



IGNORANTIA NOCET

Lojuxta[®] (lomitapid) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Analiza problemu decyzyjnego
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

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

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
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 problemu decyzyjnego* 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"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Aktualna praktyka kliniczna; • Niezaspokojona potrzeba lecznicza; • Interwencja; • Rekomendacje finansowe; • Uzasadnienie wyboru komparatora; • Kierunki analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis wytycznych klinicznych; • Opis komparatorów.

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

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.....	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogenezę	15
3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby	16
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	20
3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą	21
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	22
4.1. Wytyczne kliniczne.....	23
4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	41
4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	42
5. Interwencja – lomitapid.....	44
5.1. Rekomendacje finansowe	46
5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	46
5.1.2. Rekomendacje AOTMiT	48
6. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	48

6.1. Opis komparatora – standardowa terapia z lub bez aferezy	50
7. Efekty zdrowotne.....	60
8. Rodzaj i jakość dowodów	63
9. Kierunki analiz – PICOS	64
10. Załączniki	68
10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	68
11. Spis tabel	69
13. Bibliografia.....	70

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACC	ang. <i>American College of Cardiology</i> – Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne
AHA	ang. <i>American Heart Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
ANCWG	ang. <i>Australasia Network Consensus Working Group</i> – grupa robocza ds. konsensusu sieci Australazji
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ApoB	Apolipoproteina B
ASCVD	ang. <i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i> – choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycy
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCS	ang. <i>Canadian Cardiovascular Society</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTCA	ang. <i>computed tomography coronary angiography</i> – angiografia tętnic wieńcowych przy pomocy tomografii komputerowej
CVD	ang. <i>Cardiovascular Disease</i> – choroba sercowo-naczyniowa
EAS	ang. <i>European Atherosclerosis Society</i> – Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
FH	ang. <i>familial hypercholesterolaemia</i> – hipercholesterolemia rodzinna
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości
HDL-C	cholesterol HDL
HeFH	ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolaemia</i> – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
HMG-CoA	3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A
HoFH	ang. <i>homozygous familial hypercholesterolaemia</i> – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IAS	ang. <i>International Atherosclerosis Society</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Miażdżycowe
JAS	ang. <i>Japan Atherosclerosis Society</i> – Japońskie Towarzystwo Miażdżycowe
KLRwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
LDL	lipoproteiny o małej gęstości
LDL-C	cholesterol LDL

Skrót	Rozwinięcie
LOM	lomitapid
MTP	ang. <i>microsomal triglyceride transfer protein</i> – mikrosomalne białkotransportujące trójglicerydy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCSK9	ang. <i>proprotein convertase subtilisin/kexin 9</i> – konwertaza białkowa subtylizyna/keksyna typu 9
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTDL	Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> – organizacja zrzeszająca lekarzy ogólnych w Australii
RCT	ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
SFSN PTK	Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TC	ang. <i>total cholesterol</i> – cholesterol całkowity
TG	trójglicerydy
USG	ultrasonografia
VLDL	ang. <i>very low density lipoprotein</i> – lipoproteina bardzo niskiej gęstości
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

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 oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Lojuxta® (lomitapid) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS:

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊕ proponowana interwencja (I);
 - ⊕ proponowane komparatory (C);
 - ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - ⊕ rodzaj włączanych badań (S).
-

POPULACJA

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). Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Lojuxta® jest ograniczona względem wskazania z ChPL zawężającymi zapisami wnioskowego *Programu lekowego*.

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 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 FH.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Statyny są leczeniem z wyboru w przypadku hipercholesterolemii ze względu na ich zdolność do obniżania stężenia cholesterolu LDL i dobrze udokumentowane korzyści pod względem zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Jednak statyny nie zawsze są odpowiednie u chorych z HoFH. Możliwości leczenia farmakologicznego są obecnie ograniczone i zazwyczaj niewystarczające.

Aferesa lipoproteinowa to zabieg inwazyjny, wykonywany wyłącznie w wybranych szpitalach w trybie ambulatoryjnym lub stacjonarnym. Nie wszyscy chorzy kwalifikują się do tej metody ze względu na częstotliwość zabiegów (przynajmniej dwa razy w tygodniu) oraz konieczność utrzymania dostępu naczyniowego.

Obecnie w Polsce dostępny jest Program lekowy: *Leczenie inhibitorami PCSK-9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)* [Załącznik B.101]. Do programu kwalifikuje się chorych z pewną diagnozą rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii. Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej stanowi kryterium uniemożliwiające włączenie do programu. Oznacza to że obecnie w Polsce tylko jedna grupa chorych z hipercholesterolemią rodzinną posiada dostęp do leczenia w ramach Programu lekowego.

Aktualnie 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. LOM jest jednym z najbardziej obiecujących nowych leków w leczeniu HoFH.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Lojuxta®.

Lomitapid jest selektywnym inhibitorem wewnątrzkomórkowego, mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (MTP), które występuje w świetle retikulum endoplazmatycznego i odpowiada za wiązanie pojedynczych cząsteczek lipidów oraz ich transport między błonami. Białko MTP odgrywa kluczową rolę w gromadzeniu w wątrobie i jelitach lipoprotein zawierających apolipoproteinę B (ApoB). 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);">KOMPARATOR</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 standardowa terapia stosowana z lub bez aferezy LDL.</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);">PUNKTY KOŃCOWE</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"> ⊕ zmiana parametrów lipidowych tj. cholesterolu LDL, HDL i całkowitego, triglicerydów, VLDL, lipoprotein względem wartości początkowych; ⊕ zastosowanie aferezy; ⊕ wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych; ⊕ profil bezpieczeństwa. <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);">METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ⊕ Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). ⊕ Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). ⊕ Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). ⊕ Publikacje pełnotekstowe. ⊕ Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. ⊕ Publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać Analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Lojuxta® (lomitapid) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 [Rozporządzenie MZ] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS:

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊗ proponowana interwencja (I);
 - ⊗ proponowane komparatory (C);
 - ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - ⊗ rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny – homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

3.1. Populacja docelowa

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) [ChPL Lojuxta®].

Należy zawsze potwierdzić genetycznie występowanie HoFH, jeśli jest to możliwe. Należy wykluczyć inne postacie hiperlipoproteinemii pierwotnej i wtórne przyczyny hipercholesterolemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy) [ChPL Lojuxta®].

Lek Lojuxta® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego*. Refundacja w ramach *Programu lekowego* umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Lojuxta® jest więc ograniczona względem wskazania z ChPL zawężającymi zapisami *Programu lekowego*.

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową (homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna).

3.2. Definicja i klasyfikacja

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna należy do grupy zaburzeń zwanych dyslipidemiami. Jest to niejednolity zespół zaburzeń gospodarki lipidowej o różnorodnej patogenezie, charakteryzujących się występowaniem nieprawidłowego stężenia którejkolwiek z frakcji lipidów i/lub lipoprotein w osoczu. Zgodnie z klasyfikacją kliniczną do dyslipidemii zalicza się: hipercholesteromię, aterogenną dyslipidemię i hipertriglicydemię oraz zespół chylomikronemii [SFSN PTK 2018, Cybulska 2010].

Skróconą charakterystykę wyżej wymienionych zaburzeń przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 1.
Klasyfikacja kliniczna dyslipidemii

Rodzaj zaburzenia	Cholesterol całkowity	Cholesterol LDL*	Triglicerydy	Inne zaburzenia
Hipercholesterolemia	≥ 190 mg/dl	≥ 115 mg/dl	w normie	-
Aterogenna dyslipidemia	w normie lub umiarkowanie zwiększony	w normie lub umiarkowanie zwiększony	≥ 150 mg/dl	małe gęste LDL, niski cholesterol HDL**
Hipertriglicerydemia	w normie	w normie	≥ 150 mg/dl	
Zespół chylomikronemii	na ogół wysoki	zazwyczaj >1000 mg/dl	-	chylomikrony w osoczu na czczo i/lub duże stężenie cholesterolu VLDL***

*LDL – lipoproteina niskiej gęstości

**HDL – lipoproteina wysokiej gęstości

***VLDL – lipoproteina bardzo niskiej gęstości

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Cybulska 2010]

Hipercholesterolemia definiowana jest jako występowanie w osoczu stężenia TC ≥ 190 mg/dl (≥ 5,0 mmol/l) lub występowanie stężenia LDL-C przekraczającego wartości zalecane w danej grupie ryzyka sercowo-naczyniowego [SFSN PTK 2018]. Wyróżnia się hipercholesterolemie:

- ⊕ pierwotne, czyli uwarunkowane genetycznie, występujące w jednej z trzech postaci: hipercholesterolemia rodzinna (FH), rodzinny defekt apo B100 lub hipercholesterolemia wielogenowa;
- ⊕ wtórne, będące objawem:
 - innych chorób np.: niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy; przewlekła niewydolność nerek, choroby wątroby przebiegające z cholestazą lub
 - przyjmowania niektórych leków np.: progestageny, inhibitory proteazy, kortykosteroidy [Cybulska 2010, Gajewski 2012].

Podsumowanie klasyfikacji hipercholesterolemii przedstawia tabela zamieszczona poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Klasyfikacja genetyczna i patogenetyczna hipercholesterolemii

Klasyfikacja kliniczna	Klasyfikacja genetyczna	Pierwotna przyczyna	Zaburzenia metaboliczne
Hipercholesterolemia pierwotna	Rodzinna hipercholesterolemia	Liczne mutacje powodujące upośledzenie funkcji lub brak receptora komórkowego LDL	Upośledzony katabolizm LDL i nadprodukcja LDL
	Rodzinna złożona hiperlipidemia	Nieznana	Nadprodukcja apo B frakcji VLDL i LDL
	Wielogenowa hipercholesterolemia	Liczne czynniki genetyczne i środowiskowe	Nadprodukcja LDL i zmniejszony ich katabolizm
	Rodzinny defekt apo B	Mutacja apo B powodująca defekt wiązania LDL z receptorem LDL	-
Hipercholesterolemia wtórna	Skutek innych chorób lub przyjmowania niektórych leków		

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Cybulska 2010]

Hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą genetyczną, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, wywołaną przez mutację genu receptora LDL, ze względu na liczbę odziedziczonych alleli zmutowanego genu wyróżniamy:

- ⊕ heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną (HeFH), gdzie chory dziedziczy jeden allel nieprawidłowego genu;
- ⊕ **homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną (HoFH)**, gdzie chory dziedziczy dwa allele nieprawidłowego genu [Cybulska 2010, Idzior-Waluś 2009].

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna to rzadka, zagrażająca życiu choroba. Postać homozygotyczna jest rzadsza i ma cięższy przebieg niż postać heterozygotyczna [HAS 2014]. Hipercholesterolemia rodzinna homozygotyczna charakteryzuje się bardzo wysokimi stężeniem cholesterolu, które można wykryć nawet zaraz po urodzeniu. Cholesterol całkowity (TC) wzrasta średnio 6-krotnie (600–1200 mg/dl), a cholesterol LDL (LDL-C) średnio 5-krotnie (>500 mg/dl) [Broncel 2010, Idzior-Waluś 2009, Raal 2012]. Wysokie stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu 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 [Jakubiak 2020].

W tabeli poniżej (Tabela 3) przedstawiono porównanie zakresów stężeń poszczególnych frakcji lipidów u zdrowych oraz u chorych na HoFH i HeFH.

Tabela 3.
Porównanie zakresów stężeń lipidów w osoczu – prawidłowego, u chorych na HoFH oraz na HeFH

Lipidy (frakcja)	Zakres stężeń prawidłowych	Zakresy stężeń u chorych na HoFH	Zakresy stężeń u chorych na HeFH
Cholesterol całkowity (TC)	Poniżej 190 mg/dl	700–1200 mg/dl	350–500 mg/dl
Cholesterol LDL (LDL-C)	Poniżej 115 mg/dl	> 500 mg/dl	200–300 mg/dl
Cholesterol HDL (HDL-C)	Powyżej 40 mg/dl u mężczyzn, powyżej 46 mg/dl u kobiet	W normie lub nieznacznie poniżej normy	W normie lub nieznacznie poniżej normy
Trójglicerydy (TG)	Poniżej 150 mg/dl	Zazwyczaj w normie lub nieznacznie podwyższony	Zazwyczaj w normie lub nieznacznie podwyższony

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Broncel 2010, Cybulska 2010, Gajewski 2012, Kłosiewicz-Latoszek 2006]

W klasyfikacji ICD-10 hipercholesterolemia rodzinna opisywana jest kodem E78.01 [Klasyfikacja ICD-10].

3.3. Etiologia i patogeneza

Za powstanie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej odpowiada mutacja genu receptora cholesterolu LDL. Receptor ten znajduje się głównie w hepatocytach i odpowiada za wiązanie cholesterolu LDL, który transportowany jest do wątroby oraz innych narządów wewnętrznych [Kłosiewicz-Latoszek 2006, Watts 2012].

Gen dla receptora LDL jest zlokalizowany na chromosomie 19. Opisano około 1600 różnych mutacji genu receptora LDL skutkujących FH [Wożakowska-Kapłon 2012].

W literaturze przedmiotu podaje się, że zakres aktywności receptorów LDL u chorych na HoFH zawiera się w przedziale od 0% do 30% lub dzieli chorych na dwie grupy: tych, u których aktywność receptorów jest niższa niż 2% normalnej aktywności fibroblastów w skórze (*receptor-negative*) oraz tych, u których aktywność tych receptorów wykazuje od 2% do 20-25% (*receptor-defective*). W konsekwencji prowadzi to do znacznego utrudnienia wychwytu oraz transportu cholesterolu LDL do wnętrza hepatocytów [Dedoussis 2004, Idzior-Waluś 2009, Rader 2003].

U zdrowej osoby cholesterol jest transportowany w surowicy głównie za pomocą lipoproteiny niskiej gęstości. Po związaniu LDL oraz cholesterolu, krążące LDL-C są usuwane głównie przez wątrobę na drodze szlaku receptora LDL, który obejmuje związanie receptora z LDL,

następnie wchłonięcie go do wnętrza komórki, oddzielenie LDL od receptora, uwolnienie cholesterolu do komórki oraz recykлизację (ponowne użycie) receptora. Natomiast defekt receptorów LDL, będący podstawowym zaburzeniem w homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, skutkuje zaburzeniami na różnych etapach wyżej opisanego szlak. Ponieważ to receptor determinuje wychwyty cząsteczek LDL-C w wątrobie jego mutacja u osoby chorej na HoFH prowadzi do zahamowania katabolizmu LDL-C i w konsekwencji wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego i LDL w osoczu. Dlatego w przypadku tej grupy chorych obserwuje się bardzo wysokie stężenie cholesterolu całkowitego, najczęściej 700–1200 mg/dl (18–31 mmol/l) – ponad pięciokrotnie wyższe niż średnie wartości dla populacji ogólnej [Kłosiewicz-Latoszek 2006, Watts 2012].

Tak podwyższone stężenie cholesterolu LDL prowadzi do dysfunkcji śródbłonna i absorpcji cholesterolu LDL przez m.in. makrofagi w ścianach tętnic, co w konsekwencji przyspiesza tworzenie się blaszek miażdżycowych. U chorych na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną proces ten rozpoczyna się najczęściej już w momencie narodzin. Szybkość rozwoju miażdżycy jest proporcjonalna do stężenia cholesterolu LDL, dlatego jest znacznie wyższa u osób chorujących na postać homozygotyczną hipercholesterolemii rodzinnej. Postępująca miażdżycy prowadzi do ciężkiej choroby wieńcowej [Kłosiewicz-Latoszek 2006, Watts 2012].

Nadmiar cholesterolu magazynuje się również w innych obszarach ciała, szczególnie w skórze i ścięgnach, tworząc zmiany w postaci żółtaków płaskich, grudkowatych i ścięgnistych oraz żółtaków powiek [Kłosiewicz-Latoszek 2006].

Ten sam lub podobny kliniczny fenotyp hipercholesterolemii rodzinnej może być spowodowany również przez mutacje genu apolipoproteiny B-100 oraz konwertazy białkowej wpływającej na metabolizm cholesterolu PCSK9, dlatego w literaturze przedmiotu także i te defekty genetyczne uznaje się za przyczynę hipercholesterolemii rodzinnej. Pomimo sprawnych receptorów LDL, mutacje te skutkują tymi samymi zaburzeniami funkcjonalnymi usuwania cholesterolu LDL z osocza. Łącznie stanowią niecałe 6% przypadków chorych z objawami hipercholesterolemii rodzinnej [Raal 2012, Watts 2012].

3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby

Wczesna diagnoza od rozpoczęcia terapii pozwala zmniejszyć częstość występowania zawałów serca, zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych oraz obniżyć śmiertelność związaną z przedwczesną chorobą wieńcową i udarem mózgu [Marais 2013, Wożakowska-Kapłon 2012].

Badaniami stosowanymi w diagnostyce homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, są oznaczenie parametrów lipidogramu osocza oraz badania molekularne, w kierunku identyfikacji mutacji, odpowiedzialnej za rozwój choroby [Jakubiak 2020].

Profil lipidowy obejmuje zestaw badań wykonywanych w osoczu/surowicy krwi w celu rozpoznawania oraz monitorowania leczenia dyslipidemii oraz jako ogólny obraz ryzyka sercowo-naczyniowego:

- ⊗ stężenie cholesterolu całkowitego (TC);
- ⊗ stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C);
- ⊗ stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-C);
- ⊗ stężenie cholesterolu nie-HDL (nie-HDL-C);
- ⊗ stężenie triglicerydów (TG);

oraz zlecane zgodnie ze wskazaniami:

- ⊗ stężenie apolipoproteiny B (apoB);
- ⊗ stężenie lipoproteiny (a) [Lp(a)].

Laboratoryjny raport profilu lipidowego poza wynikami oznaczeń/wyliczeń powinien zawierać informację o sposobie określenia stężenia LDL-C oraz docelowe (pożądane) i alarmowe stężenia poszczególnych analitów. Przy podejrzeniu ciężkich dyslipidemii powinien także zawierać informację o konieczności pilnego zgłoszenia się do lekarza w przypadku stężenia LDL-C wskazującego na możliwe rozpoznanie HoFH, tj. >13,0 mmol/l (500 mg/dl) lub stężenia Lp(a) >180 mg/dl (450 nmol/l), wskazującego na bardzo duże ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [Banach 2021].

Profil lipidowy wraz z opisanymi wartościami docelowymi i alarmowymi opisano w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Profil lipidowy

Oznaczenie	Wartości docelowe	Wartości alarmowe
TC	Na czczo i nie na czczo <190 mg/dl (5,0 mmol/l)	>290 mg/dl (7,5 mmol/l) – podejrzenie heterozygotycznej FH
HDL-C	Na czczo i nie na czczo: >40 mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn i >45 mg/dl (1,2 mmol/l) dla kobiet	–
TG	Na czczo <150 mg/dl (1,7 mmol/l); nie na czczo <175 mg/dl (2,0 mmol/l)	>880 mg/dl (10,0 mmol/l) – podejrzenie zespołu rodzinnej chylomikronemii
LDL-C	Na czczo i nie na czczo, ryzyko sercowo-naczyniowe: ⊗ ekstremalne <40 mg/dl (1 mmol/l);	>500 mg/dl (13 mmol/l) – podejrzenie HoFH

	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ bardzo duże <55 mg/dl (1,4 mmol/l); ⊗ duże <70 mg/dl (1,8 mmol/l); ⊗ umiarkowane <100 mg/dl (2,6 mmol/l); ⊗ małe <115 mg/dl (3,0 mmol/l) 	<p>[>300 mg/dl (8 mmol/l) u chorych leczonych]; >190 mg/dl (5,0 mmol/l) – podejrzenie heterozygotycznej FH</p>
Nie-HDL-C	<p>Na czczo i nie na czczo, ryzyko sercowo-naczyniowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ekstremalne <70 mg/dl (1,8 mmol/l); ⊗ bardzo duże <85 mg/dl (2,2 mmol/l); ⊗ duże <100 mg/dl (2,6 mmol/l); ⊗ umiarkowane <130 mg/dl (3,4 mmol/l) 	–
Apo B	<p>Na czczo, ryzyko sercowo-naczyniowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ekstremalne < 55 mg/dl (0,55 g/l); ⊗ bardzo duże < 65 mg/dl (0,65 g/l); ⊗ duże < 80 mg/dl (0,8 g/l); ⊗ umiarkowane < 100 mg/dl (1,0 g/l) 	–
Lp(a)	<p>Na czczo i nie na czczo < 30 mg/dl (75 nmol/l)</p>	<p>30-50 mg/dl (75–125 nmol/l) umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe; >50 mg/dl (125 nmol/l) duże ryzyko sercowo-naczyniowe; >180 mg/dl (450 nmol/l) bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Banach 2021*

Diagnostykę w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej powinno się rozważyć w przypadku:

- ⊗ poziomu cholesterolu LDL powyżej 190 mg/dl u osób dorosłych oraz 150 mg/dl u dzieci;
- ⊗ występowania chorób sercowo-naczyniowych (np. zawał serca, udar mózgu) w młodym wieku (mężczyźni poniżej 55 roku życia, kobiety poniżej 60 roku życia) u chorych lub jego najbliższych krewnych;
- ⊗ występowania objawów takich jak:
 - żółtaki ścięgien (najczęściej lokalizują się w ścięgnach Achillesa i w ścięgnach prostowaników palców dłoni);
 - rąbęk rogówkowy (złogi cholesterolu odkładające się w rogówce oka, u około 50% chorych przed 50. r.ż);
 - kępki żółte powiek (bladżółte grudki występujące na skórze powiek [NPZ 2020]).

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej — skala punktowa (adaptacja skali *The Dutch Lipid Clinic Network-WHO* i *Simon Broome Register*).

Tabela 5.
Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej — skala punktowa (adaptacja skali *The Dutch Lipid Clinic Network-WHO* i *Simon Broome Register*)

Kryteria	Opis	Liczba punktów
Wywiad kliniczny	Przedwczesna choroba wieńcowa u pacjenta (mężczyźni < 55. rż., kobiety < 60. rż.)	2
	Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych u pacjenta (mężczyźni < 55. rż., kobiety < 60. rż.)	1
Wywiad rodzinny	Krewni pierwszego stopnia z rozpoznaną przedwczesną chorobą wieńcową (mężczyźni < 55. rż., kobiety < 60. rż.) LUB	1
	Krewni pierwszego stopnia ze stężeniem LDL-C > 95. percentyla dla wieku i płci w danym kraju (>190 mg/dl [$> 4,9$ mmol/l])	1
	Krewni pierwszego stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkami rogówki LUB	2
	Dzieci i młodzież < 18. rż. ze stężeniem LDL-C > 95. percentyla dla wieku i płci w danym kraju (> 155 mg/dl [> 4 mmol/l])	2
Badanie przedmiotowe	Żółtaki ścięgien	6
	Rąbek rogówki	4
Badania laboratoryjne	Stężenie LDL-C > 325 mg/dl (> 8,5 mmol/l)	8
	Stężenie LDL-C 251–325 mg/dl (6,5–8,4 mmol/l)	5
	Stężenie LDL-C 191–250 mg/dl (5,0–6,4 mmol/l)	3
	Stężenie LDL-C 155–190 mg/dl (4,0–4,9 mmol/l)	1
Badanie genetyczne	Potwierdzona mutacja genu receptora LDL, apoB lub PCSK9	8
Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej		
Pewne		>8
Prawdopodobne		6-8
Możliwe		3-5
Niepotwierdzone		<3

Źródło: opracowanie własne na podstawie *SFSN PTK 2018*

Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej w większości przypadków opiera się na obrazie klinicznym, choć w literaturze coraz częściej podkreśla się wagę badań molekularnych. Diagnostyka genetyczna jest bardzo użytecznym narzędziem w potwierdzaniu rozpoznania FH, szczególnie u osób młodych i w diagnostyce członków rodzin (diagnostyka kaskadowa), ale nie jest ona wymagana do rozpoczęcia terapii [Banach 2021]. Dokładne rozpoznanie i umiejscowienie mutacji wymaga przeprowadzenia badań molekularnych ponad 1600 unikalnych wariantów alleli umiejscowionych w genie receptora LDL [Gajewski 2012]. Rozpoznanie genetyczne wymaga badania DNA, jednak nie zawsze udaje się ustalić odpowiedzialną mutację. Wynik testów genetycznych, chociaż przesądza o rozpoznaniu, nie wpływa na wybór rodzaju leczenia. Doświadczenia ośrodków europejskich wskazują, że

badanie genetyczne w celu potwierdzenia rozpoznania wykonuje się u mniej niż 25% chorych [Banach 2016].

Najbardziej efektywnym sposobem identyfikowania nowych przypadków FH jest diagnostyka kaskadowa u krewnych chorego na podstawie stężenia TC lub LDL-C albo występowania mutacji potwierdzonego w badaniach genetycznych (jeśli badanie było wykonane). Zgodnie z obecnymi zaleceniami badania genetyczne mogą znacznie ułatwić i przyspieszyć diagnozę, ale nie są konieczne do ustalenia rozpoznania. Nie mogą też stanowić kryterium ewentualnych programów terapeutycznych czy refundacji, ponieważ tym samym będą ograniczać dostępność nowoczesnego leczenia [SFSN PTK 2018].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Charakterystyczne objawy homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej związane są przede wszystkim z wysokim stężeniem cholesterolu LDL, wśród nich wymienia się tzw. żółtaki (ang. *xanthomas*) czyli zmiany związane z odkładaniem się cholesterolu w makrofagach ścięgien oraz skóry. Wyróżnia się m.in. żółtaki guzowate łokci, prostowników palców i ścięgna Achillesa oraz powiek [Kłosiewicz-Latoszek 2006, Watts 2012].

Kolejnym objawem HoFH jest obecność charakterystycznego rąbka rogówkowego, powstającego w wyniku nagromadzenia estrów cholesterolu w okolicy przyrąbkowej rogówki, który może pojawić się już w pierwszej lub drugiej dekadzie życia. Należy wspomnieć, że brak wyżej wymienionych objawów nie wyklucza FH [Cybulska 2010, Kłosiewicz-Latoszek 2006, Watts 2012].

Najbardziej zagrażającymi życiu i zdrowiu chorego są złogi cholesterolu w naczyniach krwionośnych, które objawiają się jako przedwczesne oznaki miażdżycy, definiowanej u chorych na HoFH jako ciężka i rozsiana, ponieważ może obejmować większość tętnic: wieńcową, szyjne, biodrowe, udowe oraz aortę. Dlatego też choroby układu krążenia i ostre epizody sercowo-naczyniowe u osób z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej występują już w wieku dziecięcym (nawet w 3. roku życia) oraz nastoletnim [Gajewski 2012, Idzior-Waluś 2009, Kłosiewicz-Latoszek 2006, Wożakowska-Kapłon 2012].

Rokowanie zależy od wieku chorego, poziomu LDL-C i ekspozycji tętnic na stały nadmiar cholesterolu. Wysokie stężenie cholesterolu LDL u chorych na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną jest istotnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia w tej grupie chorych, dlatego wszyscy chorzy na hipercholesterolemię rodzinną zaliczani są do

grupy wysokiego ryzyka chorób serca. U chorych na HoFH chorobę naczyń wieńcowych można zdiagnozować już ok. 10. roku życia, a przed 20. rokiem życia może ona doprowadzić u chorego do przedwczesnego zawału mięśnia sercowego obciążonego wysokim ryzykiem zgonu [Wożakowska-Kapłon 2012].

Według rejestru *Simone Broome Register* prowadzonego w Wielkiej Brytanii śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z FH w wieku 20-39 lat jest 100-razy wyższa niż w zdrowej populacji [Uzasadnienie MZ 2020].

W przypadku choroby nieleczonej większość chorych nie przeżywa powyżej 30. roku życia z powodu nagłego zgonu w wyniku ostrego zawału mięśnia sercowego lub ostrej niewydolności wieńcowej [EMA 2013, Cuchel 2013].

Niestety, w większości krajów na świecie, w tym w Polsce, choroba jest niediagnozowana i nieleczona aż do czasu wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu). Wczesne zdiagnozowanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia hipolipemizującego pozwala w znacznym stopniu ograniczyć powikłania FH [Uzasadnienie MZ 2020].

3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Epidemiologia

Dane epidemiologiczne na temat homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej są niewystarczające [Jakubiak 2020]. Szacowana częstość występowania HoFH wynosi około od 1 na 160 000 do 1 na milion osób [Jakubiak 2020, EMA 2013, Kolovou 2020, SFSN PTK 2018]. Częstość występowania jest wyższa w określonych populacjach – przekracza 0,2% u Żydów aszkenazyjskich pochodzenia litewskiego, Afrykanerów, Kanadyjczyków francuskich, chrześcijańskich Libańczyków, Druzów, Żydów sefardyjskich i Finów [EMA 2013].

W 2020 roku w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku rozpoczął działalność Krajowy Rejestr Hipercholesterolemii Rodzinnej. Rejestr będzie gromadził dane chorych z potwierdzonym rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej (FH) ze wszystkich podmiotów leczniczych na terenie całego kraju [GUMED 2020].

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy jest ograniczona, gdyż do leczenia LOM kwalifikować się będą jedynie chorzy spełniający kryteria włączenia do *Programu lekowego*.

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących Polski w zdefiniowanej populacji. Na stronie Krajowego Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej odnaleziono jedynie informację, że szacowana liczba chorych na hipercholesterolemię rodzinną wynosi 190 000 (odsetek chorych świadomych choroby jest znikomy), przy czym większość stanowi postać heterozygotyczna (1 na 200 urodzeń). Postać homozygotyczna FH występuje 1 na 300 000¹ urodzeń [KCHRa]. W związku z tym, na potrzeby oszacowania wielkości populacji docelowej skorzystano z opinii eksperta klinicznego. Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

Spółeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Chorzy z rodzinną hipercholesterolemią często doświadczają powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak miażdżyca, udar, migotanie przedsionków, ból w klatce piersiowej i zawał serca, wymagających częstych interwencji medycznych lub chirurgicznych w szpitalu. Konsekwencje psychologiczne obejmują wszechobecny lęk przed wystąpieniem powikłań i zgonów związanych z rodzinną hipercholesterolemią u dotkniętych chorobą członków rodziny oraz świadomości, że ich wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe jest niewystarczająco złagodzone za pomocą obecnych metod leczenia [CADTH 2015].

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, przedstawiono w poniższym rozdziale, w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych. W rozdziale 4.1 opisano aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W rozdziale 4.3 omówiono zaś niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

¹ Zależnie od źródła częstotliwość występowania tej choroby w populacji ogólnej szacuje się na 1 przypadek na 160-300 tysięcy osób do 1 przypadku na milion, natomiast dla niektórych populacji częstość występowania choroby istotnie odbiega od tych wartości

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w terapii hipercholesterolemii rodzinnej (w przypadku, gdy dokument dotyczył różnych rodzajów dyslipidemii, przedstawiono jedynie informacje dotyczące hipercholesterolemii rodzinnej z naciskiem na postać homozygotyczną). Przedstawiono dokumenty wydane nie wcześniej niż w 2018 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej.

Wytyczne zagraniczne i polskie

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
Zagraniczne		
ANCWG	2021	Wytyczne przedstawiające model opieki nad chorymi na rodzinną hipercholesterolemię w Australii
CCS	2021	Wytyczne leczenia dyslipidemii w prewencji choroby sercowo-naczyniowej u dorosłych
EAS	2021	Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego u chorych z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka
ESC/EAS	2019	Wytyczne dotyczące leczenia dyslipidemii
NICE	2019	Wytyczne leczenia hipercholesterolemii rodzinnej
RACGP	2019	Zalecenia dotyczące hipercholesterolemii rodzinnej
AHA/ACC	2018	Wytyczne dotyczące leczenia nieprawidłowych poziomów cholesterolu we krwi
CCS	2018	Wytyczne leczenia hipercholesterolemii rodzinnej
Polskie		
PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT	2021	Wytyczne diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce
SFSN PTK	2018	Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce

Podstawę terapii powinna stanowić modyfikacja stylu życia oraz odpowiednia dieta. Zgodnie z wytycznymi u dorosłych chorych na hipercholesterolemię rodzinną terapia hipolipemizująca powinna być rozpoczęta jak najszybciej po postawieniu rozpoznania. Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu HoFH zalecane jest stosowanie wysokich, maksymalnie tolerowanych dawek **statyn** (np. atorwastatyny i rozuwastatyny) w monoterapii lub w skojarzeniu np. z **ezetymibem** lub **inhibitorami PCSK9** (ewolokumab, alirokumab).

² ANCWG – grupa robocza ds. konsensusu sieci Australazji; CCS – kanadyjskie towarzystwo ds. chorób sercowo-naczyniowych; ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; EAS – Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe; NICE – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej; AHA – Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne; ACC – Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne; JAS – Japońskie Towarzystwo Miażdżycowe; IAS – Międzynarodowe Towarzystwo Miażdżycowe; SFSN PTK Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego; PTL – Polskie Towarzystwo Lipidologiczne; KLRwP – Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce; PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; PTDL – Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej; PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

Odnalezione dokumenty wskazują także na możliwość dodatkowego zastosowania terapii zawierających takie leki jak **sekwestranty kwasu żółciowego (żywice jonowymiennie), niacynę (kwas nikotynowy), probukol lub fibraty**. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania fibratów lub kwasu nikotynowego ze statynami ze względu na ryzyko związane z działaniami niepożądanymi dotyczącymi mięśni (w tym rhabdomyolizy).

W przypadku chorych na HoFH można także zastosować procedurę **aferezy LDL**. Afereza lipoprotein powinna być rozważona u wszystkich chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią którzy nie mogą osiągnąć docelowych wartości LDL pomimo maksymalnych tolerowanych dawek leków, w tym inhibitorów PCSK9. U chorych homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w celu dalszej redukcji stężenia cholesterolu LDL, w szczególności jeśli afereza LDL nie jest dostępna, jako terapię dodaną do diety i leków obniżających stężenie cholesterolu należy rozważyć nowe leki, takie jak **lomitapid, mipomersen i ewinakumab**.

Przeszczerpienie wątroby należy rozważyć u młodszych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną z szybką progresją choroby sercowo-naczyniowej na tle miażdżycy (ASCVD) lub zwężeniem aorty, którzy nie tolerują aferezy, lub u których stężenie cholesterolu LDL w osoczu nie może być odpowiednio obniżone za pomocą diety, leków i aferezy.

Szczegółowy opis zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych klinicznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hipercholesterolemii rodzinnej

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
ANCWG 2021	Dorosłym chorym z hipercholesterolemią rodzinną należy zaoferować porady dotyczące modyfikacji stylu życia (np. dieta zmodyfikowana pod kątem lipidów/zdrowa dla serca, regularne ćwiczenia fizyczne, umiar w spożyciu alkoholu), interwencje mające na celu rozwiązywanie problemów psychologicznych (np. zaburzenia adaptacyjne, lęki, depresja) oraz porady, aby skorygować wszystkie czynniki ryzyka inne niż cholesterol (np. palenie, nadciśnienie, otyłość, cukrzyca).	1B
	Postępowanie powinno opierać się na wspólnym podejmowaniu decyzji i uwzględniać wartości i preferencje chorego. Należy zająć się wiedzą na temat zdrowia i barierami w przestrzeganiu zaleceń oraz opracować spersonalizowany plan leczenia.	1B
	U dorosłych z HoFH terapia początkowo powinna mieć na celu co najmniej 50% redukcję stężenia cholesterolu LDL w surowicy.	1B
	Po osiągnięciu co najmniej 50% redukcji stężenia cholesterolu LDL w surowicy następujące cele terapeutyczne należy rozważyć zgodnie z ryzykiem ASCVD u chorego: LDL-C <2,5 mmol/l (brak ASCVD lub inne poważne czynniki ryzyka ASCVD), LDL-C <1,8 mmol/l (tylko dowody obrazowe ASCVD lub inne poważne czynniki ryzyka ASCVD), LDL-C <1,4 mmol/l (obecność klinicznej ASCVD).	2B
	U chorych z FH, u których wystąpi nawrót ASCVD w czasie 2 lat przy stosowaniu maksymalnie tolerowanej dawki statyny, można rozważyć pierwszorzędowy cel terapeutyczny tj. osiągnięcie niższego stężenia cholesterolu LDL wynoszące <1,0 mmol/l	3C
	U chorych z FH i kliniczną postacią ASCVD można rozważyć następujące drugorzędowe cele terapeutyczne: cholesterol nie-HDL <2,2 mmol/l i apolipoproteina B <0,65 g/l (stabilna ASCVD), cholesterol nie-HDL <1,8 mmol/l i apoB <0,5 g/l (nawrotowe zdarzenia ASCVD).	3C
	Maksymalnie tolerowane dawki statyny o wysokim potencjale (tj. atorwastatyna, rozuwastatyna) z/bez ezetymibu w połączeniu z dietą zmodyfikowaną pod kątem zawartości lipidów i zdrową dla serca z/bez suplementacją z użyciem steroli roślinnych (lub stanoli) powinny być wdrożone by osiągnąć wskazane powyżej cele terapeutyczne.	1A
	Należy zastosować inhibitor PCSK9 , jeśli cele leczenia nie są osiągnięte przy maksymalnie tolerowanych dawkach statyn, ezetymibu i diecie.	1A
Można rozważyć zastosowanie sekwestrantów kwasów żółciowych, niacyny lub fibratów w celu dalszego obniżenia poziomu cholesterolu LDL.	3B	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Do oceny odpowiedzi cholesterolu LDL na rozpoczęcie i zmianę terapii lekowej, a także do monitorowania cholesterolu LDL u chorych z niestabilnym profilem lipidowym osocza lub podwyższonym stężeniem triglicerydów należy stosować próbki pobrane na czczo.	1B
	Dla wygody monitorowania cholesterolu LDL u chorych, którzy są na stałej terapii lekowej i nie mają podwyższonego stężenia triglicerydów, należy wziąć pod uwagę próbki pobrane nie na czczo.	2B
	Chorych z nietolerancją statyn należy ocenić zgodnie z wytycznymi i leczyć z zastosowaniem terapii bez statyn np. ezetymibem i inhibitorami PCSK9 w celu osiągnięcia docelowych wartości cholesterolu LDL.	1A
	Niskie dawki aspiryny należy rozważyć u bezobjawowych chorych z hipercholesterolemią rodzinną u których występuje podwyższone ryzyko ASCVD (nieosiągnięcie docelowych stężeń cholesterolu LDL, znaczące podwyższenie stężenia lipoproteiny (a), cukrzyca, nieprawidłowe wyniki badań obrazowych sercowo-naczyniowych) w przypadku braku predyspozycji do krwawień.	3C
	U chorych z hipercholesterolemią rodzinną z kliniczną postacią ASCVD lub cukrzycą, stosujących maksymalne tolerowane dawki statyn i ezetymibu i z podwyższonym stężeniem triglicerydów (1,5-5,6 mmol/l), należy rozważyć dodatek wysokiej dawki, wysoko oczyszczonych kwasów omega-3 (szczególnie 4 g/dobę czystego estru etylowego kwasu eikozapentaenowego) w celu dalszej redukcji ryzyka ASCVD.	2B
	Dorośli chorzy z hipercholesterolemią rodzinną powinni kontynuować stosowanie terapii obniżających poziom cholesterolu w czasie chorób o ostrym przebiegu np. zakażeń oddechowych, chyba że ich stosowanie jest wyraźnie przeciwwskazane.	1C
	U dorosłych chorych z hipercholesterolemią rodzinną, szczególnie tych z ASCVD lub starszych niż 65 r.ż. należy zaoferować szczepionkę przeciwko grypie, pneumokokom i szczepom im pokrewnym jako środek prewencyjny przeciw zakażeniom oddechowym i ostrym zdarzeniom ASCVD.	1C
	Poziomy aminotransferaz wątrobowych, kinazy kreatynowej, glukozy i kreatyniny w surowicy należy mierzyć przed rozpoczęciem i dostosowywaniem dawki leków. U wszystkich chorych stosujących statyny należy monitorować poziom aminotransferaz; kinazy kreatynowej w przypadku objawów mięśniowo-szkieletowych; glukozy i hemoglobiny glikowanej zwłaszcza w przypadku czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy.	1B
	U wszystkich kobiet w wieku reprodukcyjnym z hipercholesterolemią rodzinną przed rozpoczęciem leczenia statynami należy zaoferować konsultację przed zajściem w ciążę, obejmującą zindywidualizowane i odpowiednie porady dotyczące antykoncepcji w celu zminimalizowania ryzyka sercowo-naczyniowego, które należy wzmocnić podczas corocznej kontroli.	1B
Statyny i inne leki wchłaniane systemowo regulujące stężenie cholesterolu należy odstawić 3 miesiące przed planowym zajściem w ciążę, a także w czasie ciąży i karmienia piersią.	1B	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	U kobiet z HoFH i kliniczną postacią ASCVD, zastosowanie statyn i ezetymibu może być rozważone po pierwszym trymestrze ciąży, szczególnie jeśli przeprowadzenie zabiegu aferezy lipoprotein nie jest możliwe.	3B
	Chociaż wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych może być użyteczny do pierwotnej stratyfikacji ryzyka u bezobjawowych chorych z hipercholesterolemią przed rozpoczęciem stosowania statyn, nie należy go stosować w celu monitorowania skuteczności terapii.	1B
	U dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną należy wykonać ultrasonografię tętnicy szyjnej, CTCA ³ , echokardiografię i próbę wysiłkową (co 5 lat lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi) w celu oceny progresji ASCVD tętnicy wieńcowej, ASCVD tętnicy szyjnej, zajęcia miażdżycowego zastawki aortalnej/rdzenia i indukowanego niedokrwienia mięśnia sercowego, odpowiednio w celu ukierunkowania ogólnego postępowania, w tym intensywności terapii obniżającej stężenie cholesterolu.	1B
	Lomitapid i ewinakumab należy rozważyć, poprzez specjalny dostęp lub program rozszerzonego dostępu, u wszystkich chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią i szybko postępującą ASCVD, jako terapię dodaną do diety i innych leków w celu dalszego obniżenia cholesterolu LDL, szczególnie jeśli afereza lipoprotein nie jest odpowiednia.	3B
	Afereza lipoprotein powinna być rozważona u wszystkich chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią którzy nie mogą osiągnąć docelowych wartości LDL pomimo maksymalnych tolerowanych dawek leków, w tym inhibitorów PCSK9.	2A
	Aferezę lipoprotein należy rozważyć u ciężarnych kobiet z homozygotyczną hipercholesterolemią, w szczególności u tych z kliniczną postacią ASCVD, u których zastosowanie terapii obniżającej stężenie lipidów nie jest odpowiednie.	2B
	Aferezę lipoprotein należy wykonywać w centrum z odpowiednim doświadczeniem przez wyszkolony zespół, który powinien brać udział w regularnych interdyscyplinarnych spotkaniach zespołu.	1C
	Należy rozważyć wykorzystanie istniejącej infrastruktury klinicznej (np. usług hemodializy, transfuzji, chirurgii naczyniowej) w celu poprawy jakości i dostępności usług aferezy.	2C
	Jeśli zastosowanie aferezy nie jest możliwe lub jest niedostępne należy rozważyć zastosowanie terapeutycznej plazmaferezy.	3C
	Diety i terapię lekową w celu obniżenia cholesterolu LDL należy kontynuować w czasie aferezy lipoprotein.	1A
Aferezę lipoprotein należy przeprowadzić z wykorzystaniem ustalonych technik i procedur z częstością 1 raz na tydzień lub co 2 tyg., zgodnie z dostępnością, preferencjami chorych i osiągniętymi docelowymi wartościami cholesterolu LDL.	1A	

³ angiografia tętnic wieńcowych przy pomocy tomografii komputerowej

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Skuteczność aferezy należy oszacować jako uśrednione w czasie stężenie cholesterolu LDL w osoczu pomiędzy sekwencyjnymi procedurami z wykorzystaniem wzoru Kroona.	1B
	Częstość wykonania zabiegu aferezy lipoproteinowej i intensywność skojarzonej terapii lekowej, w tym zastosowanie inhibitora PCSK9 (wstrzykiwanego podskórnie bezpośrednio po aferezie), należy dostosować zgodnie z osiągniętymi docelowymi wartościami cholesterolu LDL.	1B
	Redukcję częstości lub przerwanie zabiegów aferezy należy rozważyć gdy terapia skojarzona z inhibitorem PCSK9 pozwala osiągnąć poziom cholesterolu LDL poniżej rekomendowanej wartości docelowej.	3C
	Skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo aferezy i jej wpływ na jakość życia należy ocenić co kilka miesięcy lub gdy jest to klinicznie wskazane.	1B
	Wpływ aferezy na progresję ASCVD należy monitorować u chorych z hipercholesterolemią rodzinną, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, z zastosowaniem odpowiednich metod obrazowych, w tym CTCA, USG tętnic szyjnych i echokardiografii, a także prób wysiłkowych lub czynnościowego obrazowania serca.	1B
	Lomitapid i ewinakumab można rozważyć, poprzez specjalny dostęp lub program rozszerzonego dostępu, jako terapia dodana do diety i innych leków, w celu dalszego obniżenia stężenia cholesterolu LDL u chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią stosujących aferezę, w szczególności u osób mających dwa allele zerowe receptora LDL.	3B
	Ortotopowe przeszczepienie wątroby należy rozważyć u młodszych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną z szybką progresją ASCVD lub zwężeniem zastawki aortalnej, którzy nie tolerują aferezy, lub u których stężenie cholesterolu LDL w osoczu nie może być odpowiednio obniżone za pomocą diety, leków i aferezy.	2C
CCS 2021	Zaleca się stosowanie statyn w dużych dawkach w połączeniu z odpowiednią modyfikacją stylu życia u wszystkich chorych, u których zastosowano prewencję wtórną choroby sercowo-naczyniowej. W przypadku chorych, którzy nie tolerują statyn w dużych dawkach, zalecane jest stosowanie statyn w maksymalnej tolerowanej dawce.	Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości
	Zaleca się intensyfikację leczenia hipolipemizującego inhibitorem PCSK9 (ewolokumabem lub alirokumabem) – z dodatkowym zastosowaniem ezetymibu lub bez niego – u chorych z prewencją wtórną choroby sercowo-naczyniowej, u których wykazano największe korzyści z leczenia inhibitorem PCSK9, u których stężenie LDL-C utrzymuje się na poziomie $\geq 1,8$ mmol/l (lub nie-HDL-C $\geq 2,4$ mmol/l lub apoB $\geq 0,7$ g/l) podczas przyjmowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn.	Silne zalecenie; dowody średniej jakości
	Zaleca się intensyfikację leczenia hipolipemizującego ezetymibem i/lub inhibitorem PCSK9 u wszystkich chorych z prewencją wtórną choroby sercowo-naczyniowej u których stężenie LDL-C pozostaje $\geq 1,8$ mmol/l (lub nie-HDL-C $\geq 2,4$ mmol/l lub apoB $\geq 0,7$ g/l) podczas otrzymywania maksymalnie tolerowanej dawki statyn.	Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Jeśli ezetymib jest zastosowano na początku, a stężenie LDL-C pozostaje $\geq 1,8$ mmol/l (lub nie-HDL-C $\geq 2,4$ mmol/l lub apoB 0,7 g/l), zaleca się leczenie inhibitorem PCSK9.</p>	<p>Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości</p>
	<p>W celu intensywnego obniżania stężenia LDL-C w prewencji wtórnej można rozważyć dodatkowe leczenie hipolipemizujące ezetymibem i inhibitorami PCSK9 również u chorych z ASCVD z LDL-C $< 1,8$ mmol/l, szczególnie w przypadku chorych z wysokim ryzykiem nawrotów zdarzeń ASCVD. Rozpoczynając zintensyfikowaną terapię hipolipemizującą lekami niestajnowymi należy wziąć pod uwagę koszt i dostęp do takich terapii.</p>	<p>Dowody wysokiej jakości</p>
	<p>Terapię należy rozpocząć od zastosowania statyn. Jeśli LDL-C wynosi $\geq 2,5$ mmol/l (lub $< 50\%$ redukcja) lub apoB $\geq 0,85$ g/l lub cholesterol nie-HDL $\geq 3,2$ mmol/l należy przedyskutować z chorym terapię dodaną. Powinno się ocenić redukcję ryzyka choroby sercowo-naczyniowej względem kosztu/dostępu i działań niepożądanych. W ramach terapii skojarzonej należy zastosować ezetymib lub inhibitory PCSK9.</p>	<p>b/d</p>
	<p>Obecnie dwa inhibitory PCSK9 są zatwierdzone do stosowania w Kanadzie: alirokumab i ewolokumab. Oba te leki są zatwierdzone w leczeniu FH lub ASCVD jako terapia dodana do diety i maksymalnych tolerowanych dawek terapii statyn (z lub bez ezetymibu). Wyniki badań klinicznych wskazują że inhibitory PCSK9 są skuteczne w obniżaniu stężenia cholesterolu LDL u określonych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Rekomendacja dotycząca zastosowania inhibitorów PCSK9 w celu obniżenia cholesterolu LDL jest oparta na wysokiej jakości dowodach jednak istnieje względny niedostatek dowodów z randomizowanych badań klinicznych (RCT) na poparcie zasadności stosowania jakiegokolwiek leku w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z hipercholesterolemią rodzinną.</p>	<p>b/d</p>
<p>EAS 2021</p>	<p>Priorytetem w przypadku wszystkich chorych z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka jest poprawa adsorpcji maksymalnie tolerowanej dawki statyn podawanych w dużych dawkach.</p> <p>Stosowanie ezetymibu jako terapii dodanej jest leczeniem pierwszego wyboru w przypadku chorych z ASCVD z wysokim poziomem LDL-C, którzy nie osiągają docelowego stężenia LDL-C za pomocą terapii statynami. Inhibitor PCSK9 można dodać, aby osiągnąć cel LDL-C, w zależności od lokalnych przepisów.</p> <p>U dorosłych z FH bez ASCVD standardem leczenia jest skojarzenie maksymalnie tolerowanej dawki statyn podawanych w dużych dawkach z ezetymibem. Inhibitor PCSK9 jest zalecany przy podwyższonych poziomach LDL-C i/lub wskaźnikach ciężkości ryzyka.</p> <p>Nutraceutyki obniżające poziom LDL-C mogą pomóc w osiągnięciu celu LDL-C (w kontekście zmiany stylu życia), przy czym mniej zastępują one farmakoterapii.</p>	<p>b/d</p>
<p>ESC i EAS 2019</p>	<p>Zaleca się przepisywanie statyn w dużych dawkach aż do największej dawki tolerowanej przez chorego w celu osiągnięcia celów leczenia określonych dla poszczególnych poziomów ryzyka.</p>	<p>Klasa I, poziom A</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	W przypadku nieosiągnięcia wartości docelowych przy zastosowaniu statyny w największej tolerowanej dawce należy zastosować leczenie skojarzone statyny z ezetymibem.	Klasa I, poziom B
	U chorych w z FH z grupy bardzo dużego ryzyka (tzn. z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka), u których nie osiągnięto celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zaleca się terapię skojarzoną z inhibitorem PCSK9 .	Klasa I, poziom C
	Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po próbie ponownego włączenia) należy rozważyć zastosowanie ezetynibu.	Klasa IIa, poziom C
	Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po próbie ponownego włączenia) należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu.	Klasa IIb, poziom C
	Jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty, można rozważyć połączenie statyn z lekami wiążącymi kwasy żółciowe .	Klasa IIb, poziom C
	Chorzy z HoFH powinni otrzymywać intensywną farmakoterapię zmniejszającą stężenie LDL-C. Należy ich także poddawać (w miarę dostępności tej metody) aferezie lipoprotein, która – jeśli się ją przeprowadza co 1–2 tygodnie – może zmniejszyć stężenie LDL-C w osoczu o 55–70%. Częstość przeprowadzania zabiegu można dostosowywać do indywidualnych potrzeb chorego, uwzględniając zmiany stężenia lipidów, objawy oraz inne parametry związane z chorobą. Należy utrzymać leczenie farmakologiczne w maksymalnych tolerowanych dawkach.	b/d
	U osób starszych (>65 r.ż.) z ASCVD zaleca się leczenie statynami według takich samych zasad jak u młodszych chorych.	Klasa I, poziom A
	U osób starszych (≤75 r.ż.) zaleca się leczenie statynami w prewencji pierwotnej zgodnie z oszacowanym poziomem ryzyka.	Klasa I, poziom A
	Rozpoczęcie leczenia statynami w profilaktyce pierwotnej u osób starszych (>75 r.ż.) można rozważyć, jeśli należą one do grupy dużego (lub bardzo dużego) ryzyka.	Klasa IIb, poziom B
	Jeżeli u chorego występują: istotne upośledzenie funkcji nerek i/lub potencjalne interakcje pomiędzy lekami, zaleca się rozpoczynanie terapii statynami od małej dawki, a następnie stopniowe jej zwiększanie, tak aby osiągnąć docelowe wartości stężenia LDL-C.	Klasa I, poziom C
NICE 2019	Oferując terapię hipolipemizującą dorosłemu choremu na FH, należy poinformować chorego, że leczenie będzie trwało przez całe życie.	b/d
	Statyny powinny być leczeniem inicjującym u wszystkich dorosłych chorych na FH. Należy rozważyć stosowanie silnych statyn tak, aby osiągnąć zalecane obniżenie stężenia LDL-C, czyli o co najmniej 50% od stężenia wyjściowego (przed leczeniem), w tym celu dawka statyn powinna być zwiększona do maksymalnej tolerowanej lub zarejestrowanej dawki.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Terapia lekowa dla dorosłych chorych na homozygotyczną FH powinna być przeprowadzona w specjalistycznej placówce.	b/d
	<p>Należy zaproponować dorosłym chorym na FH skierowanie do specjalisty, jeśli leczenie przy użyciu maksymalnej tolerowanej dawki statyny wysokiej intensywności i ezetymibu nie przynosi efektu w postaci zmniejszenia stężenia LDL-C o więcej niż 50% od stężenia wyjściowego.</p> <p>Należy zaproponować dorosłym chorym na FH skierowanie do specjalisty w celu rozważenia dalszego leczenia, jeśli stwierdzono bardzo wysokie ryzyko epizodu wieńcowego, czyli jeśli występuje jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ choroba wieńcowa serca; ⊗ pozytywny wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca; ⊗ co najmniej dwa czynniki ryzyka (np. płeć męska, palenie tytoniu, nadciśnienie lub cukrzyca). 	b/d
	Dorośli chorzy na FH z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do stosowania statyn lub ezetymibu powinni otrzymać skierowanie do specjalisty, w celu rozpatrzenia możliwości leczenia żywicami jonowymiennymi, kwasem nikotynowym lub fibratami .	b/d
	Decyzja o podjęciu leczenia żywicami jonowymiennymi, kwasem nikotynowym lub fibratami w skojarzeniu z terapią statynami należy do specjalisty z doświadczeniem w leczeniu FH.	b/d
	Należy zachować ostrożność podczas stosowania fibratów lub kwasu nikotynowego ze statynami ze względu na ryzyko związane z działaniami niepożądanymi dotyczącymi mięśni (w tym rhabdomyolizy). Gemfibrozil i statyny nie powinny być stosowane razem.	b/d
	<p>Decyzje o wyborze leczenia powinny być podejmowane po rozmowie z chorym i powinny być podejmowane z uwzględnieniem jednoczesnego leczenia, chorób współistniejących, bezpieczeństwa i tolerancji.</p> <p>Porady dotyczące stylu życia powinny stanowić element postępowania medycznego, a nie substytut terapii lekami modyfikującymi poziom lipidów.</p>	b/d
	<p>Wszystkim osobom z FH należy zaoferować zindywidualizowane porady żywieniowe od pracownika służby zdrowia posiadającego specjalistyczną wiedzę w zakresie żywienia. Osobom z FH należy zalecić stosowanie diety, w której: całkowite spożycie tłuszczów wynosi 30% lub mniej całkowitego spożycia energii, tłuszcze nasycone stanowią 10% lub mniej całkowitego spożycia energii, spożycie cholesterolu w diecie wynosi mniej niż 300 mg/dzień, tłuszcze nasycone są zastępowane przez zwiększenie spożycia tłuszczów jednonienasyconych i wielonienasyconych.</p> <p>Osobom z FH należy doradzić spożywanie co najmniej pięciu porcji owoców i warzyw dziennie, spożywanie co najmniej dwóch porcji ryb tygodniowo (z których jedna powinna być tłustą rybą), a kobietom w ciąży z FH należy doradzić ograniczenie tłustych ryb do dwóch porcji tygodniowo). Osoby z FH, które chcą spożywać produkty żywnościowe zawierające stanole i sterole, należy poinformować, że muszą być one konsekwentnie przyjmowane, aby były skuteczne. Osobom z FH nie powinno się rutynowo zalecać przyjmowania suplementów kwasów tłuszczowych omega-3.</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Należy rozważyć włączenie suplementacji witaminami (witaminy A, D i K) i kwasem foliowym dla chorych na FH otrzymujących długotrwałe leczenie żywicami jonowymiennymi.</p> <p>Jeżeli podjęto decyzję o leczeniu statyną, należy wykonać pomiar stężenia enzymów wątrobowych i mięśniowych (w tym aminotransferaz i kinazy kreatynowej) przed rozpoczęciem leczenia. Jednak chorzy z podniesionym poziomem wspomnianych enzymów nie powinni być rutynowo wyłączani z terapii statynami. Rutynowe monitorowanie kinazy kreatynowej nie jest zalecane u bezobjawowych chorych z FH leczonych statyną</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie aferezy LDL w leczeniu dorosłych chorych na homozygotyczną FH. Decyzja o rozpoczęciu aferezy LDL powinna zależeć od następujących czynników: odpowiedź chorego na leczenie hipolipemizujące oraz obecność choroby niedokrwiennej serca.</p> <p>Należy zalecać chirurgiczne założenie przetoki tętniczo-żylniej jako preferowanej metody umożliwiającej przeprowadzanie aferezy LDL. Należy poinformować chorego o ewentualnych korzyściach i powikłaniach związanych z zastosowaniem tej metody.</p> <p>Należy prowadzić rutynowe monitorowanie poziomu żelaza oraz stosować jego suplementację u chorych poddawanych aferezie LDL.</p> <p>U chorych leczonych za pomocą aferezy LDL nie należy stosować inhibitorów konwertazy angiotensyny. Inhibitory te powinny być zastąpione przez antagonistów receptora angiotensyny.</p> <p>W dniu aferezy LDL u chorych na FH, przyjmujących leki obniżające ciśnienie, należy rozważyć możliwość przerwania stosowania tych leków.</p> <p>Chorzy na FH przyjmujący warfarynę, powinni zaprzestać jej przyjmowanie na około 4 dni przed aferezą LDL i zastąpić ją heparyną drobnocząsteczkową.</p> <p>Chorzy na FH, przyjmujących leki przeciwplatekcyjne powinni kontynuować to leczenie w czasie terapii aferezą LDL.</p> <p>Należy rozważyć możliwość przeszczepu wątroby jako alternatywy dla chorych na homozygotyczną FH po zastosowaniu terapii hipolipemizującej i aferezy LDL.</p>	<p>b/d</p> <p>b/d</p> <p>b/d</p>
RACGP 2019	<p>U chorych z rozpoznaniem hipercholesterolemii należy zastosować statyny (np. 20 mg rozuwastatyny lub 40 mg atorwastatyny). Celem terapii jest obniżenie cholesterolu LDL o co najmniej 50%. Po 6 tygodniach terapii należy wykonać badanie krwi w celu oceny redukcji stężenia cholesterolu LDL i dostosowania leczenia. Zalecana jest zmiana stylu życia i dieta, w szczególności unikanie palenia. Jeśli istnieją objawy lub oznaki choroby sercowo-naczyniowej (CVD), należy je odnotować, a chorych skierować na specjalistyczne badania. Chorych należy poddawać regularnym badaniom kontrolnym co najmniej raz w roku. Kontrole dają możliwość zidentyfikowania wszelkich oznak lub objawów CVD i zlecenia odpowiednich dalszych badań. Należy również monitorować działania niepożądane leków i zachęcać do dalszego leczenia. U kobiet w wieku reprodukcyjnym należy unikać stosowania statyn przez co najmniej 3 miesiące przed planowaną ciążą i w czasie ciąży.</p>	<p>b/d</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
AHA/ACC 2018	U chorych w wieku 20-75 r.ż. z hipercholesterolemią o ciężkim stopniu nasilenia tj. z poziomem LDL-C (≥ 190 mg/dl) należy zastosować maksymalne tolerowane dawki statyn .	Klasa I, poziom B-R
	U chorych w wieku 20-75 r.ż. z hipercholesterolemią o ciężkim stopniu nasilenia tj. z poziomem LDL-C (≥ 190 mg/dl), u których odnotowano mniej niż 50% redukcję cholesterolu LDL w czasie terapii z zastosowaniem maksymalnych tolerowanych dawek statyn i/lub stężenie cholesterolu LDL wynosi 100 mg/dl lub wyżej rozsądne jest zastosowanie terapii ezetymibem .	Klasa IIa, poziom B-R
	U chorych w wieku 20-75 r.ż. z hipercholesterolemią o ciężkim stopniu nasilenia tj. z poziomem LDL-C (≥ 190 mg/dl) u których odnotowano mniej niż 50% redukcję cholesterolu LDL a poziom trójglicerydów na czczo wynosi 300 mg/dl lub mniej w czasie terapii z zastosowaniem maksymalnych tolerowanych dawek statyn i ezetymibu, należy rozważyć terapię z zastosowaniem sekwestrantu kwasów żółciowych .	Klasa IIb, poziom B-R
	U chorych w wieku 40-75 r.ż. z początkowym poziomem LDL-C ≥ 220 mg/dl, u których odnotowano poziom cholesterolu LDL wynoszący ≥ 130 mg/dl w czasie terapii maksymalnymi dawkami statyn lub ezetymibu należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 .	Klasa IIb, poziom C-LD
	U chorych z hipercholesterolemią rodzinną bez dowodów klinicznych ASCVD przyjmujących maksymalne tolerowane dawki statyn i ezetymibu, inhibitory PCSK9 mają niepewną wartość zgodnie z listą cen w USA z połowy 2018 r.	Poziom B-NR
	Kobiety w wieku rozrodczym z hipercholesterolemią, które planują zajście w ciążę, powinny odstawić statyny na 1 do 2 miesięcy przed planowaną ciążą lub, jeśli zajądą w ciążę podczas przyjmowania statyn, powinny je odstawić natychmiast po wykryciu ciąży.	Klasa I, poziom C-LD
CCS 2018	U chorych z hipercholesterolemią rodzinną wymagających leczenia personalizowany plan leczenia powinien zawierać statyny jako I linię leczenia, a w II linii leczenia ezetymib i inhibitory PCSK9 (zgodnie z wytycznymi).	Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości
	U chorych z hipercholesterolemią i ASCVD, sugerowane wartości docelowe powinny być zgodne z rekomendacjami (LDL-C $< 2,0$ mmol/l i nie HDL-C $< 2,6$ mmol/l)	Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości
	Statyny należy zastosować w I linii leczenia.	Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości
	Sugerujemy że ezetymib należy zastosować w II linii leczenia w celu osiągnięcia niezaspokojonych celów dotyczących LDL-C.	Słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości
	Inhibitory PCSK9 należy rozważyć u chorych dorosłych z FH bez ASCVD w przypadku braku osiągnięcia 50% redukcji stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych i osiągnięcia LDL-C co najmniej $< 3,5$ mmol/l lub mniej (zgodnie	Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	ze wspólnym procesem decyzyjnym między lekarzem i chorym) w przypadku maksymalnych tolerowanych dawek statyn z/bez ezetymibu	
	Statyn nie należy stosować w czasie ciąży.	Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości
	Zaleca się skierowanie chorych z HoFH do specjalistycznej kliniki i poddanie ich pełnej ocenie pod kątem analizy genetycznej, obecności ASCVD i zastosowania agresywnych terapii obniżających stężenie lipidów. U chorych z HoFH należy zastosować agresywne terapie obniżające stężenie lipidów, w tym pozaustrojowe usunięcie LDL-C, LOM, inhibitory PCSK9 .	Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości
Wytyczne polskie		
PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021	<p>Najistotniejszą przesłanką do poprawy rokowania HoFH jest skuteczne i możliwe efektywne obniżanie stężenia LDL-C. Należy prowadzić intensywną terapię obejmującą wszystkie dostępne środki: duże dawki silnych statyn, ezetimib, inhibitory PCSK9 oraz LDL aferezę.</p> <p>Decydujące dla przeżycia chorych z HoFH pozostaje wczesna diagnostyka genetyczna (w tym kaskadowa krewnych) oraz wczesna intensywna terapia hipolipemizująca. Nowe leki dedykowane tej grupie chorych dają bardzo obiecujące wyniki, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ lomitapid (Lojuxta®) – dostępna w dawkach od 5 do 60 mg; ⊛ mipomersen (Kynamro®), który nie został dopuszczony do stosowania decyzją EMA z 2013 r.; ⊛ inne nowe terapie, w tym ewinakumab (Evkeeza®), który od czerwca 2021 roku, po pozytywnej decyzji EMA, jest możliwy do stosowania u chorych z HoFH na terenie Unii Europejskiej. 	b/d
	Zaleca się przepisywanie statyn o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki, aby osiągnąć cele określone dla określonego poziomu ryzyka	Klasa I, poziom A
	Statyny są złotym standardem – lekami pierwszego rzutu w leczeniu hipercholesterolemii i spośród leków hipolipemizujących mają najlepiej udokumentowaną skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej CVD. Ze względu na konieczność osiągnięcia celu terapeutycznego dla LDL-C obecnie największe zastosowanie mają atorwastatyna i rosuwastatyna. Niestety, ze względu na inercję terapeutyczną i brak adherencji, są one najczęściej stosowane przez chorych w zbyt małych dawkach, co powoduje brak osiągnięcia celu terapeutycznego u 2/3 chorych. W czasie terapii należy zwracać uwagę na zgłaszane przez chorego objawy niepożądane, głównie mięśniowe i w razie ich wystąpienia postępować zgodnie z rekomendacjami, starając się nie odstawać leczenia statynami.	b/d
	Jeśli cele nie zostaną osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zaleca się skojarzenie z ezetymibem.	Klasa I, poziom B
	U chorych po ostrym zespole wieńcowym z (1) ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, (2) z FH, (3) z wyjściowym stężeniem LDL-C (z leczeniem lub bez) uniemożliwiającym osiągnięcie celu terapeutycznego leczeniem statynami można rozważyć rozpoczęcie leczenia terapią skojarzoną z ezetymibem.	Klasa IIb, poziom C

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), należy rozważyć zastosowanie ezetymibu.	Klasa IIa, poziom C
	U chorych z nietolerancją statyn, wymagających przerwania leczenia hipolipemizującego, można rozważyć natychmiastowe włączenie ezetymibu.	Klasa IIb, poziom C
	U chorych z grupy dużego ryzyka, z częściową nietolerancją statyn, wymagających redukcji dawki statyn, można rozważyć natychmiastowe dołączenie ezetymibu do tolerowanej dawki statyny.	Klasa IIb, poziom C
	U chorych wymagających leczenia skojarzonego statyny z ezetymibem należy rozważyć zastosowanie terapii złożonej.	Klasa IIa, poziom C
	Terapia skojarzona statyny z ezetymibem (intensywna terapia hipolipemizująca) powinna być złotym standardem postępowania u chorych bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka, ponieważ istotnie zwiększa szanse na osiągnięcie nowych celów terapeutycznych dla LDL-C. Terapia skojarzona statyny z ezetymibem zapewnia bardzo istotne zmniejszenie stężenia LDL-C (średnio o 65%) przy zachowanym lub nawet lepszym profilu bezpieczeństwa niż monoterapia intensywnymi dawkami statyn. Ezetymib w monoterapii należy natychmiast rozważyć u chorych, którzy całkowicie nie tolerują statyn (nie czekając na ponowne włączenie leczenia statyną) oraz w przypadku częściowej nietolerancji w terapii skojarzonej z dawkami statyn, które są tolerowane przez chorego.	b/d
	W profilaktyce wtórnej, u chorych z bardzo dużym ryzykiem, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9.	Klasa I, poziom A
	W przypadku chorych z FH z bardzo dużym ryzykiem (tzn. z ASCVD lub innym głównym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągają celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9.	Klasa I, poziom B
	Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownej próbie), należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu.	Klasa IIa, poziom B
	Inhibitory PCSK9 zaleca się także u chorych z FH z bardzo dużym ryzykiem (to znaczy z ASCVD lub innym głównym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągają celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu. Dostępne dane wskazują także na znaczenie inhibitorów PCSK9 w prewencji pierwotnej, które można rozważyć w przypadku pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka (ale bez FH), jeśli cel LDL-C nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu. Inhibitory PCSK9 powinny być stosowane możliwie jak najszybciej (po 4–6 tygodniach w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego) u pacjentów z grupy ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których leczenie należy rozpocząć od terapii skojarzonej statyny z ezetymibem. Dotychczasowe badania nie wskazują na jakiegokolwiek istotne działania niepożądane przy stosowaniu tej grupy leków.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Leczenie żywicą jonowymienną w monoterapii należy rozważyć u chorych, którzy nie tolerują statyn i można rozważyć w terapii skojarzonej, jeżeli przy maksymalnie tolerowanych dawkach statyn nie udaje się osiągnąć celu terapeutycznego. Żyvice jonowymiennie są bezpieczne u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.	b/d
	U chorych z ASCVD i/lub FH, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć włączenie inkisiranu.	Klasa IIb, poziom B
	Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownej próbie), można rozważyć leczenie z zastosowaniem inkisiranu. U chorych z grupy bardzo dużego ryzyka w prewencji pierwotnej lub wtórnej, którzy nie przestrzegają zaleceń leczenia hipolipemizującego lub nie wyrażają zgody na to leczenie, można rozważyć leczenie z zastosowaniem inkisiranu.	Klasa IIb, poziom C
	Obecnie nie ma wskazań do stosowania kwasu nikotynowego i żaden jego preparat nie jest dostępny w Polsce.	b/d
	LDL-aferezę można rozważyć w leczeniu chorych z HoFH jako terapię uzupełniającą. LDL-aferezę należy rozważyć u chorych niespełniających kryteriów do leczenia inhibitorami PCSK9 w ramach programów lekowych, kiedy pomimo maksymalnego tolerowanego leczenia hipolipemizującego obserwuje się dalszy postęp objawowej klinicznie miażdżycy. LDL-aferezę powinno się rozważyć u chorych z wysokim stężeniem lipoproteiny (a) i cechami szybkiej progresji miażdżycy.	b/d
SFSN PTK 2018	Konieczne jest zalecenie modyfikacji stylu życia u wszystkich chorych. Służy to osiągnięciu docelowych wartości lipidogramu i poprawie współpracy z chorym. Zmiana sposobu odżywiania się jest podstawową metodą pozwalającą na obniżenie stężenia LDL-C. Jednak, korzystna, prozdrowotna dieta nie tylko umożliwia ograniczenie lipemii, ale wpływa także na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, wykraczające poza stężenie LDL-C. Ważnym uzupełnieniem leczenia żywieniowego oraz modyfikacji stylu życia związanej ze zwiększeniem wysiłku fizycznego może być zastosowanie żywności funkcjonalnej, która może powodować zmniejszenie stężenia LDL-C nawet o 10% (margaryny z fitosterolami i fitostanolami). Ponadto od pewnego czasu na rynku dostępne są nowe preparaty oparte na substancjach pochodzenia roślinnego, które charakteryzują się działaniami hipolipemizującymi popartymi dowodami z zakresu medycyny opartej na dowodach naukowych. Należą do nich preparaty zawierające monakolinę (naturalną lowastatynę), czyli pochodną czerwonego sfermentowanego ryżu chińskiego, dzięki którym można uzyskać redukcję stężenia LDL-C o 20%, a także preparaty na bazie bergamoty, odmiany pomarańczy pochodzącej z Kalabrii, które korzystnie wpływają na profil lipidowy i gospodarkę węglowodanową. W mocy należy utrzymać piramidę farmakoterapii hipolipemizującej, według której podstawę modyfikacji lipidogramu i interwencji leczniczych w dyslipidemii stanowią: aktywność fizyczna i modyfikacja stylu życia.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Statyny są nadrzędną i najistotniejszą metodą farmakoterapii hipolipemizującej. Statyny są podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii. Bezspornie spośród stosowanych w Polsce inhibitorów HMG-CoA⁴ najsilniejsze działanie hipolipemizujące mają rosuwastatyna i atorwastatyna. Zważywszy na ograniczenia dotyczące większych dawek simwastatyny (w 2011 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków negatywnie zaopiniowała stosowanie 80 mg simwastatyny i skojarzeń jej większych dawek [40 mg, 20 mg] np. z amiodaronem, werapamillem czy cyklosporyną ze względu na zwiększone ryzyko miopatii), założenia terapii faktycznie można realizować za pomocą dwóch wymienionych poprzednio leków. Jeżeli nie osiąga się celu terapii, to należy zwiększyć dawkę lub zmienić stosowaną statynę na silniejszą.</p>	b/d
	<p>Mimo ogromnej skuteczności wyłącznie leczenie, nawet najsilniejszymi statynami, nie zawsze pozwala na osiągnięcie docelowych stężeń lipidów. Alternatywną dla zwiększania dawek i wybierania najsilniejszej statyny metodą osiągania celów terapii w zakresie docelowego stężenia LDL-C jest dołączenie do statyny selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu — ezetymibu. Po podaniu doustnym wiąże się on z rąbkim szczoteczkowym jelita cienkiego i wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu oraz pochodnych steroli roślinnych w jelitach, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. U chorych z hipercholesterolemią ezetymib istotnie obniża stężenia TC, LDL-C, apoB oraz triglicerydów, natomiast zwiększa stężenie HDL-C. Ezetymib jest zalecany również jako alternatywa u chorych nietolerujących statyn lub osób, u których wartości docelowe LDL-C nie są osiągnięte mimo ich stosowania.</p>	b/d
	<p>Kolejną metodą leczenia jest stosowanie inhibitorów PCSK9, zwanych potocznie kumabami. Kumaby są ukierunkowane na białko (PCSK9) zaangażowane w metabolizm receptorów dla LDL. Inhibitory PCSK9 silnie obniżają stężenie LDL-C i mogą zmniejszać objętość blaszki miażdżycowej. Chorzy charakteryzujący się bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, osoby z HeFH (i niektóre z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną), przyjmujący maksymalnie tolerowane dawki leków pierwszego i drugiego rzutu i/lub leczone aferezą, jak również te, które nie tolerują statyn, z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C, to kandydaci do stosowania tych leków</p>	b/d
	<p>Afereza lipoproteinowa, zwana czasem aferezą LDL, to rodzaj zabiegu pozaustrojowego wykonywanego w celu usunięcia z krwi LDL-C. Aferezę lipoproteinową rozważa się u chorych, którzy mimo stosowania maksymalnej dawki leku i diety obniżającej osoczkowe stężenie cholesterolu nadal charakteryzują się wysokim stężeniem LDL-C. Afereza jest zabiegiem bardzo skutecznym, jednak musi być cyklicznie powtarzana. Ze względu na swoją inwazyjność obecnie jest ona zarezerwowana głównie dla chorych z FH oraz hiperlipoproteinemią (a). Po wprowadzeniu inhibitorów PCSK9 do rutynowego leczenia FH afereza lipoproteinowa pozostanie jednak terapią z wyboru u chorych, u których stężenie lipoproteiny (a) pozostaje wysokie (> 100 mg/dl [$> 3,6$ mmol/l]), ponieważ nowe leki obniżające stężenie lipoproteiny (a) nawet o 90% są dopiero w fazie badań klinicznych.</p>	b/d

⁴ 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A

ANCWG 2021

Klasy rekomendacji

- 1 – silna rekomendacja, istnieje duża pewność oparta na dowodach, że korzyść jest znaczna
- 2 – umiarkowana rekomendacja, umiarkowana pewność oparta na dowodach, że korzyść jest umiarkowana lub znaczna lub istnieje wysoka pewność, że korzyść jest umiarkowana
- 3 – słaba rekomendacja, istnieje co najmniej umiarkowana pewność oparta na dowodach, że korzyść jest niewielka

Poziom dowodów

- A (wysoki) – duża pewność dotycząca szacowanego efektu, mało prawdopodobne że dalsze badania zmienią pewność dotyczącą szacowanego efektu (w oparciu o RCT, meta-analizy, przeglądy systematyczne, dobrej jakości badania diagnostyczne)
- B (umiarkowany) – umiarkowana pewność dotycząca szacowanego efektu, dalsze badania mogą wpłynąć na pewność dotyczącą szacowanego efektu i mogą zmienić to oszacowanie (w oparciu o dobrej jakości badania kliniczne lub obserwacyjne)
- C (niski) – niska pewność dotycząca szacowanego efektu, dalsze badania prawdopodobnie mogą wpłynąć na pewność dotyczącą szacowanego efektu i mogą zmienić to oszacowanie (w oparciu o opinie ekspertów na podstawie doświadczenia klinicznego lub argumenty z pierwotnych zasad)

PTL/KLRwP/PTK/ PTDL/PTD/PTNT 2021

Klasy rekomendacji

- I – istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna (jest zalecane/ jest wskazane);
- II – dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury;
- IIa – przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/procedury (należy rozważyć);
- IIb – dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/ procedury (można rozważyć);
- III – istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa (nie zaleca się)

Poziom wiarygodności danych

- A – dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz;
- B – dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji;
- C – uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych i rejestrów;

ESC/EAS 2019

Klasy rekomendacji

- I – dowody i/lub ogólna zgodność że dana terapia lub procedura jest korzystna, użyteczna skuteczna (rekomendowane lub wskazane)
- II – niespójne dowody i/lub różne opinie odnośnie użyteczności i skuteczności danej terapii lub procedury
- IIa – siła dowodów/opinii jest na korzyść skuteczności/użyteczności danej terapii (należy rozważyć)
- IIb – użyteczność/skuteczność jest w mniejszym stopniu ustalona na podstawie dowodów/opinii (może być rozważona)
- III – dowody lub ogólna zgoda że dana terapia lub procedura nie jest korzystna/skuteczna i w niektórych przypadkach może być szkodliwa (nierekomendowana)

Poziom dowodów

- A – dane na podstawie wielu randomizowanych badań klinicznych lub meta-analiz
- B – dane na podstawie pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych

C – konsensus opinii ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry

AHA 2018

Klasa rekomendacji

I – silna, korzyść znacznie przewyższa ryzyko (opcja zalecana)

IIa – umiarkowana, korzyść przewyższa ryzyko (rozsądne jest zastosowanie danej opcji)

IIb – słaba, korzyść \geq ryzyko (zastosowanie może być rozsądne/rozważone)

III – umiarkowana, korzyść jest równa zagrożeniu (opcja nie jest zalecana, nie jest wskazana)

III – silna, zagrożenie przewyższa korzyść (opcja potencjalnie szkodliwa)

Jakość dowodów

A – wysokiej jakości dowody z powyżej 1 badania RCT, meta-analiza badań RCT wysokiej jakości, 1 lub więcej badanie RCT potwierdzone przez dane z wysokiej jakości rejestry

B-R – umiarkowane dowody z 1 lub więcej badania RCT, meta-analiza badań RCT umiarkowanej jakości;

B-NR – umiarkowanej jakości dowody z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych nierandomizowanych badań, badań obserwacyjnych lub rejestrów bądź meta-analiza takich badań

C-LD – randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub rejestry z ograniczeniami w zakresie projektu lub wykonania bądź meta-analiza takich badań, fizjologiczne lub mechanistyczne badania u ludzi

C-EO – konsensus opinii panelu ekspertów oparty na doświadczeniu klinicznym

4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Zgodnie z zaleceniami PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT w celu rozpoznania FH należy uwzględnić wywiad kliniczny i rodzinny, badanie laboratoryjne na poziom cholesterolu LDL oraz badanie genetyczne na występowanie mutacji w genie receptora LDL, apoB lub PCSK9. Należy podkreślić, że wynik testów genetycznych, chociaż przesądza o rozpoznaniu, nie wpływa na wybór rodzaju leczenia.

Najnowsze polskie wytyczne wydane przez PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT w 2021 roku wskazują, że w leczeniu HoFH zalecane jest stosowanie wysokich, maksymalnie tolerowanych dawek **statyn** w monoterapii lub w skojarzeniu z **ezetymibem** lub **inhibitorem PCSK9** (ewolokumab, alirokumab) oraz zastosowanie **aferezy LDL** jako terapii uzupełniającej. Statyny są złotym standardem w terapii hipercholesterolemii. Stanowią ponad 90% wszystkich leków hipolipemizujących przepisywanych w Polsce. Ze względu na konieczność osiągnięcia celu terapeutycznego dla LDL-C obecnie największe zastosowanie mają atorwastatyna i rosuwastatyna. W przypadku nieskuteczności statyn stosowanych w monoterapii zalecane jest rozpoczęcie leczenia skojarzonego. U chorych na HoFH rekomendowane i akceptowane jest także stosowanie aferezy LDL. Metoda ta polega na pozaustrojowym usuwaniu LDL-C. Krew chorego przechodzi przez separatory, których zadaniem jest oddzielenie osocza i elementów morfotycznych, a w dalszej kolejności przez kolumny usuwające cholesterol LDL. Zabieg ten trwa od 2 do 4 godzin i powtarzany jest co dwa tygodnie lub co tydzień w zależności od stężenia LDL-C (przy stężeniu LDL-C powyżej 300 mg/dl zazwyczaj raz w tygodniu). Oprócz stosowania aferezy chorzy powinni jednak przyjmować statyny w dużej dawce [PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, SFSN PTK 2018].

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

Wskazane przez eksperta klinicznego technologie lekowe i nielekowe stosowane obecnie w praktyce klinicznej w Polsce, w leczeniu dorosłych chorych na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną obejmują leczenie **statynami, enzetylibem, preparatami złożonymi** (rozuwastatyna + ezetylib), statynami i ezetylibem w skojarzeniu, a także zabieg LDL-aferezy, stosowany 2 razy w miesiącu.

Leki zalecane przez wytyczne stanowią standardową terapię u chorych z HoFH i są spójne z tymi wskazanymi przez eksperta klinicznego.

4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

U chorych na HoFH dieta niskotłuszczowa jest nieskuteczna z powodu znacznie podwyższonego poziomu cholesterolu LDL. Standard leczenia HoFH obejmuje leki hipolipemizujące i aferezę lipoproteinową. Statyny są leczeniem z wyboru w przypadku hipercholesterolemii ze względu na ich zdolność do obniżania stężenia cholesterolu LDL i dobrze udokumentowane korzyści pod względem zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Jednak statyny 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 ograniczone i zazwyczaj niewystarczające [Banach 2021, Gajewski 2012, PFPCUK, Wożakowska-Kapłon 2012].

Afereza lipoproteinowa przejściowo usuwa LDL-C z osocza. Jest to zabieg inwazyjny, wykonywany wyłącznie w wybranych szpitalach w trybie ambulatoryjnym lub stacjonarnym. Podczas tej procedury (która trwa około 2–3 godzin) musi być obecny doświadczony lekarz i/lub technik (pielęgniarka). Okres połowicznej rekonwalescencji dla LDL-C wynosi 2–4 dni. Oznacza to, że większość chorych z HoFH żyje z bardzo wysokim poziomem LDL-C między zabiegami aferezy [Kolovou 2020]. Afereza nie jest powszechnie dostępna ze względu na szereg czynników, które obejmują potrzebę specjalizacji i szkolenia oraz koszty związane z zapewnieniem leczenia. Dodatkowo nie wszyscy chorzy kwalifikują się do tej metody ze względu na częstotliwość zabiegów (przynajmniej dwa razy w tygodniu) oraz konieczność utrzymania dostępu naczyniowego [Stefanutti 2015].

Jak wskazano w rekomendacji *CADTH 2015* większość chorych zgłaszała otrzymywanie zabiegów aferezy co jeden do trzech tygodni. Opisywano je jako uciążliwe, zakłócające

możliwość chodzenia do szkoły, pracę i zajęcia towarzyskie. Niektórzy chorzy zgłaszali, że byli tak zmęczeni po zabiegach aferezy, że musieli zmniejszyć swoje zobowiązania w pracy lub szkole z pełnego do niepełnego etatu. Chorzy wyrażali chęć dostępu leczenia farmakologicznego, które umożliwiłoby zmniejszenie częstotliwości zabiegów aferezy [CADTH 2015].

Należy także zauważyć iż obecnie w Polsce dostępny jest Program lekowy *LECZENIE INHIBITORAMI PCSK-9 PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI LIPIDOWYMI (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)* [Załącznik B.101]. Do programu kwalifikuje się chorych z pewną diagnozą rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii. Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej stanowi kryterium uniemożliwiające włączenie do programu. **Oznacza to że obecnie w Polsce tylko jedna grupa chorych z hipercholesterolemią rodzinną posiada dostęp do leczenia w ramach Programu lekowego.**

Dostęp do ochrony zdrowia jako dobro publiczne powinien być równy dla wszystkich obywateli. Stosowanie leków jest bardzo ważnym aspektem procesu leczenia, dlatego problem nierównego dostępu do nich powinien być niwelowany [Początko 2021]. Kwestie nierówności i dyskryminacji w dostępie do opieki zdrowotnej znajdują się w obszarze zainteresowania polityki państw członkowskich, a obecnie również Unii Europejskiej [Stankiewicz].

Przedmiotem niniejszej analizy jest lek Lojuxta®. Substancją czynną leku Lojuxta® jest lomitapid. Jest to lek wpływający na stężenie lipidów, którego mechanizmem działania jest blokowanie aktywności „mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy”. To białko znajduje się w komórkach wątroby i jelita, gdzie uczestniczy w łączeniu substancji tłuszczowych w większe cząstki, które są następnie uwalniane do krwiobiegu. Poprzez blokowanie tego białka lek zmniejsza stężenie tłuszczów i cholesterolu (lipidów) we krwi. LOM hamuje transfer triglicerydów do apolipoproteiny (apo) B-100 w wątrobie, zapobiegając tworzeniu się lipoprotein o bardzo małej gęstości, zmniejszając w ten sposób poziomy krążącego LDL-C. Lek Lojuxta® stosuje się razem z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów i dietą niskotłuszczową, aby zmniejszyć stężenie cholesterolu we krwi [ChPL Lojuxta®, CADTH 2015].

Lek Lojuxta® może zmniejszać stężenie we krwi następujących substancji:

- ⊕ kompleksu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) i „złego” cholesterolu;
- ⊕ cholesterolu całkowitego;
- ⊕ apolipoproteiny-B, białka będącego nośnikiem „złego” cholesterolu we krwi;

- ⊗ trójglicerydów [ChPL Lojuxta®].

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. LOM jest jednym z najbardziej obiecujących nowych leków w leczeniu HoFH.

5. Interwencja – lomitapid

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący lomitapidu na podstawie *ChPL Lojuxta®* [ChPL Lojuxta®].

Produkt leczniczy Lojuxta® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 31 lipca 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Amryt Pharmaceuticals DAC.

Lek Lojuxta® dostępny jest w postaci:

- ⊗ Lojuxta® 5 mg kapsułki twarde;
- ⊗ Lojuxta® 10 mg kapsułki twarde;
- ⊗ Lojuxta® 20 mg kapsułki twarde;
- ⊗ Lojuxta® 30 mg kapsułki twarde;
- ⊗ Lojuxta® 40 mg kapsułki twarde;
- ⊗ Lojuxta® 60 mg kapsułki twarde.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Lojuxta®

Kod ATC⁵	C10AX12 Grupa farmakologiczna: leki zmniejszające stężenie lipidów, inne leki zmieniające stężenie lipidów
Działanie leku	Lomitapid jest selektywnym inhibitorem wewnątrzkomórkowego, mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (MTP), które występuje w świetle retikulum endoplazmatycznego i odpowiada za wiązanie pojedynczych cząsteczek lipidów oraz ich transport między błonami. Białko MTP odgrywa kluczową rolę w gromadzeniu w wątrobie i jelitach lipoprotein zawierających apolipoproteinę B. Inhibitory MTP zmniejszają wydzielanie

⁵ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	lipoprotein i stężenie krążących lipidów związanych z lipoproteinami, w tym cholesterolu i trójglicerydów.
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Lojuxta® jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie innego leczenia obniżającego stężenie lipidów i diety niskotłuszczowej, z jednoczesnym stosowaniem aferezy lipoprotein o małej gęstości lub bez niej, u dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.</p> <p>Należy zawsze potwierdzić genetycznie występowanie HoFH, jeśli jest to możliwe. Należy wykluczyć inne postacie hiperlipoproteinemii pierwotnej i wtórne przyczyny hipercholesterolemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy).</p>
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<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> <p>Dawkę należy zwiększać stopniowo, aby zminimalizować częstość i nasilenie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz.</p>
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	W ramach Programu lekowego.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem leczniczym Lojuxta® powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<p>Podawanie z jedzeniem może zwiększyć narażenie na lomitapid. Należy przyjmować go na czczo, co najmniej 2 godziny po wieczornym posiłku, ponieważ tłuszcze zawarte w spożytym posiłku mogą nasilać działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Częstość i nasilenie działań niepożądanych leku Lojuxta® ze strony przewodu pokarmowego jest mniejsza, jeśli stosuje się dietę niskotłuszczową. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia chorzy powinni stosować dietę, która dostarcza mniej niż 20% energii z tłuszczu. Chorzy powinni korzystać z porady dietetyka.</p> <p>Nie należy pić soku z grejfruta podczas leczenia.</p> <p>Chorzy przyjmujący stałą podtrzymującą dawkę leku Lojuxta®, którzy przyjmują atorwastatynę, powinni: przyjmować te produkty lecznicze w odstępie 12 godzin od siebie, lub zmniejszyć dawkę leku Lojuxta® o połowę.</p> <p>Chorzy przyjmujący dawkę 5 mg powinni dalej przyjmować 5 mg. Następnie można rozważyć ostrożne stopniowe dostosowywanie dawki w zależności od odpowiedzi na leczenie (stężenie LDL-C) oraz bezpieczeństwa stosowania i tolerancji.</p> <p>Po odstawieniu atorwastatyny dawkę leku Lojuxta® należy stopniowo zwiększać w zależności od odpowiedzi na leczenie (stężenie LDL-C) oraz bezpieczeństwa stosowania i tolerancji. Chorzy przyjmujący stałą dawkę podtrzymującą leku Lojuxta® i jakiegokolwiek inny słaby inhibitor CYP3A4 powinni przyjmować oba produkty lecznicze (Lojuxta® i słaby inhibitor CYP3A4) w odstępie 12 godzin od siebie.</p> <p>Należy rozważyć zmniejszenie maksymalnej dawki leku Lojuxta® zależnie od oczekiwanego stężenia LDL-C. Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli lek Lojuxta® podaje się z więcej niż 1 słabym inhibitorem CYP3A4.</p> <p>W badaniach klinicznych obserwowano zmniejszone stężenie kwasów tłuszczowych egzogennych i witaminy E, dlatego pacjenci powinni codziennie przyjmować suplementy diety dostarczające 400 jednostek międzynarodowych witaminy E, około 200 mg kwasu linolowego, 110 mg kwasu eikozapentaenowego, 210 mg kwasu α-linolenowego i 80 mg kwasu dokozaheksaenowego na dobę przez cały okres leczenia lekiem Lojuxta®.</p> <p>Lomitapid może powodować zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej, oraz stłuszczenie wątroby.</p>

	<p>Chorych leczonych lomitapidem 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.</p> <p>Stosowanie leku Lojuxta[®] jest przeciwwskazane w trakcie ciąży. Nie wiadomo, czy lomitapid przenika do mleka ludzkiego. Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym należy zapewnić poradę na temat skutecznych metod antykoncepcyjnych i rozpocząć stosowanie skutecznej antykoncepcji. Lek Lojuxta[®] wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p>Nie zaleca się spożywania alkoholu podczas leczenia lomitapidem.</p> <p>Chorych przyjmujących lek 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 mogąca 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 Lojuxta[®] nie należy stosować symwastatyny w dawce >40 mg.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii oraz informacje dodatkowe</p>	<p>Lek został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść ChPL zostanie zaktualizowana.</p> <p><u>Produkt leczniczy Lojuxta[®] oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta.</u> Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Lojuxta[®] należy oznaczyć aktywność aminotransferaz alaninowej i asparaginowej (AIAT, AspAT), fosfatazy alkalicznej, stężenie bilirubiny całkowitej, aktywność transpeptydazy gamma-glutamylowej i stężenie albumin w surowicy. Jeśli wyniki badań czynności wątroby przed zastosowaniem leku są nieprawidłowe, przed rozpoczęciem stosowania produktu 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 leku Lojuxta[®], a jeśli zwiększenie aktywności tych enzymów utrzymuje się lub jest klinicznie istotne, należy przerwać leczenie.</p> <p>W celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby należy regularnie przeprowadzać wymienione w ChPL badania przesiewowe podczas rozpoczynania leczenia i kolejne co roku.</p> <p>U chorych przyjmujących warfarynę należy regularnie badać wartość INR, zwłaszcza po zmianie dawki leku Lojuxta[®]. Dawkę warfaryny należy dostosowywać zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Obecnie lek nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Lojuxta[®]

5.1. Rekomendacje finansowe

5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Lojuxta® (lomitapid) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>; <https://awmsg.nhs.wales/search-results/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Na stronie AWMSG odnaleziono informację że z powodu braku przedłożenia wniosku ze strony posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produkt leczniczy Lojuxta® nie może zostać zatwierdzony do stosowania w ramach NHS w Walii [AWMSG 2013].

W wyniku przeszukiwania odnaleziono:

- ⊕ rekomendację CADTH z 2015 roku;
- ⊕ rekomendację HAS z 2014 roku;
- ⊕ rekomendację SMC z 2014 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono opis rekomendacji finansowych dla leku Lojuxta®.

Tabela 8.
Rekomendacje finansowe dla produktu leczniczego Lojuxta® w leczeniu HoFH

Organizacja	Rekomendacja
CADTH 2015	<p>Negatywna</p> <p>Uzasadnienie: dane dotyczące skuteczności są ograniczone do surogatowych punktów końcowych, które oceniano w pojedynczym, niekontrolowanym, otwartym badaniu klinicznym (N=29). Chociaż terapia LOM była związana z istotnym statystycznie procentowym obniżeniem względem wartości początkowej stężenia LDL-C (-40,1%, 95% CI: -51,9%; -28,2%) nie udowodniono korzystnego wpływu LOM w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego.</p> <p>LOM jest związany z istotnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą. U większości chorych (18 z 23; 78.3%) w otwartym badaniu III fazy wystąpiło stłuszczenie wątroby (tzn. tłuszcz wątrobowy > 5,6%, mierzony za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego). Długoterminowe konsekwencje nie są znane. HoFH to choroba przewlekła i LOM powinien być stosowany długotrwale u tych chorych. Dlatego znaczenie kliniczne obserwowanego wzrostu tkanki tłuszczowej wątroby, w tym ryzyko</p>

	<p>progresji do stłuszczeniowego zapalenia wątroby i marskości wątroby, wymaga dalszej oceny.</p>
HAS 2014 ⁶	<p>Pozytywna</p> <p>Aktualna korzyść związana ze stosowaniem leku Lojuxta® w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi lipidy jest znaczna w leczeniu dorosłych chorych z HoFH.u których leki obniżające stężenie lipidów stosowane w maksymalnych dawkach, w skojarzeniu lub bez aferezy nie zapewniają właściwej kontroli. LOM jest lekiem ostatniej szansy który powinien być zarezerwowany dla chorych z HoFH.</p> <p>Komitet zaleca wpisanie leku na listę leków refundowanych i/lub na listę leków dopuszczonych do stosowania szpitalnego we wskazaniach oraz w dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.</p>
SMC 2014	<p>Negatywna</p> <p>Uzasadnienie: z powodu braku przedłożenia wniosku ze strony posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył do SMC wniosku dotyczącego tego leku w tym wskazaniu. W rezultacie nie można wydać rekomendacji w ramach NHS w Szkocji.</p>

5.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁷ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania produktu leczniczego Lojuxta® (lomitapid)⁸ w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Nie odnaleziono żadnego dokumentu wydanego przez AOTMiT dla ocenianej interwencji w rozpatrywanej populacji docelowej.

6. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 25 pkt 14 lit. C tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

⁶ Decyzja została podtrzymana w rekomendacji z 2015 roku

⁷ W tym również stanowiska

⁸ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką [AOTMiT 2016]. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu HoFH zalecane jest stosowanie wysokich, maksymalnie tolerowanych dawek **statyn** (np. atorwastatyny i rozuwastatyny) w monoterapii lub w skojarzeniu np. z **ezetymibem** lub **inhibitorami PCSK9** (ewolokumab, alirokumab). Odnalezione dokumenty wskazują także na możliwość dodatkowego zastosowania terapii zawierających takie leki jak **sekwestranty kwasu żółciowego (żywice jonowymienne)**, **niacyna (kwas nikotynowy)**, **probukol** lub **fibraty**. W przypadku chorych na HoFH można także zastosować procedurę **aferezy LDL**. U chorych homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w celu dalszej redukcji stężenia cholesterolu LDL, w szczególności jeśli afereza LDL nie jest dostępna, jako terapię dodaną do diety i leków obniżających stężenie cholesterolu należy rozważyć nowe leki, takie jak **lomitapid**, **mipomersen** i **ewinakumab**. **Przeszczepienie wątroby** należy rozważyć u młodszych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną z szybką progresją ASCVD lub zwężeniem aorty, którzy nie tolerują aferezy, lub u których stężenie cholesterolu LDL w osoczu nie może być odpowiednio obniżone za pomocą diety, leków i aferezy.

Obecnie w leczeniu hipercholesterolemii są w Polsce finansowane następujące opcje terapeutyczne:

- ⊗ statyny (atorwastatyna, rozuwastatyna, simwastatyna, lowastatyna);
- ⊗ fibraty (np. ciprofibrat, fenofibrat);
- ⊗ ezetymib;
- ⊗ preparaty złożone (rozuwastatyna + ezetymib);
- ⊗ LDL-afereza (w ramach w ramach leczenia szpitalnego);

Inhibitory PCSK9 są w Polsce finansowane w ramach Programu lekowego leczenie inhibitorami pcsk-9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25) [Załącznik B.101]. 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 uznano iż komparatorem dla lomitapidu, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną i finansowanym ze środków publicznych w rozpatrywanej populacji docelowej powinna być standardowa terapia stosowana z lub bez aferezy LDL.

6.1. Opis komparatora – standardowa terapia z lub bez aferezy

W tabeli poniżej przedstawiono opis opcji terapeutycznych wskazanych jako komparator dla LOM w leczeniu rozpatrywanej populacji docelowej⁹.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 9.
Charakterystyka komparatorów

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Atorwastatyna	Leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA Kod ATC C10AA05	21.07.2003 r. (dla dawki 10 mg i 20 mg) i 24.10.2006 r. (dla dawki 40 mg); data przedłużenia pozwolenia: 02.12.2008 r. (dla dawki 10 mg i 20 mg) i 06.12.2011 r. (dla dawki 40 mg); KRKA-	Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA – enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu, katalizującego przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutaryloko-enzymu A do mawalonianu będącego	M.in. w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u dorosłych chorych na homozygotyczną postać rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej	U chorych na homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej dawka wynosi od 10 mg do 80 mg na dobę. Atorwastatynę należy stosować jako leczenie wspomagające inne sposoby terapii hipolipemizującej (np. aferezę LDL-C), lub wtedy, gdy takie	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, reakcje alergiczne, hiperglikemia, ból głowy, bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa, zaparcia, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka, bóle mięśni, bóle stawów, bóle	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; wskazania pozarejestracyjne: ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo – naczyniowych oraz przy braku skuteczności

⁹ W tabeli nie opisano lowastatyny. Zgodnie z treścią ChPL lowastatyna jest mniej skuteczna w leczeniu HoFH. Prawdopodobną przyczyną jest brak aktywnych receptorów LDL. U osób z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lowastatyna częściej powoduje zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy

¹⁰ Gdy brak zdarzeń występujących bardzo często

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
		POLSKA Sp. z o.o.	prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie triglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL).	(np. afereza cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.	sposoby leczenia są niedostępne.	kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi	leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów Poziom odpłatności: 30%
Rozuwastatyna	Inhibitory reduktazy HMG-CoA Kod ATC: C10AA07	13.09.2010 r.; Zakład Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A.	Rozuwastatyna jest inhibitorem reduktazy HMG-CoA. Zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia	M.in. rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL), lub jeśli inne	Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę. W czasie ustalania dawki początkowej należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu u danego chorego oraz ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego w	Cukrzyca, bóle głowy, zawroty głowy, zaparcia, nudności, bóle brzucha, bóle mięśni, osłabienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 30%

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
			całkowitej ilości LDL i VLDL.	sposoby leczenia są niewłaściwe.	przyszłości, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli jest to konieczne, po 4 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć. Zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 40 mg można rozważyć jedynie u chorych z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (szczególnie chorzy z FH), u których nie uzyskano spodziewanego celu terapii po zastosowaniu dawki 20 mg. Zaleca się, aby leczenie dawką 40 mg było prowadzone pod kontrolą specjalisty.		
Symwastatyna	Inhibitory reduktazy HMG-CoA Kod ATC: C10AA01	27.02.2007 r.; Generics [UK] Ltd	Po podaniu doustnym, symwastatyna, będąca nieaktywnym laktonem, jest hydrolizowana w	M.in. leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w połączeniu z dietą i innymi metodami	Na podstawie wyników kontrolowanego badania klinicznego zaleca się stosowanie symwastatyny w dawce początkowej 40 mg na	-	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; wskazania pozarejestacyjne:

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
			wątrobie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, który jest inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA). Enzym ten katalizuje przemianę HMG-CoA w mewalonian. Jest to wczesny etap przemian prowadzących do powstawania cholesterolu. Ograniczenie tego procesu ma wpływ na szybkość syntezy cholesterolu.	leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub w przypadkach, gdy te metody leczenia nie są odpowiednie.	dobę. Symwastatynę należy stosować u tych chorych dodatkowo do innych metod leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub w przypadku, gdy inne metody takiego leczenia są niedostępne.		ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo – naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów Poziom odpłatności: 30%
Cyprofibrat	Leki zmniejszające stężenie cholesterolu i	19.12.1995 r.; data przedłużenia	Zmniejszenie stężenia cholesterolu podczas leczenia cyprofibratem jest	Stosowany jako dodatek do diety oraz innych terapii niefarmakologicznych	Zalecana dawka to 100 mg cyprofibratu (1 kapsułka) na dobę. Nie	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego,	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	triglicerydów w surowicy/ fibraty; Kod ATC: C10AB08	pozwolenia: 17.02.2011 r. Sanofi-Aventis France	następstwem zmniejszenia odsetka frakcji miażdżycorodnych o małej gęstości (VLDL oraz LDL) w następstwie zahamowania biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Zazwyczaj następuje także zwiększenie wytwarzania cholesterolu HDL (o właściwościach ochronnych). Oba te czynniki wpływają na polepszenie dystrybucji cholesterolu w surowicy krwi. Następuje znaczne zmniejszenie wskaźnika VLDL + LDL/HDL.	ych (np. ćwiczenia fizyczne, utrata masy ciała) m.in. w przypadku mieszanej hiperlipidemii, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.	należy stosować większej dawki.	senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, wysypka, łysienie, ból mięśni, zmęczenie	dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 30%
Fenofibrat	Leki hipolipemizujące, leki obniżające stężenie cholesterolu i trójglicerydów, fibraty;	28.04.2000 r.; data przedłużenia pozwolenia: 26.02.2013 r. GEDEON RICHTER	Fenofibrat jest pochodną kwasu fibrynowego, którego działanie modyfikujące gospodarkę lipidową u ludzi odbywa się poprzez aktywację receptorów jądrowych	Stosowany jako dodatek do diety oraz innych terapii niefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, utrata masy ciała) m.in. w przypadku mieszanej	Zalecana dawka to 1 kapsułka 200 mg raz na dobę. Jeśli to konieczne, dawkę można zwiększyć do 1 kapsułki 267 mg raz na dobę lub	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony żołądka i jelit (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka,	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 30%

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Kod ATC: C10AB05	POLSKA Sp. z o. o.	typu alfa. Fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację aterogennych cząstek bogatych w trójglicerydy z surowicy wskutek aktywacji lipazy lipoproteinowej i zmniejszenia wytwarzania apolipoproteiny CIII. Zwiększeniu ulega też synteza apolipoprotein AI i AII.	hiperlipidemii, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.	4 kapsułek 100 mg raz na dobę.	wzdęcia), zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi	
Rozuwastatyna + ezetymib	Czynniki modyfikujące lipidy, połączenie różnych czynników modyfikujących lipidy; Kod ATC: C10BA06	3.09.2021 r.; Zentiva, k.s. Republika Czeska	Ezetymib i rozuwastatyna to dwie substancje obniżające stężenie lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania. Rozesta® obniża podwyższony TC, LDL-C, Apo B, TG oraz nie-HDL-C, a zwiększa stężenie HDL-C poprzez podwójne hamowanie absorpcji i syntezy cholesterolu.	M.in. leczenie zastępcze, wspomagające dietę u dorosłych chorych z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę za pomocą terapii skojarzonej opartej o ezetymib i rozuwastatynę, które podawano jednocześnie w tych samych	Chory powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów i kontynuować tę dietę podczas leczenia produktem leczniczym. Chory powinien stosować moc odpowiadającą jego wcześniejszemu leczeniu. Zalecana dawka to 1 tabletkę raz na dobę.	Cukrzyca, ból głowy, zawroty głowy, zaparcie, nudności, ból brzucha, biegunka, wzdęcia, bóle mięśni, zwiększenie aktywności ALAT i/lub AspAT, astenia, zmęczenie	Leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii Poziom odpłatności: 30%

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
				dawkach, jak w produkcie złożonym, ale w postaci oddzielnych produktów leczniczych.			
Ezetymib	Inne leki zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi Kod ATC: C10AX09	13.12.2013 r., Zentiva, k.s. Republika Czeska	Ezetymib należy do nowej grupy leków zmniejszających stężenie lipidów, które wybiórczo hamują wchłanianie w jelitach cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych. Ezetymib działa po podaniu doustnym, a jego mechanizm działania różni się od mechanizmów działania innych grup leków zmniejszających stężenie cholesterolu (np. statyn, żywic wiążących kwasy żółciowe, pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli roślinnych). Wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie	M.in. w skojarzeniu ze statyną jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U chorych mogą być również stosowane wspomagające metody leczenia (np. afereza LDL).	Jedna tabletką 10 mg raz na dobę	Bóle brzucha; biegunka; wzdęcia z oddawaniem wiatrów, zmęczenie (monoterapia) Bóle głowy, bóle mięśni, zwiększenie aktywności aminotransferaz AIAT i/lub AspAT (w skojarzeniu ze statyną)	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej Poziom odpłatności: 30%

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
			cholesterolu. Prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby.				
Ezetymib + atorwastatyna	Leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów Kod ATC: C10BA05	21.01.2020 r. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	Mizetam® zawiera ezetymib i atorwastatynę, dwie substancje obniżające stężenie lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania. Ezetymib wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie biosyntezy cholesterolu w wątrobie i prowadzi	Leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu które są podawane w takich samych dawkach	Jedna tabletkę raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka to 10 mg + 80 mg na dobę.	<u>Ezetymib + Statyna</u> Ból głowy, ból mięśni, Zwiększone stężenia AIAT i (lub) AspAT <u>Ezetymib</u> Wzdęcia, biegunka, ból brzucha, zmęczenie <u>Atorwastatyna</u> Zapalenia błony śluzowej nosa i gardła, reakcje alergiczne, hiperglikemia, ból głowy, ból gardła i krtani, krwawienie z nosa, wzdęcia, biegunka, zaparcia, nudności, niestrawność,	Leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u chorych dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane w takich samych dawkach Poziom odpłatności: 30%

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
			do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL			bóle stawów, kurcze mięśni, obrzęk stawów, ból kończyn, ból pleców, ból mięśni, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	
Afereza LDL	n/d	n/d	Afereza LDL jest mechaniczną metodą usuwania cząstek LDL z surowicy. Krew pobrana od pacjenta jest najpierw rozdzielana w separatorze na elementy morfotyczne oraz osocze, które dalej przechodzi do zestawu filtrów oddzielających LDL. Po przefiltrowaniu osocze jest razem z elementami komórkowymi przetwarzane z powrotem choremu.	LDL aferezę powinno się rozważyć głównie w leczeniu chorych z homozygotyczną FH. Czas rozpoczęcia terapii zależy od odpowiedzi chorego na leki hipolipemizujące oraz obecności choroby wieńcowej.	Cała procedura trwa 2 do 4 godzin. Filtruje się w tym czasie około 1,5-3 litrów krwi uzyskując redukcję LDL-C o 60-80%. Aby utrzymać stężenie LDL-C na wymaganym poziomie procedurę należy powtarzać co 1-2 tygodnie.	LDL- afereza powoduje znaczne wahania ciśnienia tętniczego. U niektórych chorych konieczne może być ominięcie dawki leków hipotensyjnych w dniu zabiegu.	Na podstawie Zarządzenia leczenie szpitalne LDL-aferezy może być finansowana w ramach świadczeń: 1) Hospitalizacja związana z LDL-aferezą (świadczenie z katalogu produktów odrębnych) lub 2) LDL-afereza (świadczenie z katalogu do sumowania; nie można sumować z produktem o kodzie 5.52.01.0001466: Hospitalizacja

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
							związana z LDL-aferezą).

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich ChPL, KCHR i Obwieszczenia MZ

7. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

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

Celem leczenia HoFH jest redukcja poziomu cholesterolu LDL w celu obniżenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [HAS 2014]. Docelowe stężenie cholesterolu LDL u chorych z HoFH wynosi <100 mg/dl w pierwotnej i <70 mg/dl we wtórnej profilaktyce [Underberg 2020]. Po uzyskaniu kontroli stężenia LDL-C konieczne jest dążenie do osiągnięcia drugorzędowego celu leczenia tj. obniżenia stężenia nie-HDL-C [SFSN PTK 2018].

W wytycznych PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 przedstawiono następujące zalecenia dotyczące oznaczania parametrów profilu lipidowego jako celów leczenia w prewencji choroby niedokrwiennej serca:

- LDL-C jest rekomendowany jako najważniejszy cel leczenia;
- oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego należy rozważyć, jeśli pomiary innych parametrów nie są dostępne – znajomość stężenia TC jest niezbędna do wyliczenia stężenia LDL-C i nie-HDL-C;
- oznaczenie cholesterolu stężenia nie-HDL-C należy rozważyć jako drugorzędowy cel terapii, zwłaszcza u chorych z osiągniętym celem LDL-C;
- apoB powinna być rozważona jako drugorzędowy cel terapii, jeśli jej oznaczenie jest możliwe, szczególnie u chorych z dużym stężeniem TG;
- HDL-C nie jest rekomendowane jako cel terapii [PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021].

Biorąc pod uwagę dostępne dowody wydaje się być uzasadnione by *Analizę kliniczną* przeprowadzić w oparciu o punkty końcowe związane z parametrami lipidowymi tj. LDL-C, TC, nie-HDL-C, HDL-C, triglicerydy, VLDL.

Punkty końcowe wymienione powyżej są surogatami ale najprawdopodobniej obniżenie stężenia cholesterolu LDL i osiągnięcie wartości rekomendowanych przez EAS może skutkować poprawą rokowania chorych, zmniejszeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz redukcją nasilenia zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych obniżeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [Blom 2018, SFSN PTK 2018]. Dlatego w ramach *Analizy klinicznej* ocenie poddany zostanie wpływ LOM na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych poprzez obniżenie LDL-C u chorych z HoFH.

W wytycznych EMA dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzeń lipidowych wskazano, że w ramach oceny skuteczności należy przeanalizować wpływ leku na chorobowość i częstość występowania zgonu. Podstawowym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest zapobieganie zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej związanej z zaburzeniami poziomu lipidów. Aby wykazać korzystny wpływ terapii na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, preferowanym pierwszorzędowym punktem końcowym powinna być kombinacja poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem) ocenianych przez zaślepioną, niezależną komisję. Jeśli oceniana jest śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych zamiast z jakiegokolwiek przyczyny, należy również wziąć pod uwagę wpływ na śmiertelność pozasercową [EMA 2016].

Według wytycznych Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) obniżenie poziomu LDL-C jest dopuszczalne jako pierwszorzędowy punkt końcowy w ramach oceny skuteczności u chorych z pierwotną hipercholesterolemią. Zasadniczo nie oczekuje się, że izolowany wpływ na triglicerydy lub cholesterol HDL będzie jedyną podstawą do wykazania skuteczności nowego leku modyfikującego lipidy, ale powinien być obserwowany w połączeniu z wpływem na cholesterol inny niż HDL. Wpływ środków modyfikujących stężenie lipidów należy udokumentować jako zmianę poziomu lipidów przed i po leczeniu. Wszystkie pomiary należy przeprowadzać w wystandaryzowanych warunkach na czczo, po okresie wstępnej diety z wypłukiwaniem lub bez, o odpowiednim czasie trwania, w zależności od działania farmakologicznego zastosowanej terapii standardowej i zgodnie z uzasadnieniem sponsora. Jako drugorzędowy punkt końcowy efekty można również ocenić w odniesieniu do kryteriów odpowiedzi zgodnie z międzynarodowymi standardami, takimi jak te sformułowane przez

Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS) lub Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej. Zmiany TG i HDL-C powinny być również badane jako parametry drugorzędowe, ponieważ są one coraz częściej wykorzystywane do wspomagania zaleceń terapeutycznych. Oszacowanie cholesterolu nie-HDL może również służyć jako ważny drugorzędowy punkt końcowy w pewnych warunkach, np. hipertriglicydemia z cukrzycą [EMA 2016].

Inne parametry lipidowe, takie jak apolipoproteina A1 (apo A1), apolipoproteina B (apo B) lub równowaga między apo B i apo A1 (lub stosunek apoB/apoA1) oraz lipoproteina (a) można uznać jedynie za drugorzędowe miary skuteczności jeśli uzna się to za istotne dla pierwotnego wyniku. U chorych z cukrzycą należy udokumentować zmianę kontroli glikemii przed/po leczeniu, ponieważ może to wpływać na stężenie lipidów [EMA 2016].

Uszkodzenie narządu docelowego serca, mózgu, nerek, a w szczególności naczyń krwionośnych jest możliwe i prawdopodobnie związane z chorobowością i śmiertelnością. W ciągu ostatnich kilku lat metody obrazowania ewoluowały jako wskaźniki uszkodzenia naczyń (lub narządu docelowego) i obciążenia miażdżycowego. Brakuje jednak dowodów, które sugerowałyby, że niewielkie zmiany tych parametrów wpływają na wynik (to znaczy, że należy je traktować jako punkty zastępcze).

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, w ramach *Analizy klinicznej* dla leku Lojuxta® (lomitapid) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ zmiana parametrów lipidowych tj. cholesterolu LDL, HDL i całkowitego, triglicerydów, VLDL, lipoprotein względem wartości początkowych;
- ⊕ zastosowanie aferezy;
- ⊕ wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

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.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami określonymi w *Wytycznych AOTMiT* ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według *Wytycznych AOTMiT* walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

W *Wytycznych AOTMiT* nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatora.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *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* [Rozporządzenia MZ] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.3 [Higgins 2022].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie 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.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

9. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Lojuxta®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 10.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną	Niezgodna z kryteriami włączenia np. dzieci.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Lojuxta® jest ograniczona zawężającymi zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego</i>.</p> <p>Komentarz: 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>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 chorych z Chin) są mniej wiarygodne niż wyniki badań wielośrodkowych.</p>
Interwencja	<p><u>Lomitapid</u></p> <p>Zgonie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (<i>ChPL Lojuxta®</i>) 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 ¹¹	<p>Standardowa terapia stosowana z lub bez aferezy LDL.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> dla produktu leczniczego Lojuxta® w rozdziale 6.1.6.1</p>	Niezgodny z założonymi
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję ze zdefiniowanym 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).</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p>	<p>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki</p>

¹¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> zmiana parametrów lipidowych m.in.: cholesterolu LDL, HDL i całkowitego, triglicerydów, VLDL, lipoprotein względem wartości początkowych; zastosowanie aferezy; wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych; profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹²)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: do analizy włączono abstrakty, w przypadku gdy zawierały dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji.	Niezgodne z założonymi
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIa – strona EMA		
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"> zmiana parametrów lipidowych tj. cholesterolu LDL, HDL i całkowitego, triglicerydów, VLDL, lipoprotein względem wartości początkowych; zastosowanie aferezy; wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych; bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

¹² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
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.

10. Załączniki

10.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 11.
 Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 6

11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja kliniczna dyslipidemii	13
Tabela 2. Klasyfikacja genetyczna i patogenetyczna hipercholesterolemii	14
Tabela 3. Porównanie zakresów stężeń lipidów w osoczu – prawidłowego, u chorych na HoFH oraz na HeFH	15
Tabela 4. Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej — skala punktowa (adaptacja skali <i>The Dutch Lipid Clinic Network-WHO</i> i <i>Simon Broome Register</i>	19
Tabela 5. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia hipercholesterolemii rodzinnej	26
Tabela 6. Najczęściej stosowane interwencje w leczeniu chorych na hipercholesterolemię.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Lojuxta®	44
Tabela 8. Rekomendacje finansowe dla produktu leczniczego Lojuxta® w leczeniu HoFH	47
Tabela 9. Charakterystyka komparatorów	50
Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	64
Tabela 11. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	68

13. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Banach 2021	Banach M., Burchardt P., Chlebus K. i in., WYTYCZNE PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT DIAGNOSTYKI I LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH W POLSCE 2021, Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2021, 7(3): 113–222
Banach 2016	Banach M., Jankowski P., Józwiak J. i in., Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016, Suplement do „Lekarza Rodzinnego”, Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2016, (6):1-59
Blom 2018	Blom D., Cuchel M., Ager M. Target achievement and cardiovascular event rates with Lomitapide in homozygous Familial Hypercholesterolaemia, Orphanet Journal of Rare Diseases 2018; 13:96
Broncel 2010	Broncel M., Aktualne kryteria rozpoznawania dyslipidemii. Docelowe stężenia lipidów w chorobach serca i naczyń, Kardiologia Oparta na Faktach 2010,1:15–26
ChPL Atoris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atoris®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Atoris_tablpowl_trzydawkki.pdf (data dostępu: 13.01.2022 r.)
ChPL Ezen®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ezen®, http://leki.urpl.gov.pl/files/41_Ezen_10mg_tabl.pdf (data dostępu: 13.01.2022 r.)
ChPL Grofibrat 200®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Grofibrat 200®, https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Grofibrat_200_kaps_200mg.pdf (data dostępu 13.01.2022 r.)
ChPL Lipanor®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lipanor®, https://leki.urpl.gov.pl/files/25_Lipanor_kaps.pdf (data dostępu 13.01.2022 r.)
ChPL Lojuxta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lojuxta®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lojuxta-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 13.01.2022 r.)
ChPL Lovasterol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lovasterol®, http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Lovasterol_tabl_20_mg_8285.pdf (data dostępu 13.01.2022 r.)
ChPL Mizetam®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mizetam®, file:///C:/Users/Joanna/Downloads/Charakterystyka-40426-2022-02-02-10933_B-2022-02-09.pdf (data dostępu 04.10.2022 r.)
ChPL Rozesta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rozesta®, https://leki.urpl.gov.pl/files/62_Rozesta_tabl.pdf (data dostępu 13.01.2022 r.)
ChPL Simvagen 40®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simvagen 40®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Simvagen_40_tab_powl_40.pdf (data dostępu: 13.01.2022 r.)
ChPL Zahron®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zahron®, http://leki.urpl.gov.pl/files/11_Zahron_20.pdf (data dostępu: 13.01.2022 r.)
Cuchel 2013	Cuchel M., Meagher E.A., du Toit Theron H. i in., Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study, Lancet 2013, 381 (9860): 40-46
Cuchel 2014	Cuchel M., Blom D.J., Aversa M.R., Clinical experience of lomitapide therapy in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia, Atheroscler Suppl. 2014; 15(2):33-45
Cybulska 2010	Cybulska B., Kłosiewicz-Latoszek L. i in., Zaburzenia lipidowe, Termedia 2010, 42-45

Referencja	Opis bibliograficzny
Dedoussis 2004	Dedoussis G.V.Z, Schmidt H., Genschel J., <i>LDL-Receptor Mutations in Europe</i> , Human Mutation 2004, 24: 443-459
EMA 2013	EMA, Assessment report Lojuxta, 30 May 2013, 1-107
EMA 2016	EMA, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders, 23 June 2016, 1-14
ESCEAS 2011	European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society, <i>Guidelines for the management of dyslipidaemias</i> , European Heart Journal 2011, 3:1769–1818
ESCEAS 2011a	Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS), <i>Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach</i> , Kardiologia Polska 2011, 69:143–200
Gajewski 2012	Gajewski P. (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012</i> , Medycyna Praktyczna 2012
GUMED 2020	GUMED, <i>Krajowy Rejestr Hipercholesterolemii Rodzinnej w UCK</i> , https://gumed.edu.pl/61644.html (data dostępu: 11.07.2021 r.)
Higgins 2022	Higgins J.P.T., Thomas J., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 6.3, 2022</i> , https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu 14.01.2022 r.)
Idzior-Waluś 2009	Idzior-Waluś B., Sanak M., Starzyk J. i in., <i>Autosomalna dominująca hipercholesterolemia – niedoceniony problem diagnostyczny i kliniczny</i> , Kardiologia Polska 2009, 67:1015-1022
Jakubiak 2020	Jakubiak G., Cieślak G., Stanek A., Pawlas N., <i>Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna – epidemiologia, patogeneza i diagnostyka</i> , Choroby rzadkie wyzwaniem dla współczesnej medycyny - najnowsze doniesienia 2020, (pp.20-28)
KCHR	Krajowe Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej, <i>Mechaniczna metoda usuwania LDL z surowicy</i> http://hipercholesterolemia.com.pl/LDL_afereza,20,0.html (data dostępu 13.01.2022 r.)
KCHRa	Krajowe Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej, <i>Hipercholesterolemia Rodzinna - definicja, patofizjologia, rozpoznanie</i> , http://hipercholesterolemia.com.pl/FH_definicja_patofizjologia_rozpoznanie,54 (data dostępu 13.01.2022 r.)
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 11.07.2021 r.)
Kłosiewicz-Latoszek 2006	Kłosiewicz-Latoszek L., Cybulska B, <i>Rodzinna hipercholesterolemia – patogeneza, klinika i postępowanie</i> , Przewodnik Lekarza, 2006, 3:80-86
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> , European Journal of Preventive Cardiology 2020, 27(2):157-165
Marais 2013	Marais A. D., Blom D. J., <i>Recent advances in the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia</i> , Current Opinion in Lipidology 2013, 24:288–294
NPZ 2020	NPZ, <i>Poradnik dla pacjenta. Hipercholesterolemia rodzinna</i> , http://hipercholesterolemia.com.pl/download,item,10 (data dostępu: 23.07.2021 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.
PFPCUK	Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia, <i>Wytyczne Rady Redakcyjnej dotyczące dyslipidemii</i> (aktualizacja 03.2012),

Referencja	Opis bibliograficzny
	http://polskieforumprofilaktyki.edu.pl/wytyczne/dyslipidemia.html (data dostępu: 13.07.2021 r.)
Początko 2021	Początko M., Badora-Musiał K., <i>Zasady refundacji leków oraz problemy polskich pacjentów w dostępie do leczenia farmakologicznego</i> , Instytut Zdrowia Publicznego https://izp.wnz.cm.uj.edu.pl/pl/blog/zasady-refundacji-lekow-oraz-problemy-polskich-pacjentow-w-dostepie-do-leczenia-farmakologicznego/ (data dostępu: 11.06.2021)
Raal 2012	Raal F.J., Santos R.D., <i>Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment</i> , <i>Atherosclerosis</i> 2012, 223:262-268
Rader 2003	Rader D. J., Cohen J., Hobbs H.H., <i>Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment</i> , <i>The Journal of Clinical Investigation</i> 2003, 111(12):1795–1803
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie 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
Stankiewicz	Stankiewicz R., <i>Równość dostępu do opieki zdrowotnej w regulacjach unijnych</i> , https://repozytorium.uni.wroc.pl/Content/79031/PDF/08_Stankiewicz_R_Rownosc_do_stepu_do_opieki_zdrowotnej_w_regulacjach_unijnych.pdf (data dostępu: 11.06.2021)
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
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Uzasadnienie MZ 2020	Ministerstwo Zdrowia, Uzasadnienie – Projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie rejestru hipercholesterolemii rodzinnej, https://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12317851/katalog/12546935#12546935 (data dostępu: 11.06.2021 r.)
Watts 2012	Watts G.F., Juniper A., Bockxmeer F van. i in., <i>Familial hypercholesterolaemia: a review with emphasis on evidence for treatment, new models of care and health economic evaluations</i> , <i>International Journal of Evidence-Based Healthcare</i> 2012; 10: 211–221
Wożakowska-Kapłon 2012	Wożakowska-Kapłon B., Barylski M., Salwa P. i in., <i>Zalecenia postępowania w dyslipidemii – propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych</i> , <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> 2012; 6(6):261-282
WYTYCZNE KLINICZNE	
AHA 2018	American College of Cardiology/American Heart Association, 2018 <i>AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary</i> , <i>Circulation</i> 2019;139: e1046–e1081
ANCWG 2021	Australasia Network Consensus Working Group, <i>Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia</i> , <i>Heart, Lung and Circulation</i> 2021; 30:324–349
CCS 2018	Canadian Cardiovascular Society, <i>Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018</i> , <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2018, 1553-1563

Referencja	Opis bibliograficzny
CCS 2021	Pearson G.J., Thanassoulis G., Anderson T.J. i in., <i>2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult</i> , Can J Cardiol. 2021; 37(8):1129-1150
EAS 2021	European Atherosclerosis Society, <i>Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force</i> , Atherosclerosis 2021; 325:99-109
ESC/EAS 2019	European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society, <i>Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)</i> , European Heart Journal 2020; 41(1):111–188
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Familial hypercholesterolaemia: identification and management</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/familial-hypercholesterolaemia-identification-and-management-pdf-975623384005 (dostęp: 05.07.2021 r.)
PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 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 2021</i> , 7(3): 113–222
RACGP 2019	Royal Australian College of General Practitioners, <i>Familial hypercholesterolaemia. A guide for general practice</i> , AJGP 2019; 48(9):650-652
SFSN PTK 2018	Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, <i>Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce — III Deklaracja Sopocka Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo- -Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego</i> , <i>Choroby Serca i Naczyń 2018</i> , 15(4):199-210
REKOMENDACJE FINANSOWE	
AWMSG 2013	AWMSG, <i>lomitapide (Lojuxta®)</i> , https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/lomitapide-lojuxta/ (data dostępu: 01.07.2021 r.)
CADTH 2015	CADTH, <i>CDEC FINAL RECOMMENDATION LOMITAPIDE (Juxtapid — Aegerion Pharmaceuticals Inc.) Indication: Homozygous Familial Hypercholesterolemia</i> , 2015, 1-5
HAS 2014	HAS, <i>TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion 8 January 2014 LOJUXTA</i> , https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/lojuxta_en_ct13260_val.pdf (data dostępu: 01.07.2021 r.)
HAS 2015	HAS, <i>COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 1 er juillet 2015, Lojuxta</i> , https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13946_LOJUXTA_PIC_REEV_Avis3_CT13946.pdf (data dostępu: 01.07.2021 r.)
SMC 2014	SMC, <i>Statement of Advice lomitapide (Lojuxta®) 5mg, 10 mg, 20mg hard capsules (No: 956/14)</i> , 2014