u 53,3% badanych. Nudności lub wymioty zgłoszono u 3 chorych. Wszystkie zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego zostały sklasyfikowane przez klinicystów jako łagodne. Ból brzucha zgłoszono u 2 chorych. W czasie okresu obserwacji żaden chory nie musiał odstawić lomitapidu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą lub przewodem pokarmowym. Ogólnie zaobserwowano umiarkowany, nieistotny wzrost średnich stężeń AIAT i AspAT.

W badaniu *D'Erasmus 2021a* w ramach dodatkowej analizy oceniano częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE). W analizie uwzględniono chorych leczonych lomitapidem od co najmniej 1 roku. W badaniu wskazano, że bezwzględna liczba incydentów MACE wśród chorych leczonych LOM wyniosła 13,3%.

W badaniu *D'Erasmus 2021b* najczęściej zgłaszano zdarzenia niepożądane w obrębie przewodu pokarmowego (u około 40% chorych). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi przewodu pokarmowego w okresie pierwszych 3 miesięcy terapii były biegunka i nudności.



Większość miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i została opanowana za pomocą leczenia objawowego lub czasowego odstawienia lub zmniejszenia dawki lomitapidu. U 10% do 13% chorych stwierdzono podwyższenie wyników testów czynnościowych wątroby, które w większości wzrosły od 3 do 5 × GGN.

W czasie 5 lat leczenia lomitapidem w rejestrze *LOWER* łącznie 22,2% chorych doświadczyło co najmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego, a 75,7% doświadczyło co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była biegunka. Zdarzenia niepożądane określone jako związane z leczeniem zgłoszono u 54,6% chorych. Ogółem zgłoszono 8 zgonów.

Analiza profilu bezpieczeństwa w ramach uzupełniającej oceny bezpieczeństwa wskazuje, że jest on spójny z profilem bezpieczeństwa opisanym w głównym badaniu *Cuchel 2013*.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Zgodnie z *ChPL Lojuxta®* działania niepożądane zgłaszane bardzo często ( $\geq 1/10$ ) obejmowały:

- **zaburzenia metabolizmu i odżywiania** (zmniejszanie apetytu);
- **zaburzenia żołądka i jelit** (biegunka, nudności, wymioty, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, dyspepsja, ból brzucha i nadbrzusza, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcie, zaparcie);
- **zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych** (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, zmniejszenie masy ciała).

Natomiast działania niepożądane zgłaszane często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) obejmowały:

- **zakażenia i zarażenia pasożytnicze** (zapalenie żołądka i jelit);
- **zaburzenia układu nerwowego** (zawroty głowy, ból głowy, migrenowy ból głowy);
- **zaburzenia żołądka i jelit** (zapalenie żołądka, częste i bolesne parcie na stolec, łykawica, odbijanie się, częste wypróżnienia, rozstrzeń żołądka, zaburzenia żołądka, choroba refluksowa przełyku, krwawienie z żyłaków odbytu, zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku);

- **zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** (stłuszczenie wątroby, hepatotoksyczność, powiększenie wątroby);
- **zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** (wybroczyny, wykwity skórne, rumień, kępki żółte);
- **zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** (zmęczenie);
- **zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych** (zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia karotenu, nieprawidłowe wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmniejszenie stężenia witaminy E i K).

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports oraz WHO UMC są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia lomitapidem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

W dokumencie EMA wydanym w 2021 roku zwrócono uwagę na konieczność monitorowania chorego pod kątem dowodów na stłuszczeniowe zapalenie wątroby/zwłóknienie lub postępującą chorobę wątroby. EMA zaleciła regularne wykonywanie badań przesiewowych w kierunku stłuszczeniowego zapalenia wątroby/zwłóknienia na początku i corocznie z wykorzystaniem badań obrazowych i oceny biomarkerów, w porozumieniu z hepatologiem [EMA 2021].

W dokumencie FDA 2019 wskazano, że istotne działania niepożądane obejmują:

- ryzyko hepatotoksyczności;
- zmniejszone wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i kwasów tłuszczowych w surowicy;
- działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego.

Biorąc pod uwagę istotne kwestie dotyczące bezpieczeństwa stosowania lomitapidu, uznano, że lek należy stosować wyłącznie u chorych z HoFH, u których prawdopodobieństwo odniesienia korzyści z leczenia jest największe. **Stosunek korzyści do ryzyka lomitapidu w ograniczonym wskazaniu jest pozytywny, pod warunkiem przestrzegania**

---

**odpowiedniego monitorowania i postępowania w przypadku hepatotoksyczności i działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.**

**Wnioski**

Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, że lomitapid skutecznie obniża stężenie frakcji lipidowych, związanych z podwyższonym ryzykiem występowania schorzeń sercowo-naczyniowych. Uzyskiwane wyniki były znamienne statystycznie lepsze niż wartości początkowe, które można utożsamiać z wynikami uzyskiwanymi podczas stosowania standardowej terapii. Dodatkowo wykazano, że dodanie lomitapidu do standardowej farmakoterapii może ograniczać stosowanie aferezy LDL. Pomimo, że oceniane punkty końcowe były surogatami, w literaturze wykazano istnienie silnego dodatniego związku między ich stężeniem (w szczególności cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego) a chorobami sercowo-naczyniowymi będącymi główną przyczyną zgonów u chorych na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była stosunkowo wysoka, jednak ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły jedynie u 10% chorych. Lek może powodować zwiększenie stężenia ALT i AST oraz stłuszczenie wątroby, w związku z powyższym konieczne jest monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem i w trakcie jego trwania.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż lomitapid jest lekiem o udowodnionej skuteczności, a jego profil bezpieczeństwa można uznać za akceptowalny, w związku z czym, zasadne jest jego stosowanie w praktyce klinicznej. Ze względu na konieczność stałego monitorowania terapii najbardziej zasadnym wydaje się być finansowanie lomitapidu w ramach programu lekowego.

---

## 6. Dyskusja

Analiza przeprowadzona w ramach niniejszego raportu wskazuje na wyższą skuteczność lomitapidu niż terapii standardowej z lub bez aferezy LDL w zakresie kluczowych punktów końcowych. Na podstawie przedstawionych danych można uznać, że profil bezpieczeństwa lomitapidu jest akceptowalny.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego oceniono na podstawie jakości włączonych do niej badań i uznano za średnią. Wyniki niniejszej analizy zostały oparte na eksperymentalnym jednoramiennym badaniu *Cuchel 2013* wraz z jego przedłużeniem. Badanie to oceniono na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów w skali NICE. Dodatkowo w celu uzupełnienia analizy uwzględniono 4 badania: obserwacyjne jednoramienne badania *D’Erasmus 2017*, *D’Erasmus 2021b* i *LOWER* (7 na 8 punktów w skali NICE) oraz obserwacyjne, kohortowe badanie *D’Erasmus 2021a* (8 gwiazdek w skali NOS). Z kolei wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono jako wysoką. Podstawę takiej decyzji stanowi fakt, że pomimo, iż liczebność populacji włączonej do głównego badania jednoramiennego *Cuchel 2013* była stosunkowo niewielka, ze względu na specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego (częstość występowania choroby 1 przypadek na 1 000 000), można uznać, że jego wyniki są reprezentatywne dla populacji docelowej, a wyniki mogą mieć odniesienie w praktyce klinicznej. Ponadto w raporcie uwzględniono również badania obserwacyjne, a ponieważ stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniu klinicznym pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, pozwala to wnioskować o wysokiej wiarygodności. Dodatkowo ocenę bezpieczeństwa uzupełniono o dane opublikowane na stronach EMA, FDA, ADRReports i WHO UMC. Przedstawiono również dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lojuxta®*, które dotyczyły zarówno bezpieczeństwa lomitapidu w populacji docelowej jak również w szerszej populacji obejmującej chorych z podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL.

Pomimo ograniczeń włączonego do analizy nierandomizowanego, niezaślepionego, jednoramiennego głównego badania *Cuchel 2013*, jego wyniki potwierdzają, że zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL jest znaczne i wskazują, że lomitapid może być przydatny jako terapia dodana u chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Pomimo, iż punkty końcowe analizowane w badaniu są surogatami należy mieć na uwadze, że w literaturze wskazuje się na istnienie silnej zależności między stężeniem przede wszystkim cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego oraz chorobami sercowo-naczyniowymi będącymi główną przyczyną zgonów u chorych na homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

---

Stopień obniżenia poziomu cholesterolu w surowicy osiągnięty przez połączenie różnych opcji terapeutycznych jest głównym wyznacznikiem przeżycia w HoFH [Thompson 2018, Cuchel 2013].

W toku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono dwa przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy (*CADTH 2015a* i *Perry 2013*). W obu przypadkach wyniki oparto w głównej mierze na wynikach badania *Cuchel 2013*, stanowiącego również podstawę niniejszej analizy, w związku z czym wnioski autorów są spójne. Analiza została ponadto uzupełniona o wnioski przedstawione w przeglądzie systematycznym *Wei 2022* i *Liu 2017* w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.35.2022 KP.3 z dnia 22 września 2022 r. Wnioski autorów przeglądów są zbieżne z przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą dziedziczną spowodowaną głównie mutacjami w obu allelach receptora LDL. Zaburzenie jest trudne do wyleczenia. To rzadka, zagrażająca życiu choroba charakteryzująca się znacznym podwyższeniem stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości. Obecnie dostępne terapie modyfikujące poziom lipidów, nawet w połączeniu z aferezą LDL, rzadko osiągają optymalne stężenie cholesterolu LDL u chorych z HoFH, a chorzy ci pozostają w grupie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego ze znacznie skróconą oczekiwaną długością życia z powodu przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza choroby wieńcowej. Nawet w przypadku leczenia statynami średni wiek w momencie wystąpienia zgonu jest wciąż bardzo niski. Jeśli choroba nie jest leczona, większość chorych nie przeżywa powyżej 30 roku życia w związku z wystąpieniem nagłego zgonu z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego lub ostrej niewydolności wieńcowej. Co więcej niewielu chorych przeżywa powyżej 40 roku życia. Należy podkreślić, że chorzy z HoFH wykazują bardzo wysoki poziom cholesterolu LDL (LDL-C) od urodzenia. Prowadzi to do wczesnego wystąpienia miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD), a także do choroby zastawki aortalnej lub nadaortalnej, co z kolei powoduje szereg zagrażających życiu chorób serca. Jeśli HoFH pozostaje niewykryty lub nieleczony, średni wiek, w którym u chorych rozwija się ASCVD, wynosi 12,5 roku, a średnie przeżycie wynosi 18 lat [Ben-Omran 2019, Raal 2013].

Stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej terapie lekowe nie prowadzą do odpowiedniego obniżenia poziomu cholesterolu LDL u chorych z HoFH. Należy podkreślić, że w Polsce dostępny jest Program lekowy B.101: *Leczenie inhibitorami PCSK-9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)*. Do programu kwalifikuje się chorych

---

z pewną diagnozą rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii. Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej stanowi kryterium uniemożliwiające włączenie do programu. W związku z tym **w Polsce istnieje wysoka niezaspokojona potrzeba medyczna w populacji HoFH**, bowiem tylko jedna grupa chorych z rodzinną hipercholesterolemią ma dostęp do leczenia refundowanego w ramach Programu Lekowego.

U chorych na HoFH dieta niskotłuszczowa jest nieskuteczna z powodu znacznie podwyższonego poziomu cholesterolu LDL. Standard leczenia HoFH obejmuje leki hipolipemizujące i aferzę lipoproteinową. Statyny choć stanowią leczenie z wyboru, nie zawsze są odpowiednie u chorych z HoFH, ze względu na zależność skuteczności od regulacji czynnościowego receptora LDL [EMA 2013]. Terapia skojarzona z zastosowaniem statyn z innymi lekami obniżającymi stężenie lipidów może być skuteczna, ale jej zastosowanie może być ograniczone z uwagi na tolerancję i dostępność [Cuchel 2014]. Możliwości leczenia farmakologicznego są zatem ograniczone i zazwyczaj niewystarczające [Gajewski 2012, PFPCUK, Wożakowska-Kapłon 2012]. Warto także zauważyć, że chociaż stosowanie LDL-aferezy u chorych z HoFH wydłużyło ich przewidywaną długość życia do ponad 50 lat, a mediana przeżycia wynosi obecnie 45,5 roku (maksymalnie 65 lat), to jest to jednak zabieg inwazyjny, wykonywany tylko w wybranych szpitalach w trybie ambulatoryjnym lub stacjonarnym. Podczas tej procedury (trwającej około 2-3 godzin) musi być obecny doświadczony lekarz i/lub technik (pielęgniarka). Należy podkreślić, że w przypadku LDL-aferezy w czasie 1-2 dni po zabiegu stężenie TG ponownie osiąga 83% wartości stężenia odnotowanego przed zabiegiem, a w przypadku TC i LDL-C trwa to 8-14 dni. Czas potrzebny do osiągnięcia połowy początkowego stężenia LDL-C wynosi 2-4 dni. Oznacza to, że u większości chorych z HoFH między sesjami LDL-aferezy poziom LDL-C jest bardzo wysoki, co z kolei może prowadzić do wystąpienia powikłań ASCVD (np. choroba wieńcowa, zwężenie zastawki aortalnej), nawet podczas leczenia LDL-aferezy. W badaniu przeprowadzonym przez Kolovou i wsp. u 12 chorych z HoFH poddawanych LDL-aferezie, którzy nie osiągnęli celów leczenia LDL-C zalecanych w wytycznych, dodanie lomitapidu obniżyło poziom LDL-C o 56,8% w porównaniu z terapią samymi lekami obniżającymi stężenie lipidów ( $p=0,005$ ) i o 54% ( $p=0,031$ ) w porównaniu z lekami obniżającymi stężenie lipidów + LDL-aferezą. U chorych leczonych lomitapidem przynajmniej raz w okresie obserwacji jeden chory (8,3%) osiągnął LDL-C <70 mg/dl, trzech chorych (25%) LDL-C <100 mg/dl i pięciu chorych (42%) osiągnęło LDL-C <130 mg/dl [Kolovou 2020].

Lomitapid jest selektywnym inhibitorem mikrosomalnego białka transferowego (MTP). Hamowanie MTP zmniejsza wydzielanie lipoprotein i krążące stężenia lipidów przenoszonych

przez lipoproteiny, w tym cholesterolu i triglicerydów. **Lomitapid może wykazywać znaczące korzyści w zakresie przeżycia poprzez obniżenie stężenia LDL-C (korzyści zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej), jako uzupełnienie standardowego leczenia u chorych z HoFH.** Potencjalny wpływ redukcji LDL-C przez LOM (zgodnie z wynikami badania fazy 3 *D’Erasmus 2017*) na wyniki sercowo-naczyniowe i zgon został oceniony na podstawie modeli opracowanych przez Leipold i wsp. w 2017 roku. Wykazano, że wcześniejsze rozpoczęcie leczenia może dodatkowo wydłużyć przeżycie. Podobnie rozpoczęcie leczenia w wieku 37 lat nadal może skutkować znacznym wydłużeniem długości życia [Ager 2018, Raal 2013]. Dostępne dowody naukowe wskazują, że po dodaniu lomitapidu do standardowej terapii w wieku 37,7 lat, mediana oczekiwanej długości życia wzrosła z 42,3 do 53,9 lat. Z uwagi na fakt, iż większość chorych w tym wieku doświadczyła MACE, dodanie terapii LOM ma bardzo niewielki wpływ na czas do wystąpienia pierwszego MACE. Przy założeniu obniżenia stężenia lipidów przez lomitapid o 76,5% (nadir) średnia długość życia wzrasta z 42,3 do 54,9 lat (wzrost o 12,5 roku). Z kolei rozpoczęcie leczenia LOM w wieku 18 lat, z uwagi na dłużej utrzymującą się redukcję stężenia LDL-C w ciągu życia chorych wiąże się z większym prawdopodobieństwem bardziej pozytywnego wpływu na przeżycie i czas do wystąpienia pierwszego MACE. W tej grupie chorych mediana oczekiwanej długości życia wzrosła z 42,3 do 61.5 lat, z jednoczesnym przewidywanym wydłużeniem lat wolnych od wystąpienia pierwszego MACE równym 11,5 roku<sup>14</sup>. Również w przeglądzie systematycznym *Wei 2022* zwrócono uwagę, że zgodnie z danymi modelowymi dla dorosłych chorych, wcześniejsza interwencja z użyciem LOM może potencjalnie wydłużyć oczekiwaną długość życia i opóźnić wystąpienie pierwszych poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych [Wei 2022].

W raporcie EMA z 2013 roku, stanowiącym podstawę do wydania decyzji odnośnie dopuszczenia do obrotu w Unii Europejskiej produktu Lojuxta® zwrócono uwagę, że ograniczone dane odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej terapii są związane przede wszystkim z faktem, iż homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą rzadką. Dodatkowo uznano, że wybór jako głównego punktu końcowego zmiany stężenia LDL należy uznać za słuszny, ponieważ jest on zgodny z wytycznymi EMA/CPMP/3020/2003 w zakresie leków obniżających stężenie lipidów, których celem jest redukcja ryzyka

---

<sup>14</sup> Modele dla parametru OS w przypadku chorych z HoFH, którzy rozpoczęli leczenie LOM w wieku 37,7 roku (wykres a) lub w wieku 18 lat (wykres b) a także model dla czasu do pierwszego MACE u chorych w wieku 18 lat (wykres c) przedstawiono w załączniku 7.2

sercowo-naczyniowego. Ponadto zwrócono uwagę, że pomimo, iż zdarzenia niepożądane w czasie stosowania lomitapidu występowały często, w grupie chorych na HoFH istnieją niespełnione potrzeby medyczne związane z brakiem odpowiedniej terapii, a wpływ obserwowanych zdarzeń niepożądanych (szczególnie żołądkowo-jelitowych) na pogorszenie wyników skuteczności w zakresie zmiany stężenia cholesterolu LDL wydaje się być niewielki. Wskazano również, że bezpieczeństwo w odniesieniu do wpływu na funkcjonowanie wątroby również nie jest do końca określone, ponieważ brak jest długookresowych danych. W związku z powyższym zalecana jest ścisła współpraca pomiędzy lekarzem prowadzącym chorego, który powinien monitorować stężenie enzymów wątrobowych a specjalistą w dziedzinie hepatologii. Zwrócono uwagę, że te i inne problemy związane z bezpieczeństwem lomitapidu będą monitorowane i corocznie ewaluowane przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi.

Wyniki badania *Cuchel 2013* sugerują, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania lomitapidu u chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu w młodym wieku, może być korzystny [Cuchel 2013]. Korzystny wpływ lomitapidu na poziom cholesterolu LDL jest klinicznie istotny. Wyniki są poparte znaczącymi korzystnymi zmianami dla drugorzędowych punktów końcowych TC, TG, non-HDL-C i apoB. Ponadto wyniki programu *LOWER* potwierdzają korzystny profil korzyści do ryzyka lomitapidu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Bezpieczeństwo i skuteczność lomitapidu jako leku wspomagającego inne interwencje hipolipemizujące w populacji chorych z HoFH będą nadal monitorowane w programie *LOWER* (chorzy będą obserwowani przez co najmniej 10 lat). Co więcej wyniki badań wskazują, że wspomagająca afereza u chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną nie wpływa na obniżające stężenie lipidów działanie lomitapidu [Underberg 2020].

**Podsumowując, obecnie dostępne terapie obniżające stężenie lipidów wiążą się z ograniczeniami lub są nieskuteczne w leczeniu chorych z HoFH. W Polsce w leczeniu analizowanej populacji docelowej występuje wysoce niezaspokojona potrzeba medyczna. Nowe terapie z innym mechanizmem działania mogą poprawić efekty leczenia w rozpatrywanym wskazaniu. Lomitapid jest jednym z najbardziej obiecujących nowych leków w leczeniu HoFH.**



## 7. Załączniki

### 7.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zależnie od dawki

Tabela 46.

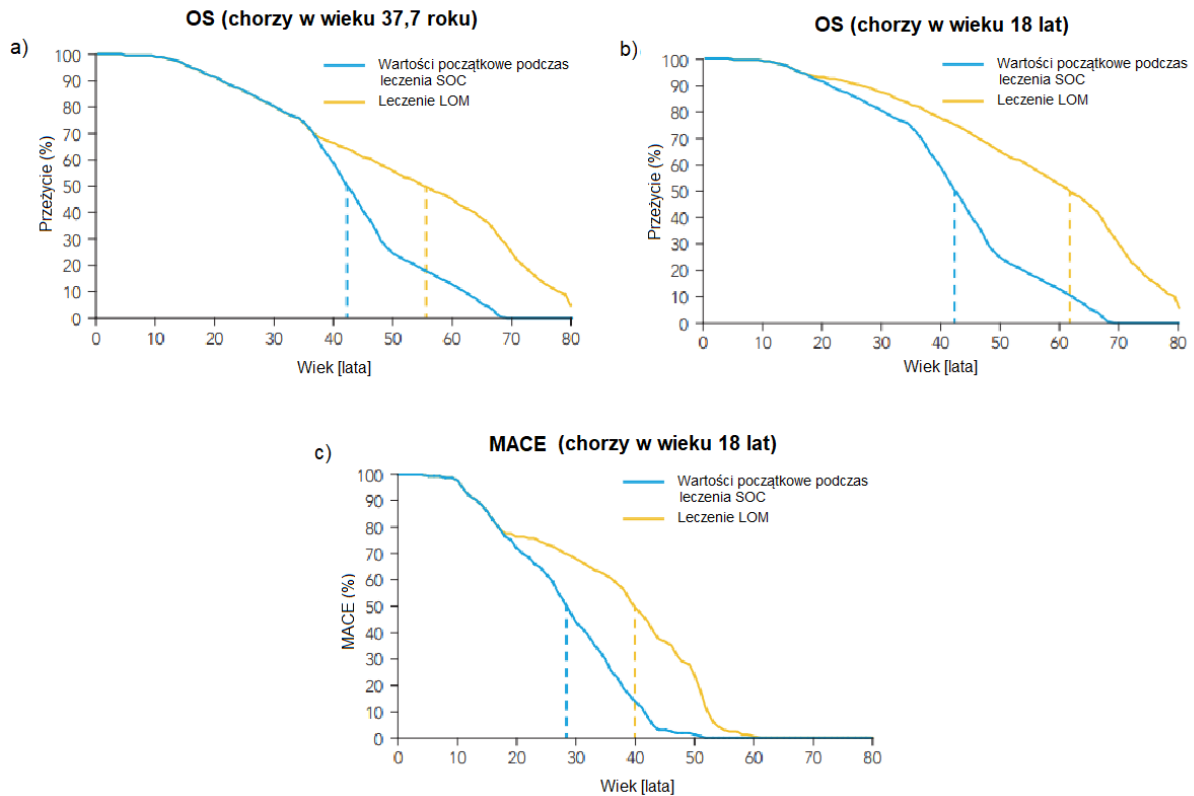
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych) w czasie stosowania dawki LOM 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg i 80 mg

Badanie	Punkt końcowy	0-78 tydz.					
		Dawka LOM w momencie wystąpienia zdarzenia niepożądanego					
		5 mg (N=29)	10 mg (N=27)	20 mg (N=26)	40 mg (N=21)	60 mg (N=13)	80 mg (N=1)
Cuchel 2013 (Cuchel 2013)	Zdarzenia niepożądane ogółem	18 (62,1)	20 (74,1)	19 (73,1)	18 (85,7)	12 (92,3)	1 (100,0)
	Zakażenia i zarażenia						
	Zakażenia i zarażenia (ogółem)	3 (10,3)	1 (3,7)	7 (26,9)	5 (23,8)	7 (53,8)	0 (0,0)
	Grypa	1 (3,4)	0 (0,0)	3 (11,5)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie nosogardzieli	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,5)	1 (4,8)	3 (23,1)	0 (0,0)
	Zapalenie żołądka i jelit	1 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Zaburzenia układu nerwowego						
	Zaburzenia układu nerwowego (ogółem)	2 (6,9)	1 (3,7)	2 (7,7)	2 (9,5)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Zawroty głowy	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (4,8)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Ból głowy	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,7)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zaburzenia serca						
	Zaburzenia serca (ogółem)	1 (3,4)	0 (0,0)	3 (11,5)	1 (4,8)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Dusznicza bolesna	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie	Punkt końcowy	0-78 tydz.					
		Dawka LOM w momencie wystąpienia zdarzenia niepożądanego					
		5 mg (N=29)	10 mg (N=27)	20 mg (N=26)	40 mg (N=21)	60 mg (N=13)	80 mg (N=1)
	Palpitacje	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,7)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ogółem)	3 (10,3)	1 (3,7)	4 (15,4)	1 (4,8)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Ból gardłowo-krtańowy	1 (3,4)	0 (0,0)	2 (7,7)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	1 (3,4)	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zaburzenia żołądka i jelit						
	Zaburzenia żołądka i jelit (ogółem)	9 (31,0)	18 (66,7)	12 (46,2)	14 (66,7)	10 (76,9)	1 (100,0)
	Biegunka	5 (17,2)	14 (51,9)	5 (19,2)	11 (52,4)	5 (38,5)	0 (0,0)
	Nudności	4 (13,8)	6 (22,2)	6 (23,1)	8 (38,1)	5 (38,5)	0 (0,0)
	Niestrawność	2 (6,9)	1 (3,7)	2 (7,7)	5 (23,8)	2 (15,4)	0 (0,0)
	Wymioty	0 (0,0)	3 (11,1)	3 (11,5)	4 (19,0)	2 (15,4)	1 (100,0)
	Ból brzucha	1 (3,4)	4 (14,8)	2 (7,7)	2 (9,5)	1 (7,7)	1 (100,0)
	Dyskomfort w obrębie brzucha	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (14,3)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Wzdęcia brzucha	1 (3,4)	2 (7,4)	1 (3,8)	2 (9,5)	2 (15,4)	1 (100,0)
	Zaparcia	0 (0,0)	3 (11,1)	1 (3,8)	0 (0,0)	4 (30,8)	1 (100,0)
	Gazy jelitowe	1 (3,4)	4 (14,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)	1 (100,0)
	Ból w nadbrzuszu	0 (0,0)	2 (7,4)	2 (7,7)	1 (4,8)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Parcie na stolec	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	1 (100,0)
	Choroba refluksowa przełyku	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	2 (15,4)	1 (100,0)
	Bolesne parcie na stolec	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (4,8)	1 (7,7)	1 (100,0)

Badanie	Punkt końcowy	0-78 tydz.					
		Dawka LOM w momencie wystąpienia zdarzenia niepożądanego					
		5 mg (N=29)	10 mg (N=27)	20 mg (N=26)	40 mg (N=21)	60 mg (N=13)	80 mg (N=1)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ogółem)	2 (6,9)	3 (11,1)	3 (11,5)	1 (4,8)	4 (30,8)	0 (0,0)
	Ból pleców	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,5)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ogółem)	0 (0,0)	3 (11,1)	5 (19,2)	3 (14,3)	3 (23,1)	0 (0,0)
	Ból w klatce piersiowej	0 (0,0)	2 (7,4)	3 (11,5)	1 (4,8)	1 (7,7)	0 (0,0)
	Zmęczenie	0 (0,0)	1 (3,7)	2 (7,7)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)
	Gorączka	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (ogółem)	4 (13,8)	4 (14,8)	5 (19,2)	4 (19,0)	3 (23,1)	0 (0,0)
	Zmniejszenie masy ciała	1 (3,4)	2 (7,4)	1 (3,8)	3 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wzrost stężenia AIAT	0 (0,0)	1 (3,7)	3 (11,5)	2 (9,5)	1 (7,7)	0 (0,0)

## 7.2. Model OS i czasu do pierwszego MACE



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Ager 2018*

Na wykresie a) przedstawiono modelowane OS chorych z HoFH z i bez dodania lomitapidu (średnia redukcja LDL-C 68,2%) – rozpoczęcie terapii LOM w wieku 37,7 lat. Na wykresie b) przedstawiono modelowane przeżycie całkowite chorych z HoFH z i bez dodania lomitapidu (średnia redukcja LDL-C 68,2%) – rozpoczęcie terapii LOM w wieku 18 lat. Na wykresie c) przedstawiono modelowany czas do pierwszego MACE z i bez dodania lomitapidu (średnia redukcja LDL-C 68,2%) – rozpoczęcie terapii LOM w wieku 18 lat

### 7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 47.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	("lomitapide" OR "lojuxta" OR "BMS-201038" OR "BMS 201038" OR "Juxtapid" OR "AEGR 733" OR "AEGR733" OR "AEGR-733" OR "bms 201038 01" OR "bms 201038 04" OR "bms 201038-01" OR "bms 201038-04" OR "bms201038" OR "bms201038 01" OR "bms201038 04" OR "bms201038-01" OR "bms201038-04")	30	448 <sup>^</sup>
#2	("random" OR "randomised" OR "randomized" OR "randomly" OR "randomisation" OR "randomization" OR "RCT" OR "controlled" OR "control" OR "controls" OR "prospective" OR "prospected" OR "prospectives" OR "prospectively" OR "comparative" OR "comparatived" OR "comparatively" OR "study" OR "studies" OR "cohort" OR "cohorts" OR "retrospective" OR "retrospected" OR "retrospectives" OR "retrospectively" OR "observational" OR "experimental" OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR "trial" OR "trail" OR "trials" OR "blind" OR "blinded" OR "blinding" OR "mask" OR "masked" OR "masking")	n/d	19 235 968 <sup>^^</sup>
#3	#1 AND #2	n/d	258
#5	[embase]/lim	n/d	111

\*w tym w bazie CENTRAL 30, Cochrane Reviews 0, Cochrane Protocols 0, Clinical Answer 0

<sup>^</sup>dotatkowo zastosowano deskryptor tn

<sup>^^</sup>dotatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 1.02.2022 r.

Tabela 48.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	("lomitapide"[All Fields] OR "lojuxta"[All Fields] OR "BMS-201038"[All Fields] OR "BMS 201038"[All Fields] OR "Juxtapid"[All Fields] OR "AEGR 733"[All Fields] OR "AEGR733"[All Fields] OR "AEGR-733"[All Fields] OR "bms 201038 01"[All Fields] OR "bms 201038 04"[All Fields] OR "bms 201038-01"[All Fields] OR "bms 201038-04"[All Fields] OR "bms201038"[All Fields] OR "bms201038 01"[All Fields] OR "bms201038 04"[All Fields] OR "bms201038-01"[All Fields] OR "bms201038-04"[All Fields])	239

#2	<p>("random"[All Fields] OR "randomised"[All Fields] OR "randomized"[All Fields] OR "randomly"[All Fields] OR "randomisation"[All Fields] OR "randomization"[All Fields] OR "RCT"[All Fields] OR "controlled"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prospective"[All Fields] OR "prospectived"[All Fields] OR "prospectives"[All Fields] OR "prospectively"[All Fields] OR "comparative"[All Fields] OR "comparatived"[All Fields] OR "comparatively"[All Fields] OR "study"[All Fields] OR "studies"[All Fields] OR "cohort"[All Fields] OR "cohorts"[All Fields] OR "retrospective"[All Fields] OR "retrospectived"[All Fields] OR "retrospectives"[All Fields] OR "retrospectively"[All Fields] OR "observational"[All Fields] OR "experimental"[All Fields] OR "cross-sectional"[All Fields] OR "cross sectional"[All Fields] OR "follow up"[All Fields] OR "follow-up"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "trials"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "blinded"[All Fields] OR "blinding"[All Fields] OR "mask"[All Fields] OR "masked"[All Fields] OR "masking"[All Fields])</p>	17 014 365
#3	#1 AND #2	154

Data wyszukiwania: 1.02.2022 r.

## 7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela 49.**  
**Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych**

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Lojuxta OR lomitapide	128
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	Lojuxta OR lomitapide	2
<b>WHO UMC*</b> (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	Lojuxta OR lomitapide	1
<b>FDA***</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Juxtapid	27
	lomitapide	60
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	Lojuxta OR lomitapide	6
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	Lojuxta OR lomitapide	2
<b>URPLWMIPB**</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Lojuxta	0
	lomitapid	0

\*w bazie WHO UMC wskazanym jest podanie nazwy handlowej leku

\*\*zastosowano także zapytanie w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa  
 Data wyszukiwania: 1.02.2022 r.

\*\*\*w bazie FDA produkt leczniczy zawierający lomitapid widnieje jako produkt leczniczy Juxtapid®

## 7.5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

**Tabela 50.**  
Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Wei 2022<sup>15</sup></i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza The Cochrane Library; Baza Embase; Baza PubMed; Baza Web of Science; Data przeszukania baz: 11 sierpnia 2021 r.	Celem przeglądu było przedstawienie długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa LOM	Do przeglądu włączono 18 badań dotyczących terapii LOM, w których uczestniczyło łącznie 120 chorych na HoFH, w tym 106 dorosłych.  U dorosłych chorych z HoFH LOM istotnie obniża stężenie LDL-C a także ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, dlatego stanowi ważną opcję leczenia HoFH. Najczęstsze działania niepożądane leczenia LOM obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, podwyższone stężenie AIAT i gromadzenia tłuszczu w wątrobie. Jednak te działania niepożądane są możliwe do opanowania. <b>Dane modelowe u dorosłych chorych wykazały, że wcześniejsza interwencja z użyciem LOM może potencjalnie wydłużyć oczekiwaną długość życia i opóźnić wystąpienie pierwszych poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych.</b>  W ramach przeglądu oceniano potencjał LOM w długotrwałym leczeniu HoFH. Wśród badań włączonych do tego przeglądu systematycznego, Raper i wsp. zgłaszali podawanie LOM przez >5 lat, co sugeruje, że długookresowe stosowanie LOM w leczeniu HoFH jest wykonalne, przy równoczesnym zwróceniu uwagi na dietę i monitorowanie bezpieczeństwa chorych. Wśród badań włączonych do przeglądu systematycznego D'Erasmus i wsp. wskazali, że wielu chorych było obserwowanych przez ponad 1 rok, a 6 z nich było leczonych przez ponad 2 lata. Kolovou i wsp. zwrócili uwagę, że 8-letni chory nie doświadczył żadnych działań niepożądanych po podaniu LOM przez 2 lata. Chacra i wsp. odnotowali 37% zmniejszenie stężenia

<sup>15</sup> 18 października 2022 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.35.2022 KP.3 z dnia 22 września 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 8 lutego 2022 r. W ww. piśmie wskazano 2 dodatkowe przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy, które w ramach uzupełnienia zostały opisane w niniejszej tabeli



Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>LDL-C u chorych leczonych LOM przez 49 miesięcy, bez wystąpienia niekontrolowanych działań niepożądanych.</p> <p><b>W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu wykazano, że LOM istotnie obniża stężenie LDL-C u chorych z HoFH, zmniejsza częstość stosowania LDL-aferezy, zmniejsza ryzyko wczesnych chorób sercowo-naczyniowych i poprawia jakość życia chorych.</b> Co więcej działania niepożądane związane z LOM, z których najistotniejsze są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, można kontrolować za pomocą diety niskotłuszczowej lub poprzez dostosowanie dawki leczenia.</p> <p>LOM jest możliwy do długotrwałego leczenia chorych z HoFH, przy jednoczesnym monitorowaniu diety i bezpieczeństwa. LOM jest również skutecznym środkiem obniżającym poziom cholesterolu o dobrym profilu bezpieczeństwa.</p>
Liu 2017 <sup>15</sup>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Baza The Cochrane Library; Baza Embase; Baza PubMed; Dodatkowo przeszukano rejestr ClinicalTrials.gov w celu odnalezienia zakończonych i nieopublikowanych badań oraz bibliografie włączonych badań i materiały uzupełniające; Data przeszukania baz: do 31 października 2016 r.</p>	<p>Celem przeglądu była systematyczna ocena skuteczności i bezpieczeństwa LOM</p>	<p>Do przeglądu włączono 9 badań, w tym 7 dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa LOM u chorych z HoFH.</p> <p>Ocena skuteczności wykazała, że LOM znacząco zmienił wartość parametrów lipidowych związanych z miażdżycą naczyń krwionośnych innych niż HDL-C. LOM obniżył poziom LDL-C, cholesterolu całkowitego, ApoB i trójglicerydów. Badania wykazały również, że LOM obniża poziom HDL-C z odpowiadającym mu obniżeniem ApoA-1. Najczęstsze działania niepożądane leczenia LOM obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, podwyższone stężenie AlAT i gromadzenia tłuszczu w wątrobie. Zdarzenia niepożądane obejmujące zaburzenia żołądkowo-jelitowe można kontrolować za pomocą diety niskotłuszczowej lub poprzez dostosowanie dawki leczenia. LOM jest doustnym inhibitorem MTP co sprawia, że jest on wygodny w przyjmowaniu przez pacjentów, co ogólnie wiąże się z lepszym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych (ang. <i>compliance</i>). LOM może dodatkowo obniżyć stężenie triglicerydów w osoczu u chorych z hipertriglicydemią, co wskazuje na jego potencjalne zastosowanie w leczeniu hipertriglicydemii i nawracającego zapalenia trzustki, gdy inne obecnie stosowane intensywne leki nie zapobiegają epizodom zapalenia trzustki.</p>
CADTH 2015a	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB</p>	<p>Baza Medline w tym <i>In-Process</i> przez Ovid (od 1946 r.); Baza Embase przez Ovid (od 1974 r.);</p>	<p>Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa lomitapidu jako terapii</p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono jedno międzynarodowe, otwarte, jednoramienne, niekontrolowane badanie (UP1002/AEGR-733-005), w którym wzięło udział 29 dorosłych chorych z HoFH.</p> <p>Stosowanie lomitapidu wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia LDL-C po 26 tygodniach w stosunku do wartości początkowych (redukcja o 40,1%).</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza PubMed; Data przeszukania baz: wstępne przeszukiwanie zakończono 17 listopada 2014 r., przeprowadzono regularne aktualizacje wyników wyszukiwania do czasu spotkania Kanadyjskiego Komitetu Ekspertów ds. Leków w dniu 18 marca 2015 r.	dodanej do leków obniżających stężenie lipidów u chorych z HoFH.	<p>Po 26 tyg. terapii odnotowano ponadto statystycznie istotną redukcję cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (nie HDL-C). Spośród 13 chorych, którzy otrzymywali zabiegi LDL-aferezy na początku 52-tygodniowej fazy bezpieczeństwa, 3 (23,1%) chorych przerwało zabiegi LDL-aferezy, a 3 (23,1%) wydłużyło odstęp między zabiegami do 78 tyg., W otwartym przedłużeniu badania zarówno redukcja stężenia LDL-C (-45,5%), jak i nie-HDL-C (-47,1%) utrzymywała się u 17 chorych, którzy ukończyli 126 tyg. leczenia.</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były biegunka, nudności i wymioty. Należy zwrócić uwagę, że w fazie skuteczności dwukrotnie częściej niż w fazie bezpieczeństwa zgłaszano występowanie biegunki (79,3% vs 34,8%) oraz nudności (62,1% vs 30,4%). Autorzy przeglądu wskazali, że taka redukcja częstości sugeruje, że chorzy, którzy nie tolerowali dobrze LOM w czasie pierwszych 26 tyg. badania, mogli nie ukończyć kolejnych 52 tyg. w ramach fazy bezpieczeństwa. W fazie skuteczności trzech chorych (10,3%) doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych, a czterech (13,8%) wycofało się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie. W czasie 78 tyg. leczenia nie zgłoszono żadnego zgonu. Stosowanie LOM może powodować zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz zwiększenie zawartości tłuszczu w wątrobie, jednak znaczenie kliniczne tych wyników jest obecnie nieznane</p>
Perry 2013	Cook: 4/5 (brak oceny wiarygodności włączonych badań); Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza Medline (od 1946 r.) Baza Embase (od 1996 r.) Przeszukiwano również referencje literaturowe oraz rejestry badań klinicznych, w tym: bibliografie z opublikowanej literatury, rejestrów/baz danych badań klinicznych i stron internetowych (włączając regionalne agencje regulacyjne i producentów). Data przeszukania baz: do 9 maja 2013 r.	Celem przeglądu systematycznego była ocena lomitapidu w obniżaniu poziomu lipidów u osób dorosłych z HoFH oraz podsumowanie danych dotyczących jego profilu farmakologicznego.	<p>Do przeglądu włączano zarówno badania dla HoFH jak również dla hipercholesterolemii ogółem. Uwzględniano również badania dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki. Informacje odnośnie bezpieczeństwa uzupełniono o dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego wydanej przez FDA.</p> <p>Nie wskazano dokładnej liczby publikacji uwzględnionej w analizie. Spośród badań spełniających kryteria do niniejszej analizy włączono badanie <i>Cuchel 2013</i>.</p> <p>Lomitapid jest stosowany jak terapia dodana do diety i innych terapii obniżających stężenie lipidów, włączając aferezę jeśli jest dostępna. Lek ten jest skuteczny w obniżaniu stężenia cholesterolu LDL i innych lipidów/ lipoprotein u dorosłych chorych na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną. Ogólna tolerancja leku jest dobra, a najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe w tym: biegunka, nudności, wymioty, niestrawność i ból brzucha. Należy mieć na uwadze ryzyko hepatotoksyczności.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Dostępne dane kliniczne wskazują, że Iomitapid może być użyteczną opcją terapeutyczną w leczeniu dorosłych chorych na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną.

## 7.6. Ocena jakości przeglądu systematycznego włączonego do analizy (AMSTAR 2)

**Tabela 51.**  
**Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2**

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Wei 2022 <sup>16</sup>	Liu 2017 <sup>16</sup>	CADTH 2015a	Perry 2013
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	Nie można odpowiedzieć
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	TAK	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	NIE

<sup>16</sup> 18 października 2022 r. *Analiza kliniczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.35.2022 KP.3 z dnia 22 września 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 8 lutego 2022 r. W ww. piśmie wskazano 2 dodatkowe przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy, które w ramach uzupełnienia zostały opisane w niniejszej tabeli

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		<i>Wei 2022</i> <sup>16</sup>	<i>Liu 2017</i> <sup>16</sup>	<i>CADTH 2015a</i>	<i>Perry 2013</i>
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	NIE	Nie ma zastosowania <sup>17</sup>	Nie ma zastosowania <sup>18</sup>
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	NIE	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

<sup>17</sup>do przeglądu systematycznego włączono jedno badanie, w związku z czym przeprowadzenie oceny heterogeniczności nie było uzasadnione

<sup>18</sup>w przeglądzie zaznaczono, iż analiza obejmowała jedno badanie

## 7.7. Charakterystyka badania włączonego do analizy

### 7.7.1. Badanie Cuchel 2013

Badanie Cuchel 2013	
<b>METODYKA</b>	
<p><b>Badanie prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Sposób przydziału chorych do grupy:</b> zgodny z kryteriami włączenia, nie przedstawiono dodatkowych informacji. Wszyscy chorzy w badaniu otrzymali LOM jako terapię dodaną;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> spośród 29 chorych ogółem utracono 6 chorych (20,7%), w tym 4 (13,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych (3 przypadki zaburzeń ze strony układu pokarmowego i 1 ból głowy), 1 (3,4%) z powodu nie stosowania się do protokołu badania, 1 (3,4%) z przyczyn osobistych;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVA;</p> <p><b>Sponsor:</b> FDA, NIH National Center for Research Resources, Aegerion Pharmaceuticals;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 11 (USA, Kanada, RPA, Włochy);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> okres wprowadzający (<i>run-in</i>) minimum 6 tygodni, a następnie kontynuacja leczenia maksymalną dawką LOM do 26-tygodnia (ocena skuteczności. Chorzy weszli następnie do 52-tygodniowej fazy w celu bezpieczeństwa (od 26. do 78. tyg.). Całkowity czas leczenia wynosił 78 tygodni. Kwalifikujący się chorzy, po zakończeniu fazy leczenia mogli przystąpić do długoterminowego przedłużenia badania (do 126 tyg.), w którym nadal otrzymywali lomitapid. Osoby, które nie zgłosiły się do badania długoterminowego, przerwały przyjmowanie lomitapidu w 78. tygodniu i wróciły na ostatnią wizytę kontrolną w 84. tygodniu;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS. Istotność statystyczną zdefiniowano jako p-wartość <math>\leq 0,05</math>;</p> <p><b>Hipoteza badawcza:</b> n/d.</p>	
<b>POPULACJA</b>	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, zdiagnozowana w oparciu o kryteria kliniczne (nieleczone stężenie cholesterolu powyżej 13 mmol/l i trójglicerydów poniżej 3,4 mmol/l w wywiadzie oraz oboje rodziców z nieleczonym stężeniem cholesterolu powyżej 6,5 mmol/l) lub udokumentowaną mutację(-e) w obu allelach receptora LDL lub innych genach co do których wiadomo, że wpływają na funkcjonowanie receptora LDL.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważny zabieg chirurgiczny w czasie ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>• zastoinowa niewydolność serca;</li> <li>• choroba wątroby w wywiadzie lub stężenie transaminaz przekraczające ponad dwukrotnie górną granicę normy;</li> <li>• stężenie kreatyniny w osoczu powyżej 221 <math>\mu\text{mol/l}</math>;</li> <li>• przebyty w niedawnym okresie nowotwór;</li> <li>• nadużywanie alkoholu lub leków;</li> <li>• schorzenia jelit lub zaburzenia wchłaniania w wywiadzie;</li> <li>• przewlekła choroba płuc.</li> </ul>	
<b>Dane demograficzne</b>	
Parametr	Grupa badana (LOM)
Liczba chorych	29
Wiek, średnia (SD) [lata]	30,7 (10,6)
Mężczyźni, n (%)	16 (55,2)

Badanie Cuchel 2013		
Rasa, n (%)	Biała	25 (86,2)
	Azjatycka	2 (6,9)
	Czarna	1 (3,4)
	Inna	1 (3,4)
Diagnoza na podstawie badania genetycznego, n (%)		29 (100,0)
Diagnoza, n (%)	Homozygoty lub mieszane heterozygoty z mutacją genu LDLR	28 (96,6)
	Homozygoty z mutacją genu ARH (LDLRAP1)	1 (3,4)
Zaburzenia sercowo-naczyniowe, n (%)		27* (93,1)
Wady zastawkowe, n (%)		21 (72,4)
Choroba wieńcowa, n (%)		21 (72,4)
Zabiegi związane z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie, n (%)	Pomostowanie aortalno-wieńcowe	10 (34,5)
	Wielokrotne pomostowanie aortalno-wieńcowe	3 (10,3)
	Przeszczepienie zastawki aortalnej	3 (10,3)
	Przeszczepienie lub naprawa zastawki mitralnej	3 (10,3)
	Endarterektomia tętnicy szyjnej	1 (3,4)
	Angioplastyka wieńcowa	3 (10,3)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		25,8 (5,43)
INTERWENCJA		
<b>Faza wprowadzająca:</b>		
<p>Chorzy przez co najmniej 6 tygodni uczestniczyli w fazie wprowadzającej, podczas której rozpoczynano stosowanie terapii wspomagających (włączając aferezę), suplementację witaminą E i kwasami tłuszczowymi egzogennymi oraz stabilizowano dietę niskotłuszczową.</p>		
<b>Faza główna (zastosowanie interwencji badanej):</b>		
<p>Rozpoczynano stosowanie LOM jako terapii dodanej do leczenia stosowanego w fazie wprowadzającej.</p>		
<b>Interwencja badana:</b>		
<p>Lomitapid w dawce 5 mg na dobę przez pierwsze dwa tygodnie. Następnie dawka była zwiększana do 10, 20, 40 i 60 mg na dobę w czterotygodniowych odstępach, aż do uzyskania indywidualnej dla każdego chorego maksymalnej dawki leku, ustalonej w oparciu o wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa terapii.</p>		
<p>Chorzy stosowali ustaloną maksymalną dawkę leku aż do 26 tygodnia trwania badania, a następnie rozpoczynali udział w fazie badania, mającej na celu ocenę bezpieczeństwa terapii, trwającej od 26 do 78 tygodnia, w czasie której dozwolone było modyfikowanie terapii wspomagających.</p>		
<p>Średnia dawka LOM: w 2. tyg.: 5 mg; 6. tyg.: 10,0 mg; 10. tyg.: 18,0 mg; 14. tyg.: 32,8 mg; 18. tyg.: 40,2 mg; 22. tyg. 42,8 mg; 26. tyg.: 44,6 mg; 36. tyg. 38,9 mg; 46. tyg.: 40,9 mg; 56 tyg.: 40,2 mg.</p>		
<p>Po 78 tygodniach terapii chorzy mogli kontynuować leczenie w maksymalnej tolerowanej dawce.</p>		
<b>Leczenie wspomagające:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• leki obniżające stężenie lipidów, n (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>• statyny: 27 (93,1) – w tym rozuwastatyna 44,8%, atorwastatyna 31,0%, symwastatyna 17,2%**;</li> <li>• ezetymib***: 22 (75,9);</li> <li>• żywice jonowymienne: 1 (3,4);</li> <li>• kwas nikotynowy: 3 (10,3);</li> <li>• fibraty: 1 (3,4).</li> </ul> </li> <li>• afereza LDL/plazmafereza (co 1 do 6 tygodni), n (%): 18 (62,1).</li> </ul>		

### Badanie Cuchel 2013

Chorzy zostali przeszkoleni pod kątem stosowania diety niskotłuszczowej, zapewniającej poniżej 20% energii z tłuszczów, w celu utrzymania masy ciała. Otrzymywali również suplementację witaminą E i niezbędnymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi od okresu wprowadzającego przez cały czas trwania badania.

### PUNKTY KOŃCOWE

#### Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- zmiana stężenia cholesterolu LDL;
- zmiana stężenia cholesterolu całkowitego;
- zmiana stężenia lipoproteiny bardzo małej gęstości (VLDL);
- zmiana stężenia cholesterolu nie-HDL;
- zmiana stężenia cholesterolu HDL;
- zmiana stężenia trójglicerydów;
- zmiana stężenia apolipoproteiny B;
- zmiana stężenia lipoproteiny(a);
- zmiana stężenia apolipoproteiny A-I;
- zgony;
- zdarzenia niepożądane,
- zmiana stężenia białka c-reaktywnego
- zmiana stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach;
- zmiana stężenia niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych;
- zaburzenia funkcjonowania wątroby;
- zmiana masy ciała.

#### Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- średnia zmiana stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego oraz apolipoproteiny B dla pośrednich okresów obserwacji – dane na rysunku 1 w badaniu były zbyt niewyraźne aby było możliwe ich odczytanie;
- dane z rysunku 2 odnośnie średniej zmiany stężenia AIAT i AspAT – w analizie wykorzystano dane dychotomiczne dla tych punktów końcowych;
- dane odnośnie korelacji pomiędzy zmiennymi.

\*w tym u 3 chorych występowały przejściowe ataki niedokrwienne, u 8 chorych zwężenie tętnic włączając aortę, tętnicę szyjną i tętnice wieńcowe

\*\*dane na podstawie dokumentu FDA, uwzględnionego w opisie problemu zdrowotnego

\*\*\*we wszystkich przypadkach stosowany jako terapia skojarzona ze statynami

## 7.7.2. Badanie D'Erasmus 2017

### Badanie D'Erasmus 2017

#### METODYKA

#### Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe

W analizie uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymywali Iomitapid przez co najmniej 6 miesięcy do lipca 2016 r. Czterech chorych zostało wcześniej włączonych do badania klinicznego fazy 3 i kontynuowało leczenie LOM po zakończeniu badania. Żaden chory nie został wykluczony, jeśli dostępne były wartości LDL-C;

**Przydział chorych do grup:** wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali LOM w skojarzeniu z terapią obniżającą stężenie lipidów;

**Skala NICE:** 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno);

**Opis utraty chorych z badania:** z badania nie utracono żadnego chorego;

**Klasyfikacja AOTMiT:** n/o - w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;

**Sponsor:** brak

**Liczba ośrodków:** wieloośrodkowe (Włochy<sup>19</sup>);

<sup>19</sup>uwzględniono chorych z różnych klinik we Włoszech: 5 chorych w Palermo, 2 w Cagliari oraz po jednym chorym w: Neapolu, Rzymie, Mediolanie, Chieti, Bari, Pizie, Ferrarze i Orbassano



### Badanie D'Erasmus 2017

**Okres obserwacji:** średni okres obserwacji wyniósł 32,3 ± 29,7 miesiąca;

**Analiza statystyczna:** zmienne ciągłe wyrażono jako średnie (±SD), a katgoryczne jako wartości procentowe. Porównania statystyczne przeprowadzono za pomocą testu chi-kwadrat, testu t i testu ANOVA. Poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ . Do wszystkich analiz statystycznych wykorzystano programu SPSS, wersja 22.0;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- chorzy z HoFH leczeni przez co najmniej 6 miesięcy lomitapidem jako terapia dodana do terapii obniżających stężenie lipidów;
- świadoma zgoda chorego na udział w badaniu;

**Kryteria wykluczenia:**

- brak dostępnych wartości LDL-C;

#### Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (LOW)
Liczba chorych		15
Mężczyźni, n (%)		6 (40,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		37,7 (13,5)
Kraj pochodzenia, n (%)	Włochy	14 (93,3)
	Jordania	1 (6,7)
BMI, zakres (min; max) [kg/m <sup>2</sup> ]		17,3; 35,6
Genotyp, n (%)	ARH	5 (33,3)
	HoFH	10 (66,7)
Choroby współistniejące, n (%)	Żółtaki	13 (86,7)*
	Choroba wieńcowa	5 (33,3)
	Zwężenie zastawki aortalnej	6 (46,2)/N=13**
Mutacje genu, n (%)	LDLR	11 (73,3)
	LDLRAP1	5 (33,3)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Terapie obniżające poziom lipidów	15 (100,0)
	LDL-afereza	10 (66,7)

#### INTERWENCJA

**Interwencja badana:** lomitapid jako terapia dodana do terapii obniżających stężenie lipidów;

Lomitapid w dawkach w zakresie od 5 do 60 mg/dl (średnia dawka 19±13,3 mg/dobę). Podczas obserwacji 3 chorych (20%) przyjmowało średnią dawkę LOM <10 mg/dobę, 8 (53,3%) średnią dawkę od 10 do 20 mg/dobę i 4 (26,6%) średnią dawkę >20 mg dziennie.

Chorzy stosowali terapię obniżającą stężenie lipidów, w tym: symwastatynę, ezetymib, rozuwastatynę, atorwastatynę, fenofibrat oraz LDL-aferezę.

**Leczenie wspomagające:** b/d.

#### PUNKTY KOŃCOWE

**Uwzględnione punkty końcowe:**

- zmiana stężenia cholesterolu LDL;
- zmiana stężenia cholesterolu całkowitego;
- zmiana stężenia cholesterolu nie-HDL;

### Badanie D'Erasmus 2017

- zmiana stężenia cholesterolu HDL;
- zmiana stężenia trójglicerydów;
- profil bezpieczeństwa.

#### Nieuwzględnione punkty końcowe:

- punkty końcowe przedstawione dla podgrup w zależności od genotypu;
- punkty końcowe przedstawione dla podgrup w zależności od stosowanej dawki;
- punkty końcowe przedstawione osobno dla każdego chorego.

\*w badaniu podano wartość 86,6%, rozbieżność wyniku prawdopodobnie z zaokrąglenia

\*\*dane niedostępne w przypadku 2 chorych

### 7.7.3. Badanie D'Erasmus 2021a

### Badanie D'Erasmus 2021a

#### METODYKA

**Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, międzynarodowe.**

**Ze względu na znaczną heterogeniczność między analizowanymi kohortami do oceny klinicznej uwzględniono jedynie wyniki dla lomitapidu.**

**Przydział chorych do grup:** opracowano ankietę, w której retrospektywnie zebrano informacje kliniczne i biochemiczne dwóch niezależnych kohort chorych z HoFH leczonych lomitapidem we Włoszech lub LDL-aferezą we Francji;

**Skala NOS – wersja dla badań kohortowych:**

Dobór próby: \*\*\*;

Porównywalność: \*\*;

Punkt końcowy: \*\*\*;

**Opis utraty chorych z badania:** z badania nie utracono żadnego chorego;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIID;

**Sponsor:** Amryt Pharmaceutical;

**Liczba ośrodków:** b/d, badanie prowadzono w więcej niż jednym ośrodku, natomiast w publikacji nie wskazano liczby ośrodków, podano jedynie, że włączono chorych leczonych we Włoszech i Francji;

**Okres obserwacji:** mediana okresu obserwacji wynosiła 16,5 (IQR: 9,0; 25,5) roku w przypadku kohorty leczonej LDL-aferezą oraz 2,2 (IQR: 1,0; 3,7) roku w przypadku kohorty leczonej LOM;

**Analiza statystyczna:** dane ciągle przedstawiono za pomocą średniej i odchylenia standardowego lub mediany i zakresu międzykwartylowego, a dane dychotomiczne jako liczbę i odsetek. Porównania zostały przeprowadzone testem Manna-Whitneya dla zmiennych o rozkładzie nienormalnym i testu t-Studenta dla zmiennych o rozkładzie normalnym. W przypadku różnic między danymi dychotomicznymi p-wartość obliczono metodą chi-kwadrat. Test t dla par zależnych zastosowano do oceny różnicy między LDL-C nieleczonym, najniższym i całkowitym na ostatniej wizycie, a wartością LDL-C i obciążeniem LDL-C przed leczeniem vs podczas leczenia. Do oceny związku między zmiennymi zastosowano regresję liniową metodą krokową i przeprowadzono korekty dla następujących zmiennych: genotyp, pochodzenie etniczne, płeć, nielezione LDL-C i wiek na początku badania. Wartości o nienormalnym rozkładzie zostały poddane transformacji logarytmicznej przed włączeniem do modelu. Do analizy wyników sercowo-naczyniowych uwzględniliśmy tylko chorych, którzy byli eksponowani na LOM lub LDL-aferezy przez ponad 1 rok. Liczba MACE została zliczona w każdej kohorcie, a ich współczynniki zapadalności (IR) wyrażono jako liczbę zdarzeń na 1 000 osobo-lat. Model proporcjonalnych hazardów Coxa zastosowano do zbadania predyktorów zdarzeń MACE. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu IBM Statistical Package for Social Sciences. Za statystycznie istotną uznano wartość  $p < 0,05$ .

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- chorzy z HoFH z Włoch i z Francji;
- kryteria włączenia chorych z Włoch:
  - HoFH rozpoznany molekularnie lub klinicznie;
  - wiek >18 r.ż.;

Badanie D'Erasmus 2021a		
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ leczenie LOM przez co najmniej 1 miesiąc;</li> <li>○ zgoda chorego na udział w badaniu;</li> <li>• kryteria włączenia chorych z Francji:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wszyscy zdiagnozowani molekularnie chorzy z HoFH skierowani do Szpitala Uniwersyteckiego Pitié-Salpêtrière, którzy otrzymali co najmniej jeden zabieg LDL-aferezy<sup>20</sup>;</li> </ul> </li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• niepełny profil lipidowy podczas obserwacji chorych z Włoch.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana	
	LOM	LDL-afereza
Liczba chorych	30	29
Mężczyźni, n (%)	15 (50,0)	14 (48,3)
Wiek, mediana (IQR) [lata]	40,0 (27,5; 56,5)	18,0 (10,5; 30,5)
Pochodzenie, n (%)	Europejczycy spoza Finlandii	29 (96,7)
	Inne <sup>21</sup>	1 (3,3)
Genotyp <sup>22</sup> , n (%)	Niepewny <sup>23</sup>	12 (40,0)
	ARH	6 (20,0)
	Mutacja typu <i>defective/defective</i>	9 (30,0)
	Mutacja typu <i>null/defective</i>	1 (3,3)
	Mutacja typu <i>null/null</i>	2 (6,7)
Kępkki żółte (żółtaki), n (%)		26 (86,7)
Czynniki ryzyka, n (%)	Palenie tytoniu	4 (13,3)
	Cukrzyca typu 2	1 (3,3)
	Nadciśnienie	11 (36,7)
Nieleczony LDL-C, średnia (SD) [mg/dl]		481,4 (153,1)/N=21
Najniższy poziom LDL-C osiągnięty po terapii standardowej ale przed zastosowaniem LOM i LDL-aferezy, mediana (IQR) [mg/dl]		502,0 (309,5; 606,0)
Obciążenie LDL-C przed leczeniem, mediana (IQR) [mg/dl-rok]		11 463,9 (6 751,5; 14 468,9)
		7 313,5 (4 302,1; 11 451,3)

<sup>20</sup>chorzy włączeni do francuskiego rejestru REFERCHO uwzględniającego osoby z hipercholesterolemią rodzinną

<sup>21</sup> po jednym chorzy z Afryki, Europy Środkowo-Wschodniej, z Antyli, po 3 chorych z Azji Południowej i z Turcji oraz 9 z Afryki Północnej (w przypadku jednego chorego informacja o pochodzeniu etnicznym nie była dostępna)

<sup>22</sup> mutacje typu *null* zaburzają syntezę białka, w wyniku czego nie obserwuje się obecności receptora LDL na powierzchni komórek. Wiążą się na ogół z bardzo wysokimi poziomami cholesterolu LDL w surowicy. Z kolei mutacje typu *defective* wpływają na zmianę aktywności receptorów LDL. Mutacje w genie *LDLR* powodują redukcję liczby czynnych receptorów na powierzchni hepatocytów, co prowadzi do zmniejszonego wychwytu LDL i wzrostu stężenia cholesterolu krążącego we krwi [Defesche 2004]

<sup>23</sup> genotyp uznano za niepewny, jeśli rozpoznanie na podstawie badań molekularnych nie było dostępne lub badania molekularne wykazały obecność wariantów o niepewnym znaczeniu

Badanie D'Erasmus 2021a			
Wartość TC na początku terapii, średnia (SD) [mg/dl]	357,6 (136,5)	510,1 (183,6)	
Wartość HDL-C na początku terapii, średnia (SD) [mg/dl]	44,7 (12,9)	30,3 (9,5)	
Wartość LDL-C na początku terapii, średnia (SD) [mg/dl]	272,5 (108,8)	453,0 (179,5)	
Wartość TG na początku terapii, mediana (IQR) [mg/dl]	96,5 (66,8; 132,0)	82,5 (59,8; 144,0)	
Terapia obniżająca poziom lipidów, n (%)	Brak	1 (3,3)	0 (0,0)
	LDL-afereza	8 (26,7)	0 (0,0) <sup>24</sup>
	PCKS9i	6 (20,0)	0 (0,0)
	Statyna	29 (96,7)	28 (96,6)
	Ezetimib	27 (90,0)	11 (37,9)
	Fibraty	1 (3,3)	2 (6,9)
	Zespolenie wrotno-systemowe	0 (0,0)	2 (6,9)
	Żywyce jonowymienne	0 (0,0)	9 (31,0)
Wiek w momencie wystąpienia pierwszego MACE, mediana (IQR) [lata]	35,0 (30,0; 52,5)	19,0 (14,0; 35,0)	
MACE ogółem, n (%)	17 (56,7)	13 (44,8)	
Choroba wieńcowa, n (%)	15 (50,0)	9 (31,0)	
Udar mózgu, n (%)	0 (0,0)	1 (3,4)	
Choroba tętnic obwodowych, n (%)	1 (3,3)	3 (10,3)	
Rewaskularyzacja tętnicy szyjnej, n (%)	5 (16,7)	2 (6,9)	
Wymiana zastawki aortalnej, n (%)	4 (14,3)	5 (19,2)	
INTERWENCJA			
<p><b>Interwencja badana:</b> lomitapid u chorych z Włoch;  <b>Interwencja kontrolna:</b> LDL-afereza u chorych z Francji.  <b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana stężenia cholesterolu LDL i obciążenie LDL-C;</li> <li>• zmiana stężenia cholesterolu całkowitego;</li> <li>• zmiana stężenia cholesterolu HDL;</li> <li>• zmiana stężenia trójglicerydów;</li> <li>• MACE.</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ze względu na dużą heterogeniczność między kohortami nie ekstrahowano danych dla kohorty leczonej LDL-aferezą.</li> </ul>			

#### 7.7.4. Badanie D'Erasmus 2021b

Badanie D'Erasmus 2021b
METODYKA

<sup>24</sup> LDL-aferezę rozpoczęto na wizycie

### Badanie D'Erasmus 2021b

#### Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, bez grupy kontrolnej, jednoramienne

Wartości początkowe zdefiniowano jako dane z dnia rozpoczęcia leczenia lomitapidem, natomiast dane uzyskane do 31 grudnia 2019 r. podczas ostatniej wizyty w klinice uznano za dane kończące czas obserwacji. Szpital Uniwersytecki Sapienza w Rzymie we Włoszech koordynował gromadzeniem danych wśród chorych z Włoch, podczas gdy Erasmus Medical Center w Rotterdam (Holandia) koordynowało gromadzenie danych na temat chorych obserwowanych w innych ośrodkach europejskich i na Bliskim Wschodzie.

**Przydział chorych do grupy:** wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymywali LOM;

**Skala NICE:** 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno);

**Opis utraty chorych z badania:** b/d; autorzy podają jedynie informację, iż podczas obserwacji spośród 75 chorych włączonych do badania 10 (13,3%) chorych na stałe odstawiło LOM, z czego większość (70%) utracono w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Powody przerwania terapii były dostępne w przypadku 6 chorych: po jednym z powodu raka jelita grubego i przeniesienia się chorego do kraju, w którym LOM nie był refundowany, 4 z powodu decyzji lekarzy (działania niepożądane/zgłoszenie do badań klinicznych innych leków z powodu słabej skuteczności);

**Klasyfikacja AOTMiT:** n/o - w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;

**Sponsor:** Amryt Pharmaceutical;

**Liczba ośrodków:** 24 ośrodki w 9 krajach w Europie;

**Okres obserwacji:** mediana czasu obserwacji wynosiła 19 miesięcy (IQR 11; 41)<sup>25</sup>;

**Analiza statystyczna:** dane ciągle przedstawiono jako średnią i SD lub w postaci mediany i IQR. Dane dychotomiczne przedstawiono jako liczbę i procent. Porównania zostały przeprowadzone za pomocą testu Manna-Whitneya dla zmiennych o rozkładzie nienormalnym i testu t-Studenta dla zmiennych o rozkładzie normalnym. W przypadku różnic między danymi dychotomicznymi p-wartość obliczono za pomocą testu chi-kwadrat lub dokładnego testu Fishera. Test t dla par zależnych zastosowano do oceny różnicy między LDL-C nieleczonym, najniższym i całkowitym podczas ostatniej wizyty a wartością LDL-C i obciążeniem LDL C przed leczeniem vs. podczas leczenia. Do oceny związku między zmiennymi zastosowano regresję liniową z wykorzystaniem metody wprowadzania zmiennych (enter). Wartości, które nie miały rozkładu normalnego transformowano logarytmicznie przed włączeniem do modelu. Wskaźniki zapadalności dla MACE obliczono i wyrażono jako liczbę zdarzeń na 1 000 osobo-lat. Porównano liczbę MACE występujących podczas 2-letniego odstępu przed rozpoczęciem LOM, z tym po rozpoczęciu LOM u chorych, którzy byli poddani leczeniu LOM przez co najmniej 24 miesiące. Dokładny test McNemara (tj. test równości dla dwóch skorelowanych proporcji) zastosowano do ustalenia, czy istniała statystycznie istotna różnica w odsetku osób z MACE przed i po leczeniu LOM. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego IBM. Za statystycznie istotną uznano wartość  $p < 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

#### POPULACJA

##### Kryteria włączenia:

- chorzy z HoFH rozpoznany molekularnie lub klinicznie;
- wiek >18 r.ż.;
- leczenie LOM przez co najmniej 1 miesiąc;

##### Kryteria wykluczenia:

- LOM przepisany poza pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu;
- udział w badaniach klinicznych badających leki obniżające poziom lipidów (badane produkty lecznicze zdefiniowano jako jakikolwiek leki lub środki biologiczne, które nie otrzymały pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w kraju uczestnictwa, w momencie rejestracji do badania).

#### Dane demograficzne<sup>26</sup>

Parametr	Grupa badana (LOM)
----------	--------------------

<sup>25</sup> Czas trwania obserwacji obliczono jako różnicę między ostatnią wizytą a wizytą początkową. Najdłuższy okres obserwacji odnotowano u 4 chorych – wynosił 9 lat

<sup>26</sup> najgorszy profil lipidowy bez leków obniżających poziom cholesterolu zgłaszano jako wartości uzyskane u wcześniej nieleczonych chorych

Badanie D'Erasmus 2021b			
Liczba chorych		75	
Mężczyźni, n (%)		37 (49,3)	
Wiek, mediana (IQR) [lata]		44 (30,0; 55,2)	
Pochodzenie geograficzne, n (%)	Europejskie		60 (80,0)
	Inne (afrykańskie, azjatyckie, afroamerykańskie)		15 (20,0)
Kępki żółte (żółtaki), n (%)		51 (68,0)	
Genotyp, n (%)	Kliniczny/nieznany/niesklasyfikowany		29 (38,6)
	Rozpoznanie wg cech klinicznych		5 (6,7)
	Mutacja sklasyfikowana jako nieznaną		18 (24,0)
	Brak informacji na temat rozpoznania molekularnego		6 (8,0)
Typ mutacji, n (%)	LDLR typu <i>null/null</i>		18 (24,0)
	LDLR typu <i>null/defective</i>		4 (5,3)
	LDLR typu <i>defective/defective</i>		15 (20,0)
	LDLRAP1		9 (12,0)
Czynniki ryzyka, n (%)	BMI, mediana (IQR) [kg/m <sup>2</sup> ]		24,5 (21,8; 28,4)
	Palenie tytoniu		6 (8,1)
	Cukrzyca typu 2		3 (4,0)
	Nadciśnienie		21 (28,0)
	MACE		45 (60,0) <sup>27</sup>
Lipidy osocza, mediana (IQR), [mg/dl]	Nieleczone	TC	613,0 (506,7; 800,0) <sup>28</sup>
		LDL-C <sup>29</sup>	540,0 (427,5; 797,7)
	Wartości początkowe	TC	351,0 (257,0; 486,0)
		LDL-C	280,5 (191,8; 405,0)
		HDL-C	42,5 (34,0; 51,0)
		TG ogółem	98,0 (68,0; 138,0)
ApoB <sup>30</sup>		195,5 (135,0; 356,5)	
Terapie obniżające poziom lipidów, n (%)	Brak		5 (6,7)
	Statyna		67 (89,3)
	Ezetimib		63 (84,0)
	PCKS9i		10 (13,3)
	Fibraty		1 (1,3)
	Żywice jonowymienne		5 (6,7)*

<sup>27</sup> informacja niedostępna w przypadku 4 chorych

<sup>28</sup> informacja niedostępna w przypadku 17 chorych

<sup>29</sup> informacja niedostępna w przypadku 15 chorych

<sup>30</sup> informacja niedostępna w przypadku 30 chorych

Badanie D'Erasmus 2021b		
LDL-afereza, n (%)	Ogółem	38 (50,7)
	Raz w tygodniu	14 (36,8)/N=38
	Co 2 tygodnie	18 (47,4)/N=38
	Inne (zabieg wykonywane od co drugi dzień do raz w miesiącu)	5 (13,2)/N=38
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> lomitapid. Średnia dawka wynosiła 20 mg/dzień.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> ze względu na nieinterwencyjny charakter badania żaden z włączonych chorych nie otrzymał procedur poza standardową opieką kliniczną.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana stężenia cholesterolu LDL;</li> <li>• zmiana stężenia cholesterolu całkowitego;</li> <li>• zmiana stężenia cholesterolu HDL;</li> <li>• zmiana stężenia trójglicerydów;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe przedstawione dla podgrup w zależności od genotypu;</li> <li>• punkty końcowe dla pośrednich okresów obserwacji (przedstawiono dane dla pierwszego i ostatniego okresu obserwacji, tj. po 3 i 24 miesiącach).</li> </ul>		

### 7.7.5. Rejestr LOWER

Badanie LOWER
METODYKA
<p><b>Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte, bez grupy kontrolnej, nieinterwencyjne, długoterminowe, prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej protokołem procedur lub testów diagnostycznych.</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali terapię LOM;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> spośród 187 chorych włączonych do badania utracono 2 (1,1%) chorych z powodu niedostępności danych po włączeniu do badania.</p> <p>Spośród 185 chorych uwzględnionych w analizie FAS<sup>31</sup> utracono 74 (40,0%) chorych, w tym 57 (30,8%) chorych przerwało leczenie LOM i zrezygnowało z udziału w badaniu, a 17 (9,2%) chorych zrezygnowało z udziału w badaniu, ale kontynuowało leczenie LOM. Większość przypadków rezygnacji z udziału w badaniu była spowodowana przyczynami administracyjnymi, takimi jak wycofanie zgody, utrata z okresu obserwacji lub wycofanie się z badania lekarza prowadzącego.</p> <p>Wskazano ponadto, że spośród 185 chorych uwzględnionych w analizie FAS 43 (23,2%) chorych przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, u 8 (4,3%) chorych stwierdzono zgon, a u 2 (1,1%) kobiet przerwano leczenie LOM z powodu ciąży;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> n/o - w klasyfikacji nie wyróżniono badania jednoramiennego, obserwacyjnego;</p> <p><b>Sponsor:</b> Aegerion Pharmaceuticals;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> wieloośrodkowe, prowadzone w 7 krajach (Grecja, Holandia, Kanada, Niemcy, Tajwan, Stany Zjednoczone, Włochy);</p>

<sup>31</sup> ang. Full Analysis Set – populacja objęta analizą

**Badanie LOWER**

**Okres obserwacji:** w badaniu przedstawiono dane dla 5 lat, tj. zbierane w okresie od 1 marca 2014 r. do 28 lutego 2019 r., W badaniu wskazano, że w Stanach Zjednoczonych włączeni chorzy będą obserwowani przez co najmniej 10 lat, a w Unii Europejskiej bezterminowo;

**Analiza statystyczna:** charakterystykę demograficzną i kliniczną 187 chorych opisano za pomocą średniej i SD dla zmiennych ciągłych oraz liczby i odsetka dla zmiennych dychotomicznych. Wartości oszacowane lub przedstawione łącznie dla pozostałych zmiennych (tj. wystawienie na działanie LOM, działanie hipolipemizujące, zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania) oparto na analizie FAS, obejmującej wszystkich chorych (N=185) z co najmniej 1 wizytą po wizycie początkowej (ang. *baseline*). Czas trwania leczenia LOM, bezwzględną zmianę stężenia LDL-C względem wartości wyjściowej opisano odpowiednio za pomocą: mediany i zakresu lub średniej  $\pm$  SD. Pierwszorzędowym punktem końcowym było osiągnięcie poziomu LDL-C <100 mg/dl co najmniej raz w dowolnym momencie leczenia, a drugorzędowym było osiągnięcie LDL-C <70 mg/dl. Analizy przeprowadzono przy użyciu SAS w wersji 9.3.

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

**POPULACJA**
**Kryteria włączenia:**

- wiek  $\geq$ 18 r.ż.;
- potwierdzone rozpoznanie HoFH lub rozpoznanie zgodne z HoFH;
- stosowanie LOM poza badaniami klinicznymi;
- niestosowanie innych badanych leków w momencie włączenia do badania;
- rozpoczęcie stosowania LOM lub rozpoczęcie leczenia w czasie ostatnich 3 lat.

**Kryteria wykluczenia:**

- nie rozpoczęcie leczenia LOM.

**Dane demograficzne**

Parametr		Grupa badana (LOM)
Liczba chorych		<b>187</b>
Wiek, średnia (SD)		52,2 (15,30)
Mężczyźni, n (%)		78 (41,7)
Rasa lub pochodzenie etniczne, n (%)	Kaukaska	157 (84,0)
	Azjatycka	8 (4,3)
	Czarna	9 (4,8)
	Inna	12 (6,4)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		30,36 (6,80)
LDL-C, średnia (SD) [mg/dl]		232,0 (94,98)
Jednoczesne leczenie, n (%)	Leki obniżające poziom lipidów	129 (69,0)
	LDL-afereza + leki hipolipemizujące	25 (13,4)
	LDL-afereza	3 (1,6)
Choroby współistniejące, n (%)		159 (85,0)
Choroby serca, n (%)	Dławica piersiowa	21 (11,2)
	Choroba wieńcowa	69 (36,9)
Cukrzyca typu 2, n (%)		21 (11,2)

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:** lomitapid.



### Badanie LOWER

Dawki LOM mieściły się w zakresie od 2,5 mg/dl (5 mg co drugi dzień) do 40 mg/dl. Mediana dawki wynosiła 10 mg w okresie się od 3 miesiąca do 5 roku.

Czas trwania leczenia LOM wynosił od 0,3 miesiąca do 5,9 roku, przy czym mediana czasu trwania leczenia wynosiła 1,98 roku, a średni czas trwania 2,2 roku dla wszystkich dawek. Większość chorych była leczona LOM w czasie od 1 do <2 lat (52 chorych) i od 2 do <5 lat (82 chorych).

**Leczenie wspomagające:** zaleca się, aby chorzy przyjmowali codziennie suplementy zawierające 400 j.m. witaminy E oraz niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe omega 3 i 6, zawierające około 200 mg kwasu linolowego, 210 mg kwasu alfa-linolenowego, 110 mg kwasu eikozapentaenowego i 80 mg kwasu dokozaheksaenowego jednocześnie z lomitapidem.

W czasie terapii chorzy mogli stosować leki obniżające poziom lipidów, LDL-aferezę z lekami hipolipemizującymi lub tylko LDL-aferezę.

W czasie terapii chorzy mogli stosować statyny, w tym: statyny w dużych dawkach (atorwastatyna 40 lub 80, rosuwastatyna 20 lub 40), statyny w dużych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem, statyny w dużych dawkach w skojarzeniu z ewolokumabem/alirokumabem, statyny w dużych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem i ewolokumabem/alirokumabem, statyny w niskich lub średnich dawkach w skojarzeniu z ezetymibem, statyny w niskich lub średnich dawkach w skojarzeniu z ewolokumabem/alirokumabem, statyny w niskich lub średnich dawkach w skojarzeniu z ezetymibem i ewolokumabem, ezetimib w monoterapii, ewolokumab/alirokumab w monoterapii, ezetimib z ewolokumabem/alirokumabem.

### PUNKTY KOŃCOWE

#### Uwzględnione punkty końcowe:

- zmiana stężenia cholesterolu LDL;
- zmiana stężenia cholesterolu całkowitego;
- zmiana stężenia cholesterolu nie-HDL
- zmiana stężenia cholesterolu HDL;
- zmiana stężenia lipoproteiny bardzo małej gęstości (VLDL);
- zmiana stężenia trójglicerydów;
- profil bezpieczeństwa.

#### Nieuwzględnione punkty końcowe:

- dane z tabeli 8, ponieważ nie dotyczyły skuteczności i bezpieczeństwa LOM.

## 7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 52.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Aversa 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do <i>Cuchel 2013</i> , nie przedstawiono dodatkowych danych ponad te uwzględnione z publikacji włączonych do analizy	Aversa M., Cuchel M., Meagher E. i in., <i>Apheresis treatment does not affect the lipid-lowering efficacy of Iomitapide, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH)</i> , <i>Perfusion (Germany)</i> 2012, 25:5 (174)
<i>Ager 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	W ramach badania wykonano oszacowanie czy redukcja LDL-C u chorych z HoFH leczonych LOM może zredukować liczbę zdarzeń CV	Ager M.L., Hutchings A., Phillips H., <i>Reducing low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) with a microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor may reduce CV events</i> , <i>European Heart Journal</i> 2016, 37 (8-9)
<i>Ager 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie na podstawie modelu oczekiwanej długości życia oraz czasu do wystąpienia pierwszego MACE	Ager M., Phillips H., <i>REAL-WORLD LDL-C CHANGES EXPERIENCED WITH LOMITAPIDE MODELLED TO POTENTIALLY INCREASE LIFE-EXPECTANCY IN HOMOZYGOUS FAMILIAL</i> , <i>Value in Health</i> 2018, 21 (S93)
<i>Alonso 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący diagnozy i leczenia rodzinnej hipercholesterolemii	Alonso R., Mata P., Zambon D., i.in., <i>Early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: Improving patient outcomes</i> , <i>Expert Review of Cardiovascular Therapy</i> 2013, 11 (3) (pp 327-342)
<i>Aversa 2012b</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do <i>Cuchel 2013</i> , nie przedstawiono dodatkowych danych ponad te uwzględnione z publikacji <i>Cuchel 2012b</i>	Aversa M., Cuchel M., Meagher E., i.in., <i>Apheresis treatment does not affect the lipid-lowering efficacy of Iomitapide, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH)</i> , <i>Perfusion (Germany)</i> . Conference: Poster-Beitrag zum 5. Deutschen Atherosklerosekongress Munchen Germany. Conference Publication: (var.pagings). 2012, 25 (5) (pp 174)
<i>Aversa 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Cuchel 2013</i> . W ramach publikacji analizowano wyłącznie dane dla kohorty 6 chorych z Włoch.	Aversa M., Cefalù A.B., Stefanutti C. i in., <i>Individual analysis of patients with HoFH participating in a phase 3 trial with Iomitapide: The Italian cohort</i> , <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis</i> . 2016, 26(1):36-44
<i>Bays 2009</i>	Niewłaściwa populacja	Analiza danych z 3 badań randomizowanych dotyczących LOM. Oceniano punkty końcowe dotyczące zmiany masy ciała. W analizie uwzględniono badania <i>NCT00474240</i> - dorośli chorzy na	Bays H.E., Davidson M., Schwartz S.L., i.in., <i>Body weight reductions with low dose AEGR-733, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor: Results from three phase 2 trials</i> , <i>Diabetes</i> . Conference: 69th Annual Meeting of the American Diabetes Association New Orleans, LA United States.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		umiarkowaną hipercholesterolemię, NCT00559962 - dorośli chorzy z poziomem LDL od 100 do 190 mg/dl, NCT00690443 - dorośli chorzy na umiarkowaną hipercholesterolemię	Conference Publication: (var.pagings). 2009, 58
<i>Blom 2015a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do rejestru LOWER - dane dla 1 roku. Do analizy włączono publikację pełnotekstową zawierającą dane dla 5 lat obserwacji	Blom D., Kastelein J.J., Larrey D. i in., <i>Lomitapide observational worldwide evaluation registry (LOWER): One-year data</i> , Circulation 2015, 132 SUPPL. 3
<i>Blom 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis metodyki dla rejestru LOWER	Blom D.J., Fayad Z.A., Kastelein J.J. i in., <i>LOWER, a registry of lomitapide-treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design.</i> , J Clin Lipidol. 2016, 10(2):273-82
<i>Cuchel 2007</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, lomitapid w narastającej dawce 0,03; 0,1; 0,3; 1,0 mg/kg stosowany w monoterapii. Zgodnie ze wskazaniem powinien być stosowany jako terapia dodana do dotychczas stosowanej	Cuchel M., Bloedon L.T., Szapary P.O., i.in., <i>Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia.</i> , New England Journal of Medicine 2007, 356 (2) (pp 148-156)
<i>Cuchel 2009a</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący obniżania poziomu LDL poprzez inhibicję MTP	Cuchel M., <i>MTP inhibition for the treatment of familial hypercholesterolemia.</i> , Atherosclerosis Supplements. Conference: 15th International Symposium on Atherosclerosis Boston, MA United States. Conference Publication: (var.pagings). 2009, 10 (2)
<i>Cuchel 2009b</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący leczenia homozygotycznej hipercholesterolemii poprzez inhibicję MTP	Cuchel M., <i>Lowering LDL through MTP inhibition.</i> , Atherosclerosis Supplements. Conference: 15th International Symposium on Atherosclerosis Boston, MA United States. Conference Publication: (var.pagings). 2009, 10 (2)
<i>Cuchel 2009c</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do <i>Cuchel 2013</i> , dotyczy wstępnych wyników po 26 tygodniach dla pierwszych 14 chorych włączonych do badania i po 56 tygodniach dla 7 chorych	Cuchel M., Meagher E., Marais A.D., i.in., <i>A Phase 3 Study of Microsomal Triglycerides Transfer Protein Inhibitor Lomitapide (AEGR-733) in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Interim Results at 6 Months</i> , <a href="https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.120.suppl_18.S441-a">https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.120.suppl_18.S441-a</a> (data dostępu 08.02.2022r.)
<i>Cuchel 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do <i>Cuchel 2013</i> , dane po 56 tygodniach dla pierwszych 11 chorych	Cuchel M., Meagher E., Marais A.D., i.in., <i>Phase 3 study of microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (MTP-I) lomitapide in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): 56-week results.</i> , Atherosclerosis Supplements. Conference: 78th EAS Congress Hamburg

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Germany. Conference Publication: (var.pagings). 2010, 11 (2) (pp 14)
<i>Cuchel 2013b</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do <i>Cuchel 2013</i> , nie przedstawiono dodatkowych danych ponad te uwzględnione z publikacji <i>Cuchel 2012b</i>	Cuchel M., Meagher E.A., Shah P.K., i.in., <i>Apheresis treatment did not impact the efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Results from the pivotal phase.</i> , Journal of Clinical Lipidology. Conference: 2013 Annual Scientific Sessions of the National Lipid Association Las Vegas, NV United States. Conference Publication: (var.pagings). 2013, 7 (3) (pp 286-287)
<i>Cuchel 2013d</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący inhibicji MTP u ludzi	Cuchel M., Rader D.J., <i>Microsomal transfer protein inhibition in humans</i> , Current Opinion in Lipidology 2013, 24 (3) (pp 246-250)
<i>Cuchel 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza przypadków	Cuchel M., Blom D.J., Averna M.R., <i>Clinical experience of lomitapide therapy in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia.</i> , Atheroscler Suppl. 2014, 15(2):33-45
<i>Cuchel 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do rejestru <i>CASCADE-FH</i> . Chorzy stosowali różne terapie. Brak opublikowanej publikacji pełnotekstowej	Cuchel M., Knowles J., Kindt I., <i>Homozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data from the CASCADE-FH Registry</i> , Journal of Clinical Lipidology 2019, 13:3 (e39)
<i>Davidson 2009</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania <i>NCT00474240</i> oraz <i>NCT00690443</i> , populacja docelowa uczestnicząca w tych badaniach niezgodna z populacją docelową	Davidson M., Littlejohn T., Rodstein S., i.in., <i>Efficacy, safety and tolerability of the MTP inhibitor AEGR-733 combined with atorvastatin.</i> , Atherosclerosis Supplements. Conference: 15th International Symposium on Atherosclerosis Boston, MA United States. Conference Publication: 2009 (var.pagings). 10 (2)
<i>Ewang-Emukowhate 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący leków aktualnie stosowanych obniżających poziom lipidów	Ewang-Emukowhate M, Wierzbicki AS., <i>Lipid-lowering agents.</i> , J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2013 Sep;18(5):401-11
<i>Farnier 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący diagnozy i leczenia ciężkiej hipercholesterolemii (hetero- i homozygotycznej)	Farnier M., Bruckert E., <i>Severe familial hypercholesterolaemia: Current and future management.</i> , Archives of Cardiovascular Diseases 2012, 105 (12) (pp 656-665)
<i>Harada-Shiba 2015</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania prowadzonego wyłącznie w populacji chorych z Japonii	Harada-Shiba M., Yoshida M., Ikewaki K. i in., <i>Efficacy and safety of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia on concurrent lipid-lowering therapy</i> , Circulation 2015, 132 SUPPL. 3
<i>Harada-Shiba 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania prowadzonego wyłącznie w populacji chorych z Japonii	Harada-Shiba M., Ikewaki K., Nohara A. i in., <i>Efficacy and Safety of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia.</i> , J Atheroscler Thromb. 2017, 3;24(4):402-411

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Hegele 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania III fazy. W ramach abstraktu analizowano dane w zależności od mutacji występującej u chorych	Hegele R.A., Shah P.K., DiGioia K. i in., <i>Efficacy of lomitapide across the spectrum of homozygous familial hypercholesterolemia</i> , <i>Atherosclerosis Supplements</i> 2018, 32 (149)
Hovingh 2013	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący diagnozy i leczenia rodzinnej hipercholesterolemii	Hovingh G.K., Davidson M.H., Kastelein J.J.P. i in., <i>Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia</i> , <i>European Heart Journal</i> 2013, 34 (13) (pp 962-971b)
Kameyama 2019	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania prowadzonego wyłącznie w populacji chorych z Japonii	Kameyama N., Maruyama C., Kitagawa F. i in., <i>Dietary Intake during 56 Weeks of a Low-Fat Diet for Lomitapide Treatment in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia</i> , <i>J Atheroscler Thromb.</i> 2019, 26(1):72-83
Kolovou 2016	Niewłaściwa metodyka	Badanie serii przypadków (4 chorych)	Kolovou G.D., Kolovou V., Papadopoulou A. i in., <i>MTP Gene Variants and Response to Lomitapide in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia</i> , <i>J Atheroscler Thromb.</i> 2016, 23(7):878-83
Kolovou 2020	Niewłaściwa metodyka	Opis serii przypadków	Kolovou G., Diakoumakou O., Kolovou V. i in., <i>Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia</i> , <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2020; 27(2):157-165
Larrey 2018	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania LOWER. Dane dla 3 lat obserwacji. Do raportu włączono publikację przedstawiającą dane dla 5 lat obserwacji	Larrey D., Underberg J., Cannon C.P. i in., <i>Long-term liver safety of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Three-year data from lower</i> , <i>Atherosclerosis Supplements</i> (2018) 32 (153)
Larrey 2018a	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowy ab do LOWER - dane dla 3 lat. W raporcie analizowano dane z publikacji przedstawiającej wyniki dla 5 lat obserwacji	Larrey D., Underberg J., Cannon C. i in., <i>Long-term liver safety of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Three-year data from the lomitapide observational worldwide evaluation registry (LOWER)</i> , <i>Journal of Hepatology</i> 2018 68 Supplement 1 (S588)
Leipold 2016	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do analizy modelowania wpływu LOM na redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu	Leipold R., Raal F., Ishak J. i in., <i>Potential efficacy of lomitapide, a MTP (microsomal triglyceride transfer protein) inhibitor, on survival in homozygous familial hypercholesterolaemia (HOFH): Results of an event modelling analysis</i> , <i>Value in Health</i> 2016, 19:7 (A373-A374)
Leipold 2017	Niewłaściwa metodyka	Analiza modelowania wpływu LOM na redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu	Leipold R., Raal F., Ishak J. i in., <i>The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia: A modelling analysis</i> , <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2017, 24(17):1843-1850
Mancini 2011	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący diagnozy, prewencji oraz leczenia działań niepożądanych	Mancini G.B.J., Baker S., Bergeron J. i in., <i>Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Proceedings of a Canadian Working Group</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		powodowanych przez statyny oraz ich nietolerancji	<i>Consensus Conference.</i> , Canadian Journal of Cardiology 2011, 27 (5) (pp 635-662)
<i>Marais 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący leczenia rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii	Marais A.D., Blom D.J., <i>Recent advances in the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia.</i> , Current Opinion in Lipidology 2013, 24 (4) (pp 288-294)
<i>Meagher 2009</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania NCT00559962, populacja docelowa uczestnicząca w tych badaniach niezgodna z populacją docelową	Meagher E., Davidson M., Rosen M., i.in., <i>Effects of low dose MTP inhibition alone and in combination with other lipid-lowering drugs on hepatic fat and plasma lipids.</i> , Atherosclerosis Supplements. Conference: 15th International Symposium on Atherosclerosis Boston, MA United States. Conference Publication: 2009 (var.pagings). 10 (2)
<i>Morrow 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący nowych opcji terapeutycznych w leczeniu HoFH	Morrow T., <i>For patients who inherit homozygous familial hypercholesterolemia, 2 new treatments available.</i> , Managed Care 2013, 22 (3) (pp 47-48)
<i>Nohara 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania prowadzonego wyłącznie w populacji chorych z Japonii	Nohara A., Otsubo Y., Yanagi K. i in., <i>Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study.</i> , J Atheroscler Thromb. 2019, 26(4):368-377
<i>Panno 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący nowego zastosowania lomitapidu w leczeniu HoFH	Panno M.D., Cefalu A.B., Averna M.R., <i>Lomitapide: A novel drug for homozygous familial hypercholesterolemia.</i> , Clinical Lipidology 2014, 9 (1) (pp 19-32)
<i>Parhofer 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, monografia lomitapidu	Parhofer K.G., <i>Lomitapide.</i> , American Journal of Cardiovascular Drugs 2011, 11 (5) (pp 347-352)
<i>Raal 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Niewłaściwa metodyka, komentarz redakcyjny	Raal F.J., <i>Lomitapide for homozygous familial hypercholesterolaemia.</i> , The Lancet 2013, 381 (9860) (pp 7-8)
<i>Rader 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do <i>Cuchel 2013b</i> , nie przedstawiono dodatkowych danych ponad te z publikacji głównej	Rader D.J., <i>A phase 3 study of the microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia.</i> , Journal of Clinical Lipidology. Conference: 2012 Annual Scientific Sessions of the National Lipid Association Scottsdale, AZ United States. Conference Publication: 2012, (var.pagings). 6 (3) (pp 282-283)
<i>Rader 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący nowych opcji terapeutycznych w leczeniu HoFH	Rader D.J., Kastelein J.J.P., <i>Lomitapide and mipomersen: Two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia.</i> , Circulation 2014, 129 (9) (pp 1022-1032)
<i>Robinson 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd wytycznych	Robinson J.G., <i>Management of familial hypercholesterolemia: A review of the recommendations from the national lipid</i>

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>association expert panel on familial hypercholesterolemia.</i> , Journal of Managed Care Pharmacy 2013, 19 (2) (pp 139-149)
Ruiz 2018	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do serii przypadków z Kolumbii	Ruiz A., Patino L.F., Amaya K.J. i in., <i>Homozygous familial hypercholesterolemia: A study of 36 cases with phenotype of homozygous familial hypercholesterolemia in Colombia</i> , European Heart Journal 2018, 39 Supplement 1 (1304)
Ruiz 2020	Niewłaściwa metodyka	Język inny niż j. polski i j. angielski	Ruiz Á.J., Patiño L.F., Amaya K. i in., <i>Familial hypercholesterolaemia: A study of 36 cases with a phenotype of homozygous familial hypercholesterolaemia</i> , Revista Colombiana de Cardiologia 2020, 27:6 (498-507)
Sahebkar 2013	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący nowych terapii obniżających stężenie cholesterolu LDL	Sahebkar A, Watts GF., <i>New LDL-Cholesterol Lowering Therapies: Pharmacology, Clinical Trials, and Relevance to Acute Coronary Syndromes.</i> , Clin Ther. 2013 Aug;35(8):1082-98
Samaha 2008	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane dotyczące porównania LOM vs LOM+ezetymib vs ezetymib w populacji chorych na umiarkowaną hipercholesterolemię	Samaha F.F., McKenney J., Bloedon L.A.T., i.in., <i>Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia.</i> , Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine 2008, 5 (8) (pp 497-505)
Santos 2014	Niewłaściwa metodyka	Artykuł redakcyjny	Santos R.D., <i>Lipid-lowering treatment for homozygous familial hypercholesterolaemia.</i> , The Lancet 2013, 381 (9873) (pp 1182)
Sperlongano 2018	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do DLCN. Tylko 2 chorych z HoFH było leczonych LOM	Sperlongano S., Gragnano F., Natale F. i in., <i>Lomitapide in homozygous familial hypercholesterolemia: cardiology perspective from a single-center experience.</i> , J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2018,19(3):83-90
Stefanutti 2016	Niewłaściwa metodyka	Seria 7 przypadków z Włoch	Stefanutti C., Morozzi C., Di Giacomo S. i in., <i>Management of homozygous familial hypercholesterolemia in real-world clinical practice: A report of 7 Italian patients treated in Rome with lomitapide and lipoprotein apheresis.</i> , J Clin Lipidol. 2016, 10(4):782-789
Toth 2015	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania w którym uczestniczyli chorzy z hiperlipidemią. LOM podawano w zwiększających się dawkach	Toth P.P., Case D., Joshi P. i in., <i>Impact of lomitapide and lomitapide/ezetimibe combination therapy on low-density lipoprotein subfractions and risk marker ratios</i> , Atherosclerosis 2015, 241:1 (e203-e204)
Underberg 2015	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do rejestru LOWER. W abstrakcie przedstawiono dane dotyczące założeń rejestru	Underberg J.A., Kastelein J., Larrey D. i in., <i>Lower: A registry evaluating long-term lomitapide use in patients with homozygous familial hypercholesterolemia</i> , Journal of Clinical Lipidology 2015, 9:3 (445)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Underberg 2016	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do rejestru LOWER. Dane analizowano dla krótszego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej, w której zaprezentowano dane dla 5 lat obserwacji	Underberg J., Cannon C., Larrey D. i in., <i>Global realworld data on the use of lomitapide in treating homozygous familial hypercholesterolemia: The lomitapide observational worldwide evaluation registry (lower), twoyear data</i> , Circulation 2016, 134 Supplement 1
Underberg 2016a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do rejestru LOWER. Dane analizowano dla krótszego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej, w której zaprezentowano dane dla 5 lat obserwacji	Underberg J., Larrey D., Makris L. i in., <i>Lomitapide observational worldwide evaluation registry (LOWER): One-year data</i> , Journal of Clinical Lipidology (2016) 10:3 (690)
Underberg 2018a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do rejestru LOWER. Dane analizowano dla krótszego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej, w której zaprezentowano dane dla 5 lat obserwacji	Underberg J., Cannon C.P., Larrey D. i in., <i>Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Three-year data from lower</i> , Atherosclerosis Supplements 2018, 32 (24)
Underberg 2018b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do rejestru LOWER. Dane analizowano dla krótszego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej, w której zaprezentowano dane dla 5 lat obserwacji	Underberg J., Cannon C., Larrey D. i in., <i>Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Three-year data from the lomitapide observational worldwide evaluation registry (lower)</i> , Journal of the American College of Cardiology 2018, 71:11 Supplement 1
Wierzbicki 2013	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący nowych opcji terapeutycznych obniżających stężenie cholesterolu LDL	Wierzbicki A.S., Viljoen A., Hardman T.C., Mikhailidis D.P., <i>New therapies to reduce low-density lipoprotein cholesterol.</i> , Current Opinion in Cardiology 2013, 28 (4) (pp 452-457)

## 7.9. Skale oceny jakości badań

**Tabela 53.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	



**Tabela 54.**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Tak Nie
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Tak Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Tak Nie
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Tak Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Tak Nie Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Tak Nie Nie ma zastosowania
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Tak Nie
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Tak Nie Nie ma zastosowania
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem  
przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań  
przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań  
przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań  
przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 55.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 56.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCA<sup>s</sup>PATLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
<b>Dobór próby</b>		
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)	
	d) nie określono metody doboru kohorty	
	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCAsPATLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
2) Dobór kohorty bez narażenia	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	..... (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

**Tabela 57.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy chorych
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania



## 7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 60.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak Rozdział: 3.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdział: 3.6.1, 7.5, 7.6.
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdział: 3.9, 3.10, 3.11
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdział: 3.6.2, 7.7.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdział: 7.3, 7.4.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdział: 3.6, 7.8.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemiejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdział: 7.7.

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdział: 7.7.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdział: 7.7.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdział: 7.7.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdział: 7.7.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdział: 3.6.2.1, 7.7.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział: 7.7.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdział: 7.7.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdział: 3.9, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdział: 3.6.3, 3.14, 3.15.

## 8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	20
Tabela 2. Wstępna charakterystyka włączonych badań pierwotnych.....	30
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....	36
Tabela 4. Interpretacja parametrów ocenianych w badaniu włączonym do analizy.....	47
Tabela 5. Zmiana stężenia cholesterolu LDL [mmol/l] względem wartości początkowych.....	48
Tabela 6. Częstość występowania redukcji stężenia cholesterolu LDL.....	49
Tabela 7. Zmiana częstości stosowania aferezy wykonana w oparciu o dane odnośnie zmiany stężenia cholesterolu LDL.....	50
Tabela 8. Zmiana stężenia cholesterolu LDL [mmol/l] względem wartości początkowych, analiza w podgrupach chorych stosujących aferezę LDL i jej niestosujących...50	50
Tabela 9. Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego [mmol/l] względem wartości początkowych .....	52
Tabela 10. Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych, analiza w podgrupach chorych stosujących aferezę LDL i jej niestosujących...52	52
Tabela 11. Zmiana stężenia VLDL [mmol/l] względem wartości początkowych .....	53
Tabela 12. Zmiana stężenia cholesterolu nie-HDL [mmol/l] względem wartości początkowych .....	54
Tabela 13. Zmiana stężenia cholesterolu HDL [mmol/l] względem wartości początkowych ..55	55
Tabela 14. Zmiana stężenia trójglicerydów [mmol/l] względem wartości początkowych.....	55
Tabela 15. Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych, analiza w podgrupach chorych stosujących aferezę LDL i jej niestosujących.....	56
Tabela 16. Zmiana stężenia apolipoproteiny B [g/l] względem wartości początkowych.....	57



---

Tabela 17. Zmiana stężenia apolipoproteiny B względem wartości początkowych, analiza w podgrupach chorych stosujących aferezę LDL i jej niestosujących.....	57
Tabela 18. Zmiana stężenia lipoproteiny(a) [μmol/l] względem wartości początkowych.....	58
Tabela 19. Zmiana stężenia apolipoproteiny A-I [g/l] względem wartości początkowych .....	59
Tabela 20. Zmiana stężenia lipidów i lipoprotein w surowicy w stosunku do wartości początkowych – <i>Cuchel 2013</i> i długoterminowe przedłużenie badania .....	60
Tabela 21. Częstość osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C wg EAS przynajmniej raz podczas leczenia – <i>Cuchel 2013</i> i przedłużenie badania .....	62
Tabela 22. Średnia zmiana stężenia lipidów i lipoprotein w surowicy względem wartości początkowych – <i>D’ErasmO 2017</i> .....	63
Tabela 23. Mediana zmiany stężenia lipidów i lipoprotein w surowicy względem wartości początkowej – <i>D’ErasmO 2021a</i> .....	65
Tabela 24. Mediana zmiany lipidów i lipoprotein w surowicy względem wartości początkowych – <i>D’ErasmO 2021b</i> .....	66
Tabela 25. Średnia bezwzględna zmiana stężenia lipidów i lipoprotein w surowicy względem wartości wyjściowych (populacja FAS) – rejestr <i>LOWER</i> .....	68
Tabela 26. Częstość występowania zgonów .....	70
Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	71
Tabela 28. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	74
Tabela 29. Częstość występowania podwyższonego stężenia AlAT i/lub AspAT, bilirubiny oraz fosfatazy alkalicznej .....	75
Tabela 30. Zmiana zawartości tłuszczu w wątrobie .....	76
Tabela 31. Zmiana stężenia CRP [mg/dl] .....	77
Tabela 32. Zmiana stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i niekarboksylowanej osteokalcyny na podstawie badania <i>Cuchel 2013</i> .....	78

---

---

Tabela 33. Zmiana stężenia niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT)....	78
Tabela 34. Zmiana masy ciała.....	79
Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	80
Tabela 36. Częstość występowania MACE .....	81
Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia LOM.....	82
Tabela 38. Profil bezpieczeństwa LOM (analiza FAS) na podstawie rejestru LOWER.....	83
Tabela 39. Dostosowywanie dawki i kontrolowanie chorych, u których wystąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych .....	90
Tabela 40. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych z HoFH.....	97
Tabela 41. Schemat badań czynnościowych wątroby.....	99
Tabela 42. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lomitapidem .....	102
Tabela 43. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lomitapidem .....	103
Tabela 44. Podsumowanie skuteczności LOM – ocena parametrów lipidowych na podstawie % zmiany względem wartości początkowej po 26, 78, 126 i 270 tygodniach terapii.....	107
Tabela 45. Profil bezpieczeństwa ogółem.....	111
Tabela 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych) w czasie stosowania dawki LOM 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg i 80 mg.....	121
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	125

---

---

Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	125
Tabela 49. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	127
Tabela 50. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy.....	128
Tabela 51. Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2 .....	132
Tabela 52. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	146
Tabela 53. Kryteria Cook.....	152
Tabela 54. Skala AMSTAR 2.....	153
Tabela 55. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	154
Tabela 56. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	154
Tabela 57. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	155
Tabela 58. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	157
Tabela 59. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	157
Tabela 60. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	158

---

---

## 9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....24

---

## 10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ab. konf. Aversa 2012	Aversa M., Cuchel M., Meagher E. i in., A phase 3 study of lomitapide, a microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH), <i>Perfusion (Germany)</i> 2012, Conference Publication 25 (5):175
Ager 2018	Ager M., Phillips H., <i>Real-world low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) reductions experienced with lomitapide modelled to potentially increase life-expectancy in homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH)</i> , Arduvo Limited, London, United Kingdom, 2 Amryt Pharmaceuticals, Dublin, Ireland 2018
Ai 2010	Ai M., Otokożawa S., Asztalos B.F., i in., <i>Small Dense LDL Cholesterol and Coronary Heart Disease: Results from the Framingham Offspring Study</i> , <i>Clinical Chemistry</i> 2010, 56(6):967–976
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Lojuxta™ (lomitapid) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, MAHTA, Warszawa 2022 r.
Banach 2016	Banach M., Jankowski P., Józwiak J. i in., <i>Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016</i> , Suplement do „Lekarza Rodzinnego” nr 6/2016
Banach 2021	Banach M., Burchardt P., Chlebus K. i in., <i>Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021</i> , <i>Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce</i> 2021; 7(3):113-222
Barrell 2021	Barrell A., <i>What to know about VLDL cholesterol</i> , <i>Medical News Today</i> 2021, <a href="https://www.medicalnewstoday.com/articles/vldl-cholesterol">https://www.medicalnewstoday.com/articles/vldl-cholesterol</a> (data dostępu: 20.01.2022)
Ben-Omran 2019	Ben-Omran T., Masana L., Kolovou G., <i>Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia</i> , <i>Adv Ther</i> 2019, 36:1786–1811
Camont 2011	Camont L., Chapman M.J., Kontush A., <i>Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease</i> , <i>Trends in Molecular Medicine</i> 2011, 17(10):594-603
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017, <a href="https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf">https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf</a> (data dostępu: 12.01.2021 r.)
CTT 2010	Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, <i>Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials</i> , <i>Lancet.</i> 2010, 376(9753):1670–1681
Defesche 2004	Defesche J.C., <i>Low-density lipoprotein receptor--its structure, function, and mutations</i> . <i>Semin Vasc Med.</i> 2004; 4(1):5-11
ESC 2021	Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. i in., <i>2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice</i> , <i>European Heart Journal</i> 2021; 42:3227-3337
ESC_EAS 2019	Mach F., Baigent C., Catapano A.L. i in., <i>2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk</i> , <i>European Heart Journal</i> 2020; 41:111-188
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 13.01.2022 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Gajewski 2012	Gajewski P. (red.), Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012, Medycyna Praktyczna 2012
Georgila 2019	Georgila K., Vyrila D., Drakos E., <i>Apolipoprotein A-I (ApoA-I), Immunity, Inflammation and Cancer</i> , <i>Cancers</i> 2019; 11:1097
Higgins 2022	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3</i> , The Cochrane Collaboration 2023, <a href="http://www.cochrane-handbook.org">www.cochrane-handbook.org</a> (data dostępu: 12.01.2022 r.)
KCHR	Krajowe Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej, <i>Interpretacja wyników</i> , <a href="http://hipercholesterolemia.com.pl/Lipidogram,15,56.html">http://hipercholesterolemia.com.pl/Lipidogram,15,56.html</a> (data dostępu: 12.01.2022 r.)
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf</a> (data dostępu: 12.02.2021 r.)
Kolovou 2020	Kolovou G., Diakoumakou O., Kolovou V. i in., <i>Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia</i> , <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2020; 27(2):157-165
Łacko 2011	Łacko A., Powikłania żołądkowo-jelitowe i wątrobowe związane z leczeniem lapatynibem, <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2011; 7, supl. E: E1–E5
Musialik 2012	Musialik K., Pupek-Musialik D., <i>Cholesterol frakcji LDL - nowe możliwości terapii - jak osiągnąć cel?</i> , <i>Forum Zaburzeń Metabolicznych</i> 2010, 1(1):1-11
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence, National Institute for Health and Care Excellence, <i>Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification</i> , <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/cardiovascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-pdf-35109807660997">https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/cardiovascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-pdf-35109807660997</a> , NICE 2016 (data dostępu: 07.01.2022 r.)
PRISMA	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A. i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Raal 2013	Raal F., <i>Lomitapide for homozygous familial hypercholesterolaemia</i> , <i>Lancet</i> 2013, 381:7-8
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <i>Dz.U.</i> 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i> , <a href="http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp">http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp</a> (data dostępu: 07.01.2022 r.)
Wożakowska-Kapłon 2012	Wożakowska-Kapłon B., Barylski M., Salwa P. i in., <i>Zalecenia postępowania w dyslipidemii — propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych</i> , <i>WYBRANE PROBLEMY KLINICZNE</i> 2012, 261-282
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
<b>Opracowania wtórne włączone do analizy</b>	
Wei 2022	Wei N., Hu Y., Li S., <i>Efficacy and Safety of Lomitapide in Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: A Systematic Review</i> , <i>Rev. Cardiovasc. Med.</i> 2022; 23(5): 151

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Liu 2017	Liu X., Men P., Wang Y., <i>Efficacy and Safety of Lomitapide in Hypercholesterolemia</i> , Am J Cardiovasc Drugs (2017) 17:299–309
CADTH 2015a	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Common Drug Review, Clinical Review Report, <i>CDR CLINICAL REVIEW REPORT FOR JUXTAPID</i> , CADTH 2015
Perry 2013	Perry C.M., <i>Lomitapide: A review of its use in adults with homozygous familial hypercholesterolemia.</i> , American Journal of Cardiovascular Drugs 2013, 13(4):285-296
<b>Badania pierwotne włączone do analizy</b>	
ab. konf. ab. konf. Blom 2016a	Blom D.J., Aversa M.R., Meagher E.A. i in., <i>Long-Term Efficacy and Safety of Lomitapide for the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results of the Phase 3 Extension Trial</i> , Journal of Clinical Lipidology 2016; 10(3):708-710
ab konf. Cuchel 2012a	Cuchel M., A phase 3 study of the Microsomal Triglyceride Transfer protein (MTP) inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia, European Heart Journal 2012, Conference Publication 33:951
ab konf. Cuchel 2012b	Cuchel M., Meagher E.A., Du Toit Theron H. i in., Apheresis treatment does not affect the lipid-lowering efficacy of lomitapide, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia, Circulation 2012, Conference Publication 21 SUPPL:126
ab. konf. Cuchel 2013a	Cuchel M., Meagher E.A., Shah P.K. i in., Management of aminotransferase elevations observed in a phase 3 study of patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated with lomitapide, Journal of Clinical Lipidology 2013, Conference Publication 7 (3):263-264
ab. konf. Cuchel 2013b	Cuchel M., Blom D.J., Aversa M.R., i.in, Sustained LDL-C lowering and stable hepatic fat levels in patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated with the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, lomitapide: Results of an ongoing long-term extension study, Circulation. Conference: American Heart Association 2013 Scientific Sessions and Resuscitation Science Symposium Dallas, TX United States, Conference Publication: (var.pagings). 128 (22 SUPPL. 1), 2013
ab. konf. Underberg 2018	Underberg J.A., Harada-Shiba M., Hegele R. i in., <i>LDL-C Therapeutic Target Attainment in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia treated with Lomitapide</i> , Journal of Clinical Lipidology 2018; 12(2):561-562
Blom 2018	Blom D.J., Cuchel M., Ager M., Phillips H., <i>Target achievement and cardiovascular event rates with Lomitapide in homozygous Familial Hypercholesterolaemia</i> , Orphanet J Rare Dis. 2018; 13(1):96
Cuchel 2013	Cuchel M., Meagher E.A., du Toit Theron H. i in., <i>Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study</i> , Lancet 2013, 381 (9860): 40-46
D'Erasmus 2017	D'Erasmus L., Cefalù A.B., Noto D. i in., <i>Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy.</i> , Adv Ther. 201; 34(5):1200-1210
D'Erasmus 2021a	D'Erasmus L., Gallo A., Cefalù A.B. i in., <i>Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross-national retrospective survey</i> , Orphanet J Rare Dis. 2021; 16(1):381
D'Erasmus 2021b	D'Erasmus L., Steward K., Cefalù A.B. i in., <i>Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study</i> , Eur J Prev Cardiol. 2022; 29(5):832-841
EMA 2013	European Medicines Agency, Assessment report, Lojuxta International non-proprietary name: Lomitapide, 30 May 2013 EMA/CHMP/274464/2013, <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002578/WC500148551.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002578/WC500148551.pdf</a> (data dostępu 02.04.2014r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Stefanutti 2015	Stefanutti C., Blom D.J., Averna M.R. i in., <i>The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia - a post-hoc analysis of a Phase 3, single-arm, open-label trial.</i> <i>Atherosclerosis</i> 2015; 240(2):408-414
Underberg 2020	Underberg J.A., Cannon C.P., Larrey D. i in., <i>Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER)</i> , <i>J Clin Lipidol.</i> 2020; 14(6):807-817
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>	
ADRReports	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <a href="https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&amp;PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&amp;Action=Navigate&amp;P0=1&amp;P1=eq&amp;P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&amp;P3=1+131726">https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&amp;PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&amp;Action=Navigate&amp;P0=1&amp;P1=eq&amp;P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&amp;P3=1+131726</a> (data dostępu 12.01.2022r.)
ChPL Lojuxta®	European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego Lojuxta® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lojuxta-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lojuxta-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu 12.01.2022 r.)
FDA 2013	Food and Drug Administration, Charakterystyka Produktu Leczniczego Juxtapid® <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203858s002lbl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203858s002lbl.pdf</a> (data dostępu 12.01.2022 r.)
FDA 2019	Food and Drug Administration, Charakterystyka Produktu Leczniczego Juxtapid® <a href="https://mahta.sharepoint.com/Shared%20Documents/Bie%C5%BC%C4%85ce/Lojuxta/KLINIKA/AKL/Dodatkowa%20ocena%20bezpiecze%C5%84stwa/FDA%20Juxtapid%202019.pdf?CT=1657187978362&amp;OR=ItemsView">https://mahta.sharepoint.com/Shared%20Documents/Bie%C5%BC%C4%85ce/Lojuxta/KLINIKA/AKL/Dodatkowa%20ocena%20bezpiecze%C5%84stwa/FDA%20Juxtapid%202019.pdf?CT=1657187978362&amp;OR=ItemsView</a> (data dostępu: 12.01.2022 r.)
EMA 2013	European Medicines Agency, Assessment report, Lojuxta International non-proprietary name: Lomitapide, 30 May 2013 EMA/CHMP/274464/2013, <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002578/WC500148551.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002578/WC500148551.pdf</a> (data dostępu 12.01.2022 r.)
EMA 2021	European Medicines Agency, Lojuxta (lomitapide): Reminder to monitor the liver function of patients treated with Lojuxta and to avoid use in pregnancy. 2021, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-reminder-monitor-liver-function-patients-treated_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-reminder-monitor-liver-function-patients-treated_en.pdf</a> (data dostępu: 07.07.2022 r.)
WHO UMC	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, <a href="https://www.vigiaccess.org/">https://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu 12.01.2022 r.)