



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lojuxta (lomitapid)
w ramach programu lekowego:
Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej
u dorosłych (ICD-10 E78.01)
Analiza weryfikacyjna**

nr: OT.4231.35.2022

Data ukończenia: 03.11.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Amryt Pharmaceuticals DAC.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amryt Pharmaceuticals DAC. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amryt Pharmaceuticals DAC.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902 z późn. zm) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233 z późn. zm z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2019 poz. 1781 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCVD	choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycy, ang. atherosclerotic cardiovascular disease
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CC	analiza kosztów-konsekwencji
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FH	Hipercholesterolemia rodzinna, ang. familial hypercholesterolemia
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	lipoproteiny o dużej gęstości, ang. high-density lipoprotein
HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, ang. heterozygous familial hypercholesterolemia
HoFH	Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, ang. homozygous familial hypercholesterolaemia
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQR	rozstęp ćwiartkowy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja intention to treat
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL	lipoproteiny o małej gęstości, ang. low-density lipoprotein
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.)
LOM	lomitapid
LY	lata życia (life years)
MACE	poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, ang. major adverse cardiovascular event
MD	różnica średnich (mean difference)
MTP	(inhibitory) mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy, ang. Microsomal triglyceride transfer protein (inhibitors)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAD	Choroba tętnic obwodowych, ang. peripheral artery disease
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin 9
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania, ang. Periodic safety update reports
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2014 poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz. 74 z późn. zm.)

RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SFSN PTK	Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	Standard leczenia, ang. standard of care
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
VLDL	lipoproteiny o bardzo małej gęstości
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	40
4.3.	Komentarz Agencji	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	45
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	69
6.4.	Komentarz Agencji	70
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	72
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	77
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	80
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	81
14.	Źródła.....	82
15.	Załączniki.....	84

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.08.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.900.2022.17.MKO
PLR.4500.901.2022.19.MKO
PLR.4500.902.2022.18.MKO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 5 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001213;
 - Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 10 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001220;
 - Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 20 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001237;
-

Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego: „Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych (ICD-10 E78.01)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 5 mg: [REDACTED]
 - Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 10 mg: [REDACTED]
 - Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 20 mg: [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4 Irlandia

Wnioskodawca

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4 Irlandia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.08.2022 r., znak PLR.4500.900.2022.17.MKO, PLR.4500.901.2022.19.MKO, PLR.4500.902.2022.18.MKO (data wpływu do AOTMiT 22.08.2022 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 5 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001213,
- Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 10 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001220,
- Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 20 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001237

w ramach programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.09.2022 r., znak OT.4231.35.2022.KP.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.10.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Lojuxta (lomitapid) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną Analiza problemu decyzyjnego Wersja 1.2, [REDACTED], Warszawa 18.10.2022 r.
- Lojuxta (lomitapid) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną Analiza kliniczna, Wersja 1.2, [REDACTED] Warszawa 18.10.2022 r.
- Lojuxta (lomitapid) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną Analiza ekonomiczna Wersja 1.2, [REDACTED], Warszawa 18.10.2022 r.
- Lojuxta (lomitapid) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.2, [REDACTED] Warszawa 18.10.2022 r.
- Lojuxta (lomitapid) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.2, [REDACTED], Warszawa 18.10.2022 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 5 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001213 Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 10 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001220 Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 20 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001237
Kod ATC	C10AX12 lomitapide
Substancja czynna	lomitapid
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego: „Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych (ICD-10 E78.01)”
Dawkowanie	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 pacjenta, a następnie, w odstępach minimum 4 tygodni, do 20 mg, 40 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 60 mg. Dawkę należy zwiększać stopniowo, aby zminimalizować częstość i nasilenie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Droga podania	doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 lipoprotein i stężenie krążących lipidów związanych z lipoproteinami, w tym cholesterolu i trójglicerydów

Dopuszczone do obrotu są również prezentacje leku zawierające 30 mg, 40 mg oraz 60 mg lomitapid – nie są one przedmiotem ocenianego wniosku refundacyjnego.

Źródło: ChPL Lojuxta

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipca 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2018 r
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt 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 pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. <i>homozygous familial hypercholesterolaemia</i> , HoFH). 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).
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Lojuxta

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była wcześniej oceniana przez Agencję.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) potwierdzone rozpoznanie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH) na podstawie badania genetycznego; 3) spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia LDL aferezą, a w przypadku pacjentów już leczonych, spełnienie tych kryteriów w momencie rozpoczynania leczenia LDL aferezą; 4) kryteria kwalifikacji do leczenia LDL aferezą: LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i: <ol style="list-style-type: none"> a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80 mg lub rosuwastatyna 40 mg, a następnie atorwastatyna 40-80 mg lub rosuwastatyna 20-40 mg w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowane łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc, lub b) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowane przez łącznie 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z zgodnie z kryteriami wyłączenia z udziału w programie
Kryteria wyłączenia z udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) brak skuteczności po 6 miesiącach leczenia, rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% w stosunku do wartości wyjściowej określonej: <ol style="list-style-type: none"> a) przed rozpoczęciem procedury LDL aferezy, w przypadku pacjentów, u których była ona stosowana w chwili włączenia do programu lekowego, b) w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LDL aferezą; 3) umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności wątroby i niewyjaśnione, utrzymujące się nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby; 4) ciąża; 5) karmienie piersią;

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) inne postacie hipercholesterolemii; 3) stwierdzona ciężka lub przewlekła choroba jelit, taka jak zapalenie jelita lub zaburzenia wchłaniania; 4) jednoczesne stosowanie symwastatyny w dawce >40 mg; 5) jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów P450 (CYP) 3A4 (np. azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak itraconazol, flukonazol, ketokonazol, worykonazol, pozakonazol; antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna; antybiotyki ketolidowe, takie jak telitromycyna; inhibitory proteazy wirusa HIV; leki blokujące kanał wapniowy, takie jak diltiazem i werapamil, oraz lek przeciwartymiczny dronedaron; 6) zaburzenie czynności wątroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego i niewyjaśnione, utrzymujące się, nieprawidłowe wyn ki badań czynności wątroby; 7) ciąża; 8) karmienie piersią;
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie cholesterolu i trójglicerydów; 2) wynik badania genetycznego potwierdzającego występowanie HoFH w wywiadzie; 3) aktywność AIAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej; 4) stężenie bilirubiny całkowitej; 5) stężenie albumin w surowicy; 6) aktywność transpeptydazy gamma - glutamylowej (GGTP); 7) badania przesiewowe w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie cholesterolu i trójglicerydów przed każdym zwiększeniem dawki lub co miesiąc, wybierając częstszą z tych opcji; 2) 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; 3) po pierwszym roku należy wykonywać badania czynności wątroby przynajmniej co 3 miesiące i przed każdym zwiększeniem dawki; 4) badania przesiewowe w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby (co roku);

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie leku Lojuxta jest węższe niż zarejestrowane. Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów kwalifikujących się do LDL-aferezy, zarejestrowane obejmuje wszystkich pacjentów.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca założył, że kategorią dostępności refundacyjnej leku Lojuxta to w ramach uzgodnionego z MZ projektu programu lekowego. Lek ten przynależy do nowej grupy limitowej, z uwagi na brak wcześniejszej oceny w innych bądź tych samych wskazaniach, nigdy nie był oceniany przez analityków Agencji. Lek ma być, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, refundowany w nowym programie lekowym i będzie bezpłatny dla pacjentów.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach nowej grupy limitowej.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Hipercholesterolemia rodzinna (ang. *familial hypercholesterolemia* - FH) jest częstą chorobą monogenową prowadzącą do przedwczesnego rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji wystąpienia zawału serca i/lub udaru niedokrwinnego mózgu. U podłoża choroby leży mutacja jednego z trzech genów odpowiedzialnych za metabolizm cholesterolu LDL: genu receptora LDL (LDLR), apolipoproteiny B (APOB) lub konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexyny typ 9 (PCSK9). Istotą choroby jest upośledzony metabolizm cholesterolu skutkujący znacznym podwyższeniem jego stężenia we krwi. Pacjenci z FH, którzy nie są leczeni, zwykle rozwijają chorobę wieńcową przed 55 rż. w przypadku mężczyzn i przed 60 rż. w przypadku kobiet. Stopień nasilenia objawów i wiek wystąpienia choroby wieńcowej jest jednak różny i zależy od dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz rodzaju mutacji genu odpowiedzialnego za metabolizm cholesterolu LDL. Poniżej przedstawiono charakterystykę homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej.

W homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH) stwierdza się u chorego dwa allele nieprawidłowego genu.

W **homozygotycznej** postaci hipercholesterolemii rodzinnej:

- nie stwierdza się aktywności receptora LDL;
- stężenie cholesterolu całkowitego zazwyczaj wzrasta 4-6-krotnie (600-1000 mg/dl), a LDL cholesterolu średnio 5-krotnie;
- kępkę żółtą w skórze (Cutaneous xanthomas) powstają w ciągu kilku pierwszych miesięcy lub lat życia;
- kępkę żółtą w ścięgnach (Tendon xanthomas) powstają nieco później i przyjmują postać guzowatą;
- uogólniona miażdżyca rozwija się już w dzieciństwie i obejmuje tętnice wieńcowe, szyjne, biodrowe, udowe oraz aortę, a także może obejmować zastawkę aortalną;
- choroba wieńcowa pojawia się zwykle około 10 roku życia;
- choroba wieńcowa prowadzi do zawału serca przed 20 rokiem życia.

Źródło: <http://hipercholesterolemia.com.pl/>

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, spowodowaną mutacją genu LDLR, APOB, PCSK9 lub LDLRAP1. Istotą choroby jest zaburzenie wątrobowego klirensu lipoprotein o niskiej gęstości LDL. Gen LDLR koduje receptor LDL, bezpośrednio odpowiedzialny za klirens LDL w mechanizmie endocytozy zależnej od klatryny. Mutacje tego genu są odpowiedzialne za ponad 90% przypadków hipercholesterolemii rodzinnej. Gen APOB koduje apolipoproteinę B, która jest główną apolipoproteiną lipoprotein LDL i odpowiada za interakcję cząsteczki lipoproteiny z receptorem LDL. Mutacje genu APOB odpowiadają za 2-5% przypadków hipercholesterolemii rodzinnej. Gen PCSK9 koduje konwertazę proteiny subtylizyna heksyna typu 9, która nasila proces degradacji lizosomalnej receptorów LDL. Mutacje genu PCSK9 odpowiadają za poniżej 1% przypadków hipercholesterolemii rodzinnej. Gen LDLRAP1 koduje adaptorowe białko 1 receptora LDL, które odgrywa rolę w prawidłowym przebiegu endocytozy lipoprotein LDL. Mutacje tego genu odpowiadają za poniżej 1% przypadków hipercholesterolemii rodzinnej.

Źródło: Jakubiak 2020

Tabela 5. Porównanie zakresów stężeń lipidów w osoczu – prawidłowego, u chorych na HoFH oraz na HeFH (APD wnioskodawcy)

Lipidy (frakcja)	Zakres stężeń prawidłowych	Zakresy stężeń u chorych na HoFH	Zakresy stężeń u chorych na HeFH
Cholesterol całkowity (TC)	Poniżej 190 mg/dl	800-1200 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 powyżej normy	W normie lub nieznacznie powyżej normy
Trójglicerydy (TG)	Poniżej 150 mg/dl	Zazwyczaj w normie lub nieznacznie podwyższony	Zazwyczaj w normie lub nieznacznie podwyższony

Różnica między HoFH a HeFH polega głównie na znacznie wyższych wartościach stężeń cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL w postaci homozygotycznej. Cholesterol HDL oraz trójglicerydy utrzymują się na podobnym poziomie (w normie lub nieznacznie podwyższone stężenia).

Tabela 6. Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej – skala punktowa (adaptacja skali The Dutch Lipid Clinic Network-WHO i Simon Broome Register – opracowanie wnioskodawcy w APD na podstawie SFSN PTK 2018)

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/])	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/dl])	2
Badanie przedmiotowe	Żółtaki ścięgien	6
	Rąbek rogówki	4
Badania laboratoryjne	Stężenie LDL-C > 325 mg/dl (>8,5 mmol/dl)	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)	3
	Stężenie LDL-C 155-190 mg/dl (4,0-4,9 mmol)	1
Badania genetyczne	Potwierdzona mutacja genu receptora LDL, apoB lub PCSK9	8
Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej		
	Pewne	>8
	Prawdopodobne	6-8
	Możliwe	3-5
	Niepotwierdzone	<3

Epidemiologia

- ok. 30 milionów chorych z hipercholesterolemią rodzinną na świecie;
- 190 000 chorych w Polsce - odsetek chorych świadomych choroby jest znikomy;
- postać heterozygotyczna występuje od 1 na 200 urodzeń;
- postać homozygotyczna występuje 1 na 300 000 urodzeń.

Źródło: <http://hipercholesterolemia.com.pl/>

Aktualnie uważa się, że w populacji ogólnej homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna występuje z częstością 1 przypadek na 160-300 tysięcy osób.

Źródło: Jakubiak 2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej w tabeli przedstawiono liczebność populacji wskazanej przez poproszonych o opinię ekspertów.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów zapytanych przez Agencję o opinię.

	Lek. Grzegorz K. Jakubiak	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii
Wskazanie	Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią pomimo stosowania diety i: <ul style="list-style-type: none"> •intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach w skojarzeniu z ezetym bem, •lub u pacjentów nietolerujących statyn leczonych ezetym bem, <u>z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i poziomem LDL-C >100 mg/dl</u>	Dorośli pacjenci z hipercholesterolemią pomimo stosowania diety i: <ul style="list-style-type: none"> •intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem, •lub u pacjentów nietolerujących statyn leczonych ezetymibem, <u>z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i poziomem LDL-C >100 mg/dl</u>
Obecna liczba chorych w Polsce	Aktualnie częstość występowania HoFH jest szacowana w zakresie od 1:milion do 1:160 tys., stąd szacunkowa liczba chorych w Polsce mieści się w zakresie 40–250 osób. W zdecydowanej większości przypadków leczenie za pomocą statyn i ezetymibu nie pozwala na osiągnięcie docelowej wartości LDL-C.	Brak danych
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	W oparciu o częstość występowania HoFH oraz liczbę urodzeń w Polsce, liczba nowych przypadków powinna być oszacowana na poziomie 1–3 nowe przypadki na rok	Kilkanaście
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby	Około 70% (według szacunków własnych)	100%

stosowana po objęciu jej refundacją		
Źródło	1) Jakubiak GK i wsp. Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej – obecne możliwości i perspektywy na przyszłość (Wyd. TYGIEL, 2020, s. 29-38) 2) Vallejo-Vaz i wsp. (Atherosclerosis 2018, 277: 289-297) 3) Szacunki własne 4) Dane demograficzne GUS	Szacunkowa łączna liczba chorych w Polsce 30-100 osób (częstość występowania między 1 na 300 tys. a 1 na 1 mln osób)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne <https://www.ptkardio.pl>
- Polskie Towarzystwo Lipidologiczne <http://www.polishlipidassociation.com/>
- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce <https://www.klrwp.pl/pl>
- American Heart Association <https://www.heart.org/>
- American College of Cardiology <https://www.acc.org/>
- American Stroke Association <https://www.stroke.org/>
- American Association of Clinical Endocrinologists <https://www.aace.com/>
- American College of Endocrinology <https://www.aace.com>
- European Society for Vascular Surgery <https://www.esvs.org/>
- European Society of Cardiology <https://www.escardio.org/>
- National Lipid Association <https://www.lipid.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>
- European Society of Cardiology <https://www.escardio.org/>
- European Atherosclerosis Society <https://www.eas-society.org/>
- Canadian Cardiovascular Society <http://www.ccs.ca/en/>
- Society for Vascular Surgery <https://vascular.org/>

W dniu 27.09.2022 r przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia HoFH u dorosłych pacjentów. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej, skupiając się na wytycznych nie starszych niż 5 lat. Wykorzystano słowa kluczowe: *homozygous familial hypercholesterolaemia, guidelines, consensus*. Zdecydowano się przedstawić najważniejsze informacje z najnowszych wytycznych klinicznych: polskich, europejskich oraz międzynarodowych.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

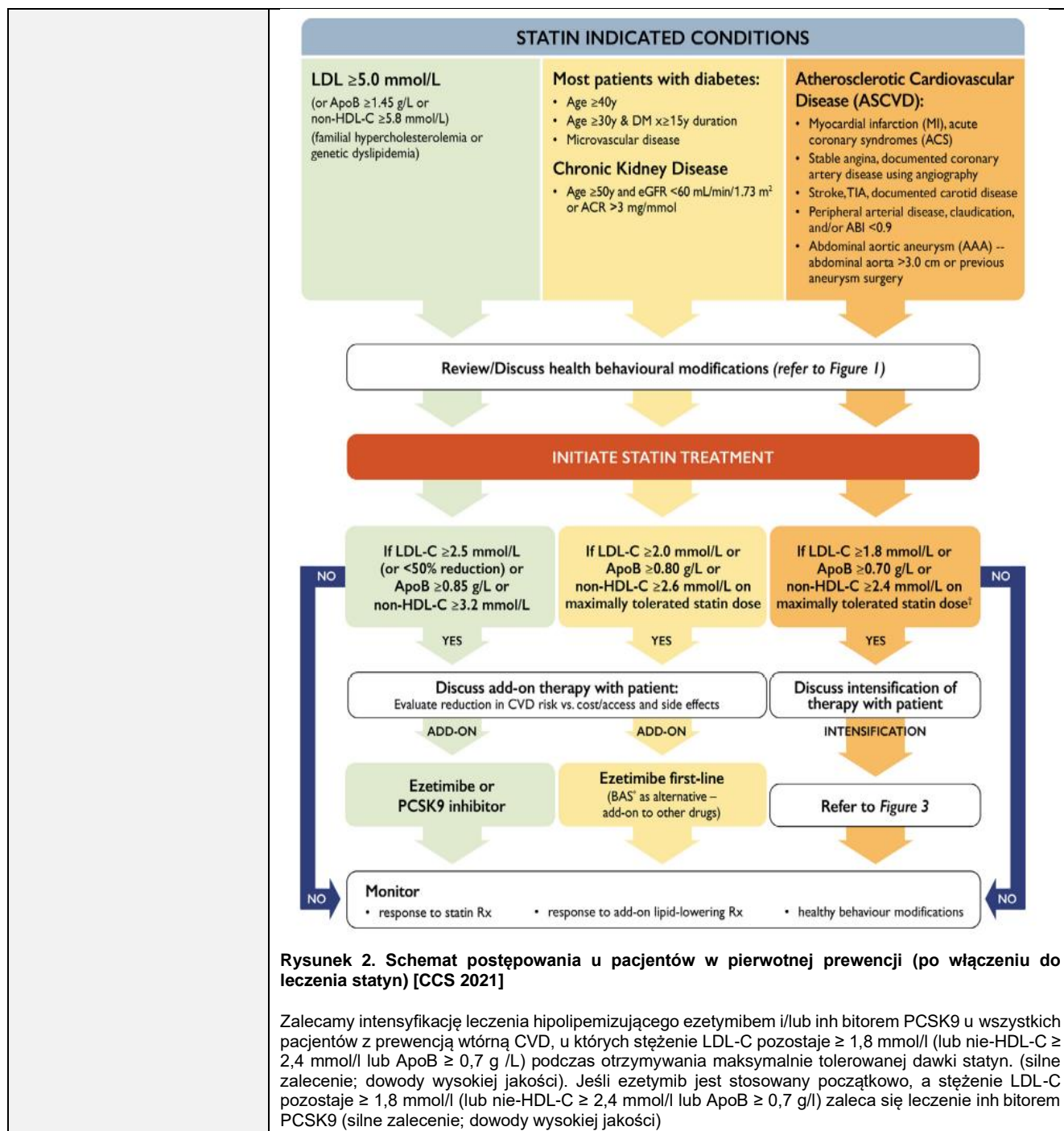
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 (Polska)	<p>Wytyczne PTL/KLRwP/PTK/ PTDL/PTD/PTNT Diagnostyki i Leczenia Zaburzeń Lipidowych w Polsce 2021</p> <p>Ogólne zalecenia dotyczące HoFH:</p> <p>Należy rozważyć ewolokumab stosowany w skojarzeniu z innymi lekami hipometylującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat ze stwierdzoną homozygotyczną postacią FH (na podstawie przeprowadzanych badań TAUSSIG i TESLA). Stwierdza się również dobrze udokumentowaną skuteczność obniżania LDL-C za pomocą alirokumabu.</p> <p>Decydującą dla przeżycia pacjentów z homozygotyczną FH jest wczesna diagnostyka genetyczna oraz wczesna intensywna terapia hipometylująca. W wytycznych wymienia się nowe leki dedykowane grupie pacjentom chorych na HoFH, w tym lomitapid, mipomersen oraz ewinakumab.</p>

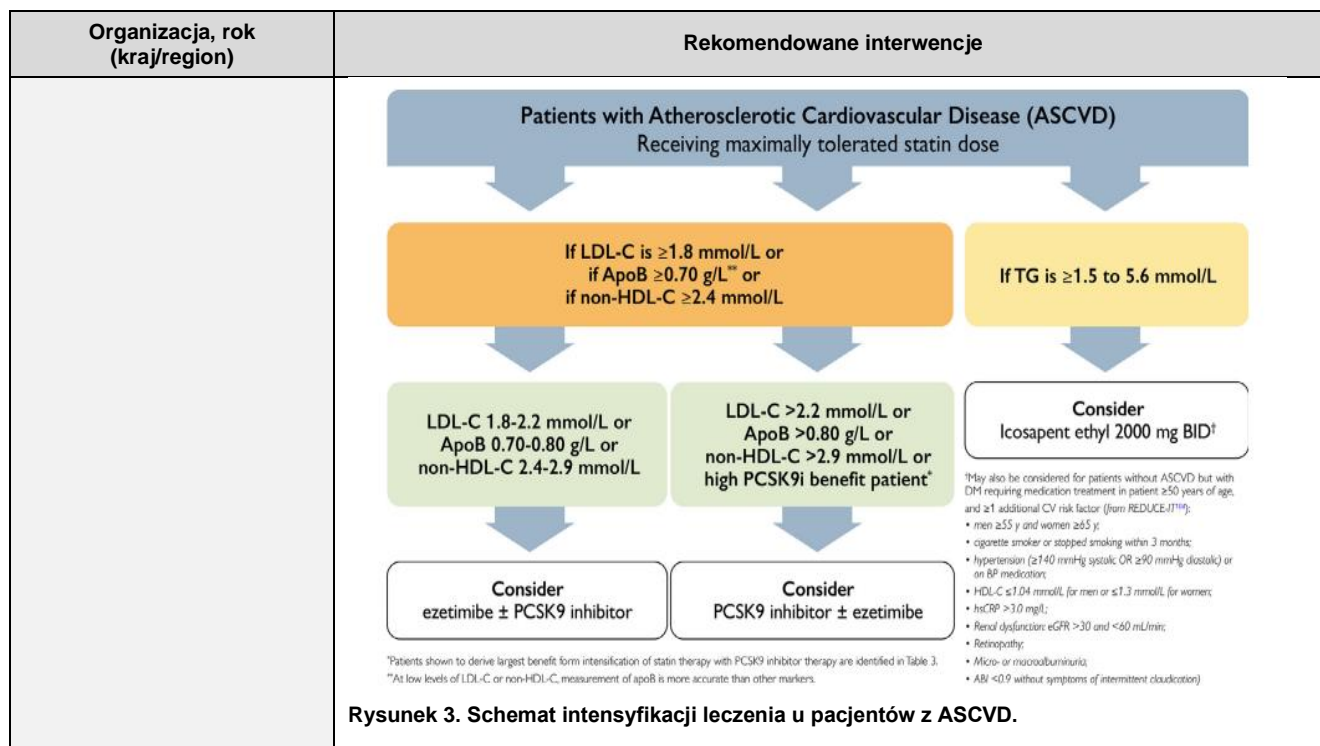
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W badaniu ELIPSE HoFH wykazano, iż stosowanie przez 24 tygodnie ewinakumabu było związane ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL o 49%, a trójglicerydów o 50% w grupie pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.</p> <p><u>Rekomendacje i szczegółowe zalecenia zawarte w dokumencie:</u></p> <p>Zaleca się przepisywanie statyn o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki, aby osiągnąć cele określone dla danego poziomu ryzyka (I, A)</p> <p>Jeśli cele terapeutyczne nie zostaną osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zaleca się skojarzenie z ezetymibem (I, B)</p> <p>U chorych z: grupy wysokiego ryzyka z częściową nietolerancją statyn; całkowitą nietolerancją statyn; nietolerującą statyn w żadnej dawce – należy rozważyć zastosowanie ezetymibu (IIb, C).</p> <p>Wykazano skuteczność stosowania inklisiranu w populacjach zarówno z postacią hetero-, jak i homozygotyczną FH. Udowodniono że inklisiran zmniejsza stężenie cholesterolu LDL o ok 50% u chorych na FH (badanie ORION-9).</p> <p>Włączenie inklisiranu można rozważyć u pacjentów z ASCVD i/lub FH, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu (IIb, B)</p> <p>W wytycznych wspomina się również o zarejestrowanym w niektórych krajach mipomersenie – stosowanym w ramach terapii antysensownej w HoFH.</p> <p>Afereza LDL jest stosowana jako terapia uzupełniająca w leczeniu HoFH.</p> <p><i>Siła dowodów i poziom rekomendacji:</i></p> <p>Klasy rekomendacji</p> <p>I – istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna (jest zalecana/ jest wskazane);</p> <p>II – dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury;</p> <p>IIa – przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/procedury (należy rozważyć);</p> <p>IIb – dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/procedury (można rozważyć);</p> <p>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)</p> <p>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;</p>
<p>SFSN PTK 2018 (Polska)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce — III Deklaracja Sopocka Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo- -Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego</u></p> <p>Wytyczne opisują zalecany schemat leczenia w dyslipidemiach, w tym w HoFH.</p> <p>U wszystkich pacjentów ze stwierdzonymi dyslipidemią należy wprowadzić modyfikację stylu życia, celem osiągnięcia prawidłowych wartości lipidogramu i poprawy współpracy z pacjentem. Do modyfikacji należy zmiana sposobu odżywiania się (w tym wprowadzenie diety z żywnością funkcjonalną) oraz intensyfikacja aktywności fizycznej u pacjenta.</p> <p>Statyny uważa się za podstawowe leki wykorzystywane w terapii hipercholesterolemii. Do najsilniejszych statyn należą rosuvastatyna (5-10 mg) i atorvastatyna (20-30 mg).</p> <p>Ezetymib stosuje się jako alternatywa do leczenia najsilniejszymi statynami lub statynami w maksymalnych możliwych dawkach. W wytycznych wyróżnia się również inhibitory PCSK9.</p> <p>Jako ostatnią formę leczenia przedstawia się aferezę LDL. Wprowadza się ją u pacjentów, u których pomimo stosowania maksymalnych dawek leków oraz diety nie jest możliwe obniżenie stężenia LDL-C.</p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Rodzinna hipercholesterolemia – Diagnostyka i postępowanie</u></p> <p>Wytyczne opisują zalecany schemat leczenia w hipercholesterolemii rodzinnej, w tym w HoFH.</p> <p>Stosować statyny o wysokiej intensywności przy najniższym koszcie nabycia jako leczenie początkowe dla wszystkich dorosłych z FH i dążyć do co najmniej 50% zmniejszenia stężenia LDL-C w porównaniu z pomiarem wyjściowym.</p> <p>Dawkę statyny należy zwiększyć do maksymalnej zarejestrowanej lub tolerowanej dawki, aby osiągnąć zalecane zmniejszenie stężenia LDL-C o ponad 50% w stosunku do wartości wyjściowej (tj. stężenie LDL-C przed leczeniem).</p> <p>Monoterapia ezetymibem jest zalecana jako opcja leczenia pierwotnej heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych, u których początkowe leczenie statynami jest przeciwwskazane.</p> <p>Jako opcję leczenia zaleca się monoterapię ezetymibem w pierwotnej rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej u dorosłych, którzy nie tolerują leczenia statynami.</p> <p>Ezetymib, podawany w skojarzeniu z początkowym leczeniem statynami, jest zalecany jako opcja leczenia pierwotnej (heterozygotycznej-rodzinnej) hipercholesterolemii u dorosłych, gdy:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie cholesterolu całkowitego lub lipoprotein o małej gęstości (LDL) w surowicy nie jest odpowiednio kontrolowane po odpowiednim dostosowaniu dawki początkowej terapii statynami lub gdy dostosowanie dawki jest ograniczone przez nietolerancję początkowej terapii statynami oraz • rozważana jest zmiana początkowego leczenia statynami na alternatywne statyny. <p>Do celów niniejszych wytycznych odpowiednia kontrola stężenia cholesterolu powinna opierać się na zindywidualizowanej ocenie ryzyka zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z chorobami układu krążenia w odpowiednich populacjach.</p> <p>Na potrzeby niniejszych wytycznych nietolerancję na początkowe leczenie statynami definiuje się jako obecność klinicznie istotnych działań niepożądanych, które stanowią niedopuszczalne ryzyko dla pacjenta lub mogą zmniejszać podatność na leczenie.</p> <p>Przepisywanie leków osobom dorosłym z homozygotyczną FH powinno odbywać się w ośrodku specjalistycznym.</p> <p>Pracownicy służby zdrowia powinni skierować osoby dorosłe z FH do specjalisty z doświadczeniem w FH, jeśli leczenie maksymalną tolerowaną dawką statyny o wysokiej intensywności i ezetymibu nie prowadzi do osiągnięcia zalecanego zmniejszenia stężenia LDL-C o więcej niż 50% w stosunku do wartości wyjściowych.</p> <p>Pracownicy służby zdrowia powinni skierować osoby dorosłe z FH do specjalisty posiadającego doświadczenie w FH w celu rozważenia dalszego leczenia, jeśli ocenia się, że istnieje u nich bardzo wysokie ryzyko incydentu wieńcowego, tj. jeśli występuje u nich którykolwiek z poniższych czynników:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznana choroba wieńcowa serca; • rodzinna historia przedwczesnej choroby wieńcowej serca; • co najmniej dwa inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (np. są mężczyźni, palą, mają nadciśnienie lub cukrzycę). <p>Zalecenia dotyczące postępowania w pierwotnej heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u osób, u których poziom LDL-C nie jest odpowiednio kontrolowany pomimo maksymalnego tolerowanego leczenia hipolipemizującego, można znaleźć w wytycznych dotyczących oceny technologii NICE dotyczących alirokumabu i ewolokumabu.</p> <p>Dorosłych z FH z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania statyn lub ezetymibu należy skierować do specjalisty specjalizującego się w FH w celu rozważenia leczenia sekwestrantem kwasów żółciowych lub fibratem w celu zmniejszenia stężenia LDL-C.</p> <p>Decyzję o zaproponowaniu leczenia sekwestrantem kwasów żółciowych lub fibratem w uzupełnieniu do początkowej terapii statynami powinien podjąć specjalista z doświadczeniem w FH.</p> <p>Pracownicy służby zdrowia powinni zachować ostrożność podczas dodawania fibratu do statyny ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z mięśniami (w tym rabdomiolizy). Gemfibrozylu i statyn nie należy stosować jednocześnie.</p> <p>Powinno rozważyć się zaoferowanie aferezy LDL w leczeniu dorosłych i dzieci/młodzieży z homozygotyczną FH. Moment rozpoczęcia aferezy LDL powinien zależeć od takich czynników, jak: odpowiedź pacjenta na leczenie lekami modyfikującymi stężenie lipidów oraz obecność choroby wieńcowej serca.</p> <p>U pacjentów chorych na HoFH, po przeprowadzonej terapii lekami modyfikującymi poziom lipidów i aferezy LDL, należy rozważyć przeszczep wątroby.</p> <p><i>Siła dowodów i poziom rekomendacji:</i> nie podano</p>
AHA 2018 (USA)	<p><u>Wytyczne AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/AphA/ASPC/NLA/PCNA dotyczące poziomu cholesterolu we krwi</u></p> <p>U pacjentów od 20 do 75 roku życia, z poziomem LDL-C powyżej 190 mg/dl (>4,9 mmol/l) należy stosować maksymalną tolerowaną dawkę statyn (I, B-R)</p> <p>U pacjentów od 20 do 75 roku życia z poziomem LDL-C powyżej 190 mg/dl (>4,9 mmol/l), którzy nie osiągnęli redukcji 50% stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych pomimo przyjmowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn (i/lub poziom LDL-C >100 mg/dl) należy rozważyć stosowanie ezetymibu (IIa, B-R)</p> <p>U pacjentów od 20 do 75 roku życia z poziomem LDL-C powyżej 190 mg/dl (>4,9 mmol/l), którzy nie osiągnęli redukcji 50% stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych i poziomu triglicerydów <300 mg/dl, pomimo przyjmowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn oraz terapii ezetymibem należy rozważyć dodanie do terapii sekwestrantu kwasów żółciowych (IIIb, B-R).</p> <p>U pacjentów od 40 do 75 roku życia z poziomem LDL-C powyżej 220 mg/dl (>5,7 mmol/l), którzy osiągnęli w trakcie leczenia stężenie LDL-C 130 mg/ml lub wyższe, pomimo przyjmowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn oraz terapii ezetymibem należy rozważyć dodanie do terapii inhibitora PCSK9 (IIIb, C-LD).</p> <p><i>Siła dowodów i poziom rekomendacji:</i></p> <p>I – silna, korzyść znacznie przewyższa ryzyko (opcja zalecana)</p> <p>IIa – umiarkowana, korzyść przewyższa ryzyko (rozsądne jest zastosowanie danej opcji)</p> <p>IIb – słaba, korzyść ≥ ryzyko (zastosowanie może być rozsądne/rozważone)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>IIIa – umiarkowana, korzyść jest równa zagrożeniu (opcja nie jest zalecana, nie jest wskazana)</p> <p>IIIb – silna, zagrożenie przewyższa korzyść (opcja potencjalnie szkodliwa)</p> <p>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</p> <p>B-R – umiarkowane dowody z 1 lub więcej badania RCT, meta-analiza badań RCT umiarkowanej jakości;</p> <p>B-NR – umiarkowanej jakości dowody z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych nierandomizowanych badań, badań obserwacyjnych lub rejestrów bądź meta-analiza takich badań</p> <p>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</p> <p>C-EO – konsensus opinii panelu ekspertów oparty na doświadczeniu klinicznym</p>
<p>ANCWG 2021 (Australia)</p>	<p><u>Zintegrowane wytyczne dotyczące poprawy opieki nad hipercholesterolemią rodzinną w Australii</u></p> <p>Wszystkim dorosłym pacjentom z hipercholesterolemią rodzinną (FH) należy zaproponować modyfikację stylu życia (dieta zmodyfikowana, regularne ćwiczenia fizyczne, umiarkowane spożycie alkoholu), interwencje mające na celu rozwiązanie problemów psychicznych (np. zaburzenia adaptacyjne, lęk, depresja) oraz porady w celu skorygowania wszystkich pozacholesterolowych czynników ryzyka (np. palenie, nadciśnienie, otyłość, cukrzyca) powinny być udzielane zgodnie z zaleceniami ekspertów (1, B);</p> <p>Leczenie powinno opierać się na wspólnym podejmowaniu decyzji i uwzględniać wartości i preferencje pacjenta; należy skupić się na poszerzaniu wiedzy na temat zdrowia i przestrzeganiu leczenia oraz opracować spersonalizowany plan leczenia (1, B);</p> <p>U wszystkich dorosłych pacjentów z heterozygotyczną lub homozygotyczną FH leczenie powinno początkowo dążyć do co najmniej 50% zmniejszenia stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) w osoczu (1, B);</p> <p>Po osiągnięciu powyższego celu, należy rozważyć następujące cele terapeutyczne, w zależności od poziomu ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej u pacjenta:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) cholesterol LDL <2,5 mmol/l (brak ASCVD lub innych głównych czynników ryzyka ASCVD); 2) cholesterol LDL <1,8 mmol/l (obrazowe dowody na samo ASCVD lub inne główne czynniki ryzyka ASCVD); lub 3) LDL-cholesterol <1,4 mmol/l (obecność klinicznego ASCVD) (2, B); <p>U pacjentów z FH, u których w ciągu 2 lat wystąpi nawrót ASCVD, przyjmując maksymalnie tolerowane statyny, można rozważyć niższy pierwotny cel stężenia cholesterolu LDL wynoszący <1,0 mmol/l (3, C);</p> <p>U pacjentów z FH z kliniczną ASCVD można rozważyć następujące drugorzędowe cele leczenia: cholesterol nie-HDL <2,2 mmol/l i apolipoproteina B (apoB) <0,65 g/l (stabilne ASCVD), cholesterol nie-HDL <1,8 mmol/l i apoB, 0,5 g/l (nawracające zdarzenia ASCVD) (3, C);</p> <p>Aby osiągnąć powyższe cele leczenia, należy początkowo zastosować maksymalnie tolerowane statyny o wysokiej mocy (np. atorwastatynę lub rosuwastatynę) z ezetymibem lub bez, oraz dietę zmodyfikowaną w stosunku do tłuszczu, zdrową dla serca, z suplementacją lub bez suplementacji sterolami roślinnymi (lub stanolami). (1, A);</p> <p>Należy zastosować inhibitor konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9), jeśli cele leczenia nie są osiągnięte za pomocą maksymalnie tolerowanych statyn, ezetymibu i diety (1, A);</p> <p>Można rozważyć zastosowanie sekwestrantów kwasów żółciowych, niacyny lub fibratów w celu dalszego obniżenia cholesterolu LDL (3, B);</p> <p>Pacjenci z nietolerancją statyn powinni być oceniani i badani zgodnie z ustalonymi wytycznymi i powinni być leczeni terapią niestatynową, w tym ezetymibem i inhibitorami PCSK9, aby osiągnąć cele leczenia cholesterolu LDL (1, A);</p> <p>U wszystkich pacjentów z homozygotyczną FH i szybko postępującą ASCVD można rozważyć zastosowanie lomitapidu i ewinakumabu, w ramach specjalnego dostępu, jako leczenie uzupełniające dietę i inne leki w celu dalszego obniżenia stężenia cholesterolu LDL w osoczu, szczególnie jeśli afereza lipoproteinowa nie jest możliwa (3, B);</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	<p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p>			
<p>CCS 2021 (Kanada)</p>	<p><u>Wytyczne Canadian Cardiovascular Society 2021 dotyczące postępowania w dyslipidemii w zapobieganiu chorobom układu krążenia u dorosłych</u></p> <p>Wytyczne dotyczą postępowania w dyslipidemiach w zapobieganiu chorobom układu krążenia u dorosłych. W przypadku wszystkich pacjentów z prewencją wtórną CVD zaleca się stosowanie statyn o wysokiej intensywności w połączeniu z odpowiednimi modyfikacjami sposobu życia. W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują statyn o wysokiej intensywności, zalecamy maksymalną tolerowaną dawkę statyn (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <div data-bbox="475 712 1444 1747"> <p>PRIMARY PREVENTIONⁱ</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="475 768 794 1064"> <p>Low-Risk[*] FRS <10%</p> </td> <td data-bbox="794 768 1125 1064"> <p>Intermediate-Risk[*] FRS 10-19.9% and LDL-C ≥3.5 mmol/L or Non-HDL-C ≥4.2 mmol/L or ApoB ≥1.05 g/L or Men ≥50 yrs and women ≥60 yrs with one additional risk factor: low HDL-C, IFG, high waist circumference, smoker, or HTN or with presence of other risk modifiers: hsCRP ≥2.0 mg/L, CAC >0 AU, family history of premature CAD, Lp(a) ≥50 mg/dL (100 nmol/L)</p> </td> <td data-bbox="1125 768 1444 1064"> <p>High-Risk[*] FRS ≥20%</p> </td> </tr> </table> <p>Statin therapy not recommended for most low-risk individuals; exceptions include: (a) LDL-C ≥5.0 mmol/L (or ApoB ≥1.45 g/L or non-HDL-C ≥5.8 mmol/L) – see Figure 2; or (b) FRS is 5%-9.9% with LDL-C ≥3.5 mmol/L (or non-HDL-C ≥4.2 mmol/L or ApoB ≥1.05 g/L), particularly with other CV risk modifiers (eg, FHx, Lp(a) ≥50 mg/dL [or ≥100 nmol/L] or CAC >0 AU) as the proportional benefit from statin therapy may be similar to other treated groups.</p> <p>Health Behaviour Modifications:</p> <ul style="list-style-type: none"> Smoking cessation Diet: It is recommended all individuals adopt a healthy dietary pattern. Exercise: It is recommended adults accumulate at least 150 mins/week of moderate-vigorous intensity aerobic physical activity. <p>Monitor</p> <ul style="list-style-type: none"> response to statin Rx response to add-on lipid-lowering Rx health behaviour changes <p>Flowchart Summary:</p> <ul style="list-style-type: none"> Intermediate-Risk and High-Risk: Discuss health behaviour modifications. Intermediate-Risk and High-Risk: INITIATE STATIN TREATMENT. Intermediate-Risk and High-Risk: If LDL-C ≥2.0 mmol/L or ApoB ≥0.8 g/L or non-HDL-C >2.6 mmol/L on maximally tolerated statin dose: <ul style="list-style-type: none"> NO: Return to Health Behaviour Modifications. YES: Discuss add-on therapy with patient: Evaluate reduction in CVD risk vs. cost/access and side effects. Intermediate-Risk and High-Risk: ADD-ON: Ezetimibe as first-line (BAS as alternative)[†]. </div> <p>Rysunek 1. Schemat postępowania u pacjentów w pierwotnej prewencji (przed włączeniem statyn) [CCS 2021]</p> <p>Zaleca się intensyfikację leczenia hipolipemizującego inhibitorem PCSK9 (ewolokumab lub alirokumab) – z dodatkowym zastosowaniem ezetimibu lub bez niego – u pacjentów z prewencją wtórną CVSK, u których wykazano największe korzyści z leczenia inhibitorem PCSK9, u których pozostaje LDL-C ≥1,8 mmol/l (lub nie-HDL-C ≥2,4 mmol/l lub ApoB ≥0,7 g/l) podczas otrzymywania maksymalnej tolerowanej dawki statyn (silne zalecenie; dowody umiarkowanej jakości). Pacjenci z prewencji wtórnej, w przypadku których wykazano największą korzyść z intensyfikacji leczenia statynami za pomocą terapii inhibitorem PCSK9.</p>	<p>Low-Risk[*] FRS <10%</p>	<p>Intermediate-Risk[*] FRS 10-19.9% and LDL-C ≥3.5 mmol/L or Non-HDL-C ≥4.2 mmol/L or ApoB ≥1.05 g/L or Men ≥50 yrs and women ≥60 yrs with one additional risk factor: low HDL-C, IFG, high waist circumference, smoker, or HTN or with presence of other risk modifiers: hsCRP ≥2.0 mg/L, CAC >0 AU, family history of premature CAD, Lp(a) ≥50 mg/dL (100 nmol/L)</p>	<p>High-Risk[*] FRS ≥20%</p>
<p>Low-Risk[*] FRS <10%</p>	<p>Intermediate-Risk[*] FRS 10-19.9% and LDL-C ≥3.5 mmol/L or Non-HDL-C ≥4.2 mmol/L or ApoB ≥1.05 g/L or Men ≥50 yrs and women ≥60 yrs with one additional risk factor: low HDL-C, IFG, high waist circumference, smoker, or HTN or with presence of other risk modifiers: hsCRP ≥2.0 mg/L, CAC >0 AU, family history of premature CAD, Lp(a) ≥50 mg/dL (100 nmol/L)</p>	<p>High-Risk[*] FRS ≥20%</p>		





Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne, dotyczące leczenia homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, zalecają stosowanie statyn o wysokiej intensywności w maksymalnej tolerowanej dawce, do momentu osiągnięcia celu terapeutycznego zdefiniowanego dla określonego poziomu ryzyka, w jakim pacjent się znajduje. W przypadku nieosiągnięcia owych celów podczas stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn należy włączyć do leczenia ezetimib, następnie inklisiran lub inny inhibitor PCSK9.

W wytycznych wymienia się nowe leki dedykowane grupie pacjentom chorych na HoFH, w tym lomitapidu, mipomersenu oraz ewinakumabu. O ocenianej technologii lekowej wspomina się w wytycznych ANCWG 2021 oraz PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021. Lomitapid oraz nier refundowany w Polsce ewinakumab, według wytycznych ANCWG 2021, można rozważyć u wszystkich pacjentów z homozygotyczną FH i szybko postępującą ASCVD. W wytycznych polskich PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 podkreśla się fakt wspomniania o substancji czynnej lomitapid w innych wytycznych klinicznych oraz możliwości zastosowania, również nier refundowanego w Polsce, mipomersenu.

W przypadku dalszego braku kontroli poziomów stężenia cholesterolu pomimo stosowania terapii skojarzonej ezetimib + wysokie dawki statyn o wysokiej intensywności + inhibitory PCSK9 zaleca się dodanie terapii sekwestrantami kwasów żółciowych oraz fibratami. Afereza LDL jest stosowana jako terapia uzupełniająca w leczeniu HoFH.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Lek. Grzegorz K. Jakubiak	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii
Istotny klinicznie punkt końcowy	Zdarzenie sercowo-naczyniowe, takie jak m.in.: ostry zespół wieńcowy, udar mózgu, krytyczne niedokrwienie kończyny dolnej, ostre niedokrwienie jelit, konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji w obrębie jakiegokolwiek łożyska naczyniowego, nagłe zatrzymanie krążenia, zgon.	Każda manifestacja kliniczna miażdżycy – zawał serca, udar mózgu, PAD
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Najważniejszy z punktu widzenia chorego jest brak jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego. Według aktualnej wiedzy medycznej obniżenie stężenia LDL-C istotnie redukuje ryzyko sercowo-naczyniowego, w tym ryzyko wystąpienia wymienionych zdarzeń sercowo-naczyniowych.	Brak każdego pierwszego incydentu w ramach prewencji pierwotnej lub kolejnego- w ramach prewencji wtórnej zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym
Leki stosowane we wnioskowanym wskazaniu możliwe do stosowania	<p>W zakresie leczenia farmakologicznego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) statyny 2) ezetymib 3) inhibitory PCSK9 4) lomitapid 5) mipomersen 6) ewinakumab 7) kwas bempedoiczny 8) żywice wiążące kwasy żółciowe 9) fibraty (w przypadku współistnienia hipertrójglicydemii) 10) probukol 11) niacyna <p>W zakresie metod nefarmakologicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zabiegi aferezy LDL 	Statyny, Ezetymib, inhibitory PCSK9, mRNA-inklisiran
Leki stosowane we wnioskowanym wskazaniu rekomendowane przez wytyczne kliniczne	Autorzy dokumentu pt. „Wytyczne PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT Diagnostyki i Leczenia Zaburzeń Lipidowych w Polsce 2021” zaznaczają, iż chorzy z rozpoznaną homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wymagają intensywnego leczenia hipolipemizującego z wykorzystaniem wszystkich możliwych narzędzi, spośród których najważniejszą rolę odgrywają statyny, ezetymib, inhibitory PCSK9 oraz zabiegi aferezy LDL. Autorzy tego dokumentu podkreślili również, że w przypadku nowych leków, dedykowanych chorym z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, takich jak Lojuxta (lomitapid), Evkeeza (ewinakumab) oraz Kynamro (mipomersen), badania kliniczne dostarczyły bardzo obiecujących danych w zakresie skuteczności leczenia w tej grupie pacjentów	statyny, ezetymib, PCSK9

Ekspert	Lek. Grzegorz K. Jakubiak	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii
Leki stosowane we wnioskowanym wskazaniu stosowane aktualnie w Polsce	<p>Statyny, f braty, ezetymib oraz przedstawiciel żywic wiążących kwasy żółciowego (kolesewelam) są lekami dostępnymi powszechnie w Polsce. Inhibitory PCSK9 są dostępne dla pacjentów w ramach programu lekowego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>Preparaty Evkeeza (ewinakumab) oraz Lojuxta (lomitapid) zostały dopuszczone do użytku klinicznego przez Europejską Agencję Leków, lecz obecnie w Polsce praktycznie nie są dostępne z uwagi na brak refundacji. Preparat Kynamro (mipomersen) został zarejestrowany przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w Stanach Zjednoczonych Ameryki, lecz Europejska Agencja Leków (EMA) nie dopuściła tego preparatu do użytku na terytorium Unii Europejskiej</p>	Statyny, Ezetymib, inhibitory PCSK9, mRNA-inklisiran
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>W Polsce zabieg aferezy LDL jest przeprowadzany w niewielu ośrodkach. Z samym zabiegiem wiąże się pewne ryzyko związane z możliwością powikłań, do których należą: hipotonia, bradykardia, bóle brzucha, nudności, wymioty, zawroty i bóle głowy, napadowe zaczerwienienie, duszność, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hipokalcemia, hipokaliemia), niedobór żelaza skutkujący ryzykiem rozwoju niedokrwistości, reakcje alergiczne, hemoliza oraz małopłytkowość. (Hreńczuk M i wsp, Forum Nefrologiczne 2018, 11(3): 212-218)</p> <p>Nie ma w Polsce problemu z dostępnością takich leków jak statyny i ezetymib, a także inhibitory PCSK9 (w ramach programu lekowego). U części chorych jednakże, przynajmniej niektóre ze wspomnianych leków, przede wszystkim statyny, mogą być przeciwwskazane lub źle tolerowane, co ogranicza możliwości farmakoterapii hipercholesterolemii dostępnymi obecnie metodami.</p>	<p>Powyższe opcje wydają się nie być wystarczająco skuteczne u homozygotycznych pacjentów z FH. Lomitapid nie ma wprawdzie randomizowanych badań klinicznych uwzględniających twarde punkty końcowe, ale biorąc pod uwagę częstość występowania i krótki czas życia chorych przeprowadzenie takich badań jest technicznie niemożliwe. Ryzyko związane z homozygotyczną hipercholesterolemią jest ogromne- zazwyczaj pacjenci umierają w drugiej lub trzeciej dekadzie życia na zawał serca lub udar mózgu niezależnie od wszystkich nowoczesnych metod leczenia interwencyjnego włącznie z pomostowaniem aortalno wieńcowym i innymi typami rewaskularyzacji.</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<p>Poprawa świadomości na temat zasad diagnostyki i leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej wśród lekarzy.</p> <p>Zwiększenie dostępności diagnostyki metodami biologii molekularnej w kierunku genetycznie uwarunkowanych zaburzeń gospodarki lipidowej w rutynowej praktyce klinicznej.</p> <p>Rozwój janie funkcjonowania poradni specjalistycznych w dziedzinie lipidologii, w których chorzy mogliby otrzymać kompleksową opiekę w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej oraz oceny dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego w przebiegu dyslipidemii, jej właściwej profilaktyki i leczenia</p>	<p>Szeroki screening wszystkich wyników badań laboratoryjnych w Polsce z alarmem bezzwłocznie informującym wybrane ośrodki (np. te, które realizują program lekowy z PCSK-9), gdy LDL-C przekracza np. wartość 4. Wszystkich wyników laboratoryjnych. Ten model alarmów (mail do lekarza) został właśnie uruchomiony w CSK UMED w Łodzi</p>

Ekspert	Lek. Grzegorz K. Jakubiak	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</p>	<p>Stosowanie preparatu Lojuxta (lomitapid) u chorych z rozpoznaną homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wiąże się z koniecznością pozostawiania pod specjalistyczną opieką lekarską pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia. Ponadto, istnieje konieczność uwzględniania ewentualnych interakcji z innymi produktami leczniczymi.</p> <p>W przypadku preparatu Lojuxta (lomitapid) najważniejszymi praktycznymi problemami w zakresie bezpieczeństwa leczenia są takie aspekty, jak:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Konieczność okresowej oceny pod kątem rozwoju uszkodzenia wątroby w mechanizmie stłuszczenia oraz włóknienia. 2) Możliwość wystąpienia w trakcie leczenia niedoboru witaminy E oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, co wiąże się z koniecznością suplementacji. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego codzienna suplementacja powinna dostarczać 400 jednostek międzynarodowych witaminy E, około 200 mg kwasu linolowego, 110 mg kwasu ekozapentaenowego (EPA), 210 mg kwasu α-linolenowego (ALA) i 80 mg kwasu dokozaheksaenowego (DHA). 3) Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, które istotnie nasilają się w razie zbyt dużej podaży tłuszczów w diecie. W trakcie stosowania preparatu Lojuxta chorzy powinni stosować dietę z ograniczeniem podaży tłuszczów, które powinny dostarczać nie więcej niż 20% energii w ciągu doby. Pacjenci powinni przed rozpoczęciem leczenia skonsultować się z dietetykiem 	<p>Bardzo trudny proces rekrutacji- rozpoznania homozygotycznej FH. Kluczowym elementem patogenezy jest bardzo szybko postępująca miażdżycza wszystkich tętnic- ki kładziesiąt razy szybciej niż w populacji ogólnej. To stawia wyzwania czasowe wdrożenia terapii.</p> <p>Ryzyko związane z homozygotyczną hipercholesterolemią jest ogromne- zazwyczaj pacjenci umierają w drugiej lub trzeciej dekadzie życia na zawał serca lub udar mózgu niezależnie od wszystkich nowoczesnych metod leczenia interwencyjnego włącznie z pomostowaniem aortalno wieńcowym i innymi typami rewaskularyzacji.</p> <p>Rozpoznanie jest wprawdzie łatwe, ale bardzo rzadkie w praktyce klinicznej. Na przykład forma heterozygotyczna występująca znacznie częściej (1 na 250 osób) charakteryzuje się dziś rozpoznawalnością w zakresie 0,2-0,5%. Aktualna liczba leczonych pacjentów w programie NFZ wynosi <500, podczas gdy szacunkowa liczba chorych w Polsce przekracza 100 tys.</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</p>	<p>W mojej opinii, wśród osób z rozpoznaną homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną stosowanie preparatu Lojuxta może być szczególnie korzystne w przypadku tych pacjentów, u których choroba jest efektem mutacji genu <i>LDLR</i>, kodującego białko tworzące receptor LDL. W przeciwieństwie do statyn oraz inhibitorów PCSK9, które aktualnie stanowią dwie bardzo ważne grupy leków w leczeniu chorych z hipercholesterolemią rodzinną, mechanizm hipolipemizującego działania lomitapidu jest zupełnie niezależny od aktywności receptora LDL, albowiem lomitapid zmniejszając aktywność m krosomalnego białka transportującego trójglicerydy hamuje powstawanie lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL)</p>	<p>Nie</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2022.111), obecnie w Polsce ze środków publicznych w Polsce nie jest finansowana żadna technologia medyczna we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych oraz uzyskanymi opiniami ekspertów w Polsce w ramach leczenia homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej stosuje się maksymalnie tolerowane dawki statyn, w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem lub w skojarzeniu z inhibitorami PCSK9. Wyróżnia się również sekwestranty kwasu żółciowego oraz fibraty. Stosuje się również procedurę aferezy LDL w celu dalszej redukcji stężeń cholesterolu we krwi.

Tabela przedstawiająca wyżej wymienione substancje obecnie refundowane w Polsce została umieszczona w załączniku nr 8 niniejszej AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa (maksymalnie tolerowane dawki statyn, w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem lub w skojarzeniu z inhibitorami PCSK9) z lub bez aferezy LDL	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 hipercholesterolemię 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 Polsce w ocenianym wskazaniu nie jest refundowane stosowanie żadnej przyczynowej technologii medycznej. Założenie o komparatorze, zdaniem analityków Agencji jest prawidłowe.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi we wnioskowanym wskazaniu zarejestrowane są dwie inne substancje: mipomersen (w 2013 odmówiono zgody na rejestrację w Europie) oraz ewinakumabu (rejestracja EMA w 2021 roku). W niniejszej analizie mipomersen oraz ewinakumab nie są komparatorami, ponieważ nie są refundowane w Polsce.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy było „wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.”

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Lojuxta jest ograniczona zawężającymi zapisami wnioskowanego Programu lekowego. 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	Niezgodna z kryteriami włączenia np. dzieci. 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.	Wnioskowane wskazanie jest ograniczone względem wskazania zarejestrowanego o populację chorych kwalifikujących się do LDL-aferezy.
Interwencja	Lomitapid Stosowany zgodnie z ChPL.	Inna niż wymieniona	brak uwag
Komparatory	Standardowa terapia stosowana z lub bez aferezy LDL. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję ze wskazanym komparatorem, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	niezgodne z założonymi	brak uwag, do terapii standardowej zaliczono: statyny (atorwastatyna, rozuwastatyna, simwastatyna, lowastatyna); fibraty (np. ciprofibrat, fenofibrat); ezetymib; preparaty złożone (rozuwastatyna + ezetymib).
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <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). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	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) Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie Publikacje pełnotekstowe, dodatkowo uwzględniano abstrakty do badań włączonych do analizy, w przypadku gdy zawierały dodatkowe dane lub dane dla dłuższego okresu obserwacji, nieopublikowane w pełnym tekście.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	brak uwag
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline, Embase, Cochrane Library oraz naukowych bazach danych. Jako datę wyszukiwania podano 1.02.2022 r.

W opinii analityków Agencji strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dotyczących interwencji. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH oraz Emtree. W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby. W razie braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Stopień zgodności między analitykami w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 06.09.2022 r.

W wyniku wyszukiwania aktualizującego analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe prace, które powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy. Odnalezione przez analityków Agencji badania wtórne (Wei 2022 oraz Liu 2017) zostały uwzględnione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy, przekazanej w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 badania pierwotne, w tym jedno prospektywne jednoramienne Cuchel 2013, z uwzględnieniem dodatkowych publikacji oraz 3 obserwacyjne badania retrospektywne D'Erasmus 2017, D'Erasmus 2021a i D'Erasmus 2021b, oceniające skuteczność stosowania lomitapidu w populacji chorych ze stwierdzoną HoFH. Dodatkowo do analizy włączono dane z rejestru LOWER, międzynarodowego badania obserwacyjne, w którym ocenia się bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność ocenianej substancji czynnej.

Włączono również cztery przeglądy systematyczne – CADTH 2015a, Perry 2013, Liu 2017 oraz Wei 2022.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Cuchel 2013	<p>Wieloośrodkowe obserwacyjne prospektywne badanie jednoramienne – 11 ośrodków</p> <p>Okres wprowadzający: min.6 tyg. (Brak terapii LOM)</p> <p>Ocena skuteczności: od 1 do 26. tyg. Ocena bezpieczeństwa: od 26. do 78. tyg. Całkowity czas leczenia: 78 tyg. Chorzy mogli przystąpić do długoterminowego przedłużenia badania (do 126 tyg.).</p> <p>(LOM stosowany u wszystkich od 1 do 26 tyg. Od 26 tyg. LOM stosowany w zależności od profilu bezpieczeństwa terapii)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 r.ż homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, zdiagnozowana w oparciu o kryteria kliniczne (nieleczone stężenie cholesterolu powyżej 13 mmol/l i trójglicerydów poniżej 3,4 mmol/l w wywiadzie oraz oboje rodziców z nieleczonym stężeniem cholesterolu powyżej 6,5 mmol/l) lub udokumentowaną mutację(-e) w obu allelach receptora LDL lub innych genach co do których wiadomo, że wpływają na funkcjonowanie receptora LDL</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> poważny zabieg chirurgiczny w czasie ostatnich 3 miesięcy; zastoinowa niewydolność serca; choroba wątroby w wywiadzie lub stężenie transaminaz przekraczające ponad dwukrotnie górną granicę normy; stężenie kreatyniny w osoczu powyżej 221 $\mu\text{mol/l}$; przebyty w niedawnym okresie nowotwór; nadużywanie a alkoholu lub leków; schorzenia jelit lub zaburzenia wchłaniania w wywiadzie; przewlekła choroba płuc.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> N=29</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Procentowa zmiana wartości stężenia LDL-C względem wartości wejściowych</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Zmiany stężenia cholesterolu, trójglicerydów, apolipoprotein</p> <p>Bezpieczeństwo</p>
D’Erasmus 2017	<p>Wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie jednoramienne</p> <p>Okres obserwacji: 32,3\pm29,7 miesiąca (średnia \pm SD)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Chorzy z HoFH leczeni przez co najmniej 6 mies. LOM w skojarzeniu z terapią obniżającą stężenie lipidów.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak dostępnych wartości LDL-C</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=15</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Procentowa zmiana wartości stężenia LDL-C względem wartości wejściowych</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Zmiany stężenia cholesterolu, trójglicerydów, apolipoprotein</p> <p>Bezpieczeństwo</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
D'Erasmus 2021a	<p>Wieloośrodkowe, obserwacyjne retrospektywne badanie kohortowe (Włochy i Francja)</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 16,5 (IQR: 9,0; 25,5) roku w przypadku kohorty leczonej LDL-aferezą oraz 2,2 (IQR: 1,0; 3,7) roku w przypadku kohorty leczonej LOM;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> chorzy z HoFH z Włoch i z Francji; Włochy: HoFH rozpoznany molekularnie lub klinicznie; wiek >18 r.ż. leczenie LOM przez co najmniej 1 miesiąc; zgoda chorego na udział w badaniu; Francja: wszyscy zdiagnozowani molekularnie chorzy z HoFH skierowani do Szpitala Uniwersyteckiego Pitié Salpêtrière, którzy otrzymali co najmniej jeden zabieg LDL-aferezy</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> niepełny profil lipidowy podczas obserwacji chorych z Włoch</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Włochy – stosujący Iomitapid: N=30 Francja – stosujący aferezę LDL: N=29</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Procentowa zmiana wartości stężenia LDL-C względem wartości wejściowych</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Zmiany stężenia cholesterolu, trójglicerydów, MACE</p>
D'Erasmus 2021b	<p>Wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie jednoramiennie – 24 ośrodki w 9 krajach</p> <p>Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji wynosiła 19 miesięcy (IQR 11; 41)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> chorzy z HoFH rozpoznany molekularnie lub klinicznie; wiek >18 r.ż.; leczenie LOM przez co najmniej 1 miesiąc;</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> LOM przepisany poza pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu; udział w badaniach klinicznych badających leki obniżające poziom lipidów (badane produkty lecznicze zdefiniowano jako jakiegokolwiek leki lub środki biologiczne, które nie otrzymały pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w kraju uczestnictwa, w momencie rejestracji do badania).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=75</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Procentowa zmiana wartości stężenia LDL-C względem wartości wejściowych</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Zmiany stężenia cholesterolu, trójglicerydów Bezpieczeństwo</p>
LOWER Underberg 2020	<p>Wieloośrodkowe obserwacyjne, prospektywne, otwarte badanie jednoramiennie, będące rejestrem chorych na HoFH</p> <p>Okres obserwacji: w badaniu przedstawiono dane dla 5 lat, tj. zbierane w okresie od 1 marca 2014 r. do 28 lutego 2019 r., w badaniu wskazano, że w Stanach Zjednoczonych włączeni chorzy będą obserwowane przez co najmniej 10 lat, a w Unii Europejskiej bezterminowo;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 r.ż.; potwierdzone rozpoznanie HoFH lub rozpoznanie zgodne z HoFH; stosowanie LOM poza badaniami klinicznymi; niestosowanie innych badanych leków w momencie włączenia do badania; rozpoczęcie stosowania LOM lub rozpoczęcie leczenia w czasie ostatnich 3 lat.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> nie rozpoczęcie leczenia LOM.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=187</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Procentowa zmiana wartości stężenia LDL-C względem wartości wejściowych</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Zmiany stężenia cholesterolu, trójglicerydów, lipoprotein Bezpieczeństwo</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 7.7 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.5 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym. Jakość badań jednoramiennych została sprawdzona za pomocą skali NICE, natomiast badania kohortowe według skali NOS (rozdz. 7.9 AKL wnioskodawcy). Włączone do AKL wnioskodawcy opracowania wtórne oceniono za pomocą AMSTAR II (7.6 AKL wnioskodawcy). Zastosowane metody oceny jakości badań są zgodne z polskimi wytycznymi HTA (wytycznymi AOTMiT). Podane poniżej oceny zostały zweryfikowane przez analityka Agencji.

Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2.

Tabela 13. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Domena	Publikacja			
	CADTH 2015a	Perry 2013	Wei 2022	Liu 2017
Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	NIE	NIE	NIE
Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK	NIE	NIE
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	Nie można odpowiedzieć	TAK	TAK
Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	TAK	TAK
Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	NIE	NIE	NIE
Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	NIE	TAK	TAK
Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	NIE	NIE	TAK	TAK
Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania
Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych?	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	NIE	NIE

(dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)				
NIE Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	NIE	NIE
Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	NIE	NIE
Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość

Ocena badań pierwotnych.

Tabela 14. Ocena jakości badań pierwotnych

	Cuchel 2013	D'Erasmus 2017	D'Erasmus 2021a	D'Erasmus 2021b	LOWER
Wynik	Skala NOS – wersja dla badań kohortowych: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***; Skala NICE: 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno)	Skala NICE: 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno)	Skala NOS – wersja dla badań kohortowych: Dobór próby: ***; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***	Skala NICE: 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno).	Skala NOS – wersja dla badań kohortowych: Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***; Skala NICE : 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno)

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa lomitapidu z obecną praktyką kliniczną przedstawiono porównanie wyników uzyskanych podczas terapii lomitapidem z wartościami wyjściowymi, które jednocześnie prezentują wartości poszczególnych parametrów ocenianych podczas stosowania terapii standardowej”;
- „dla części ciągłych punktów końcowych nie można określić, czy odnotowana zmiana względem wartości początkowych była znamienna statystycznie”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

nie odnaleziono

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „nie odnaleziono badań eksperymentalnych z grupą kontrolną”;

- „nie było możliwe obliczenie parametrów statystycznych, na podstawie których możliwe było wnioskowanie o istotności statystycznej odnotowanych różnic względem wartości początkowych, w analizie wykorzystano wyłącznie dane przedstawione w badaniu”;
- „w analizie jako potencjalny komparator uwzględniono rozuwastatynę i atorwastatynę, wykluczono natomiast symwastatynę ponieważ jej stosowanie w dawkach wyższych niż 40 mg jest przeciwwskazane w przypadku stosowania lomitapidu – w badaniu Cuchel 2013 część chorych stosowała symwastatynę, nie można jednak określić u jakiego odsetka dawka była wyższa niż 40 mg”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- pomimo rejestracji leku w 2013 roku nie odnaleziono żadnych badań porównujących stosowanie lomitapidu z leczeniem przyczynowym;
- badania charakteryzują się niską liczebnością badanych chorych – może to tłumaczyć rzadkość choroby (1:160 000-300 000 przypadków).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ocenę skuteczności lomitapidu względem standardowej terapii przeprowadzono na podstawie wyników badania jednoramiennego Cuchel 2013. Pierwsze 6 tygodni badania polegało na stabilizacji terapii stosowanej do redukcji stężeń lipidów. Następnie rozpoczynała się faza oceniająca efektywność kliniczną lomitapidu, w której rozpoczynano leczenie omawianą interwencją, zwiększając dawkowanie do uzyskania zadowalających wyników oraz zachowaniu bezpieczeństwa chorego. Po 26 tygodniach rozpoczęła się 52-tygodniowa faza oceniająca bezpieczeństwo stosowania lomitapidu w HoFH. Wszystkie wyniki przedstawione w tabelach poniżej dotyczą faz badania, w których pacjenci otrzymywali lomitapid.

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono porównanie wyników leczenia za pomocą lomitapidu z wartościami ocenianych parametrów uzyskanych w momencie wejścia do badania – oddające efektywność stosowania terapii standardowej. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące zmian stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, HDL-C oraz trójglicerydów. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych zostały przedstawione w rozdziale 3.9, 3.10 oraz 3.11 AKL wnioskodawcy. W AWA przedstawiono również wyniki długoterminowego leczenia lomitapidem (na podstawie publikacji Blom 2016, D’Erasmus 2017, D’Erasmus 2021a oraz D’Erasmus 2021b oraz Underberg 2020).

Zmiana stężenia cholesterolu LDL

W czasie 26 tygodni w populacji *intention to treat* stężenie cholesterolu zostało istotnie statystycznie zmniejszone po podaniu lomitapidu – z 8,7 mmol/l do 4,9 mmol/l (redukcja 40,1%).

Wynik uzyskany dla populacji chorych, która ukończyła badanie (23 pacjentów którzy otrzymywali lomitapid do 78. tygodnia badania) był o około 10 punktów procentowych lepszy (odnotowano 50% redukcję stężenia cholesterolu LDL). Wyniki w 56 oraz 78. tygodniu były niższe, raportując spadek względem wartości wejściowych o odpowiednio 44% oraz 38%. Wyniki również były istotnie statystycznie. W ramach abstraktu konferencyjnego Blom 2016 przedstawiono również wyniki z obserwacji po 126 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lomitapidem, redukcja LDL-C wyniosła 45,5% i również była istotna statystycznie. Wyniki dla populacji która ukończyła udział w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zmiana stężenia cholesterolu LDL [mmol/l] względem wartości początkowych w populacji ITT, i która ukończyła badanie [Cuchel 2013, Blom 2016].

Badanie	Czas obserwacji [tyg.]	Wartość początkowa [N=29]	Wartość po leczeniu LOM	Zmiana % względem wartości początkowej (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	Średnia (SD) [n]		
populacja ITT					
Cuchel 2013 (EMA 2013)	26 tyg.	8,7 (2,9)	4,9 (4,4) [29]	-40,1% (-51,9; -28,2)	p<0,001
populacja, która ukończyła badanie					

Cuchel 2013 (EMA 2013)	2	8,7 (2,9)	b/d [23]	-9,0	b/d
	6			-15,0	
	10			-26,6	
	14			-43,7	
	18			-55,4	
	22			-49,0	
Cuchel 2013 (Cuchel 2013)	26	08,7 (2,9)	4,3 (2,5) [23]	-50 (-62; -39)	p<0,0001
Cuchel 2013 (EMA 2013)	26	8,7 (2,9)	b/d [23]	-50,2	b/d
	36			-42,9	
	46			-40,8	
Cuchel 2013 (Cuchel 2013)	56	8,7 (2,9)	5,1 (3,2) [23]	-44 (-57; -31)	p<0,0001
	78		5,4 (3,4) [23]	-38 (-52; -24)	p=0,0001
Cuchel 2013 (Blom 2016)	126	8,9 (3,6)*	4,9 (3,1) [17]	-45,5 (-61,1; -29,4)	p<0,001

W ramach badania Cuchel 2013 przedstawiono również częstość wystąpienia obniżenia stężenia LDL-C u pacjentów którzy ukończyli badanie do 2,6 mmol/l oraz do 1,8 mmol/l, a także częstość wystąpienia redukcji stężenia LDL-C o więcej niż 25% i więcej niż 50%. Wyniki zostały przedstawione kumulatywnie i zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 16. Częstość występowania redukcji stężenia LDL-C w populacji, która ukończyła badanie.

Punkt końcowy	LOM	
	n (%)	N
Redukcja stężenia cholesterolu LDL o więcej niż 25%	19 (82,6)	23
Redukcja stężenia cholesterolu LDL o więcej niż 50%	12 (52,2)	23
Stężenie cholesterolu LDL poniżej 2,6 mmol/l	8* (34,8)	23
Stężenie cholesterolu LDL poniżej 1,8 mmol/l	1 (4,3)	23

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

W badaniu Cuchel 2013 wykazano również, że w 26 tygodniu od włączenia leczenia nie istnieją istotnie statystycznie różnice między grupami pacjentów, którzy ukończyli badanie, stosujących aferezę LDL, a nie stosujących.

Tabela 17. Długoterminowa ocena skuteczności stosowania lomitapidu w redukcji LDL-C [mg/dl]

Badanie	Czas obserwacji	Wartość początkowa	Wartość po leczeniu LOM	Zmiana % względem wartości początkowej (SD)	IS
		Średnia (SD) [N]	Średnia (SD) [n]		
Cuchel 2013 (Blom 2016)	78 tyg.	342,8 (125,9) [19]	161,2 (59,6) [19]	-49	p<0,001
	126 tyg.		188,8 (120,3) [17]	-45,5	
	174 tyg.		169,5 (80,1) [16]	-51,0	
	222 tyg.		128,9 (80,2) [15]	-58,5	
	246 tyg.		143,4 (83,2) [14]	-60,1	
	270 tyg.		82,8 (51,1) [9]	-74,0	

D'Erasmus 2017	średnia 32,3 mies. SD=29,7	426,0 (204,0) [15]	Średnia najniższych osiągniętych wyników w populacji: 81,9 (56,0) [15]	76,5 (16,7)	p<0,05
			Średnia z ostatnich wyników w obserwacji: 113,7 (86,8) [15]	68,2 (24,8)	
Badanie	Czas obserwacji	Mediana (IQR) [N]	Mediana (IQR) [n]	Zmiana % względem wartości początkowej, mediana (IQR)	IS
D'Erasmus 2021a	mediana 2,2 roku	272,5 (SD=108,8) [30]	114,0 (64,7; 202,95) [30]	-58,0	p<0,001
D'Erasmus 2021b	3 mies.	280,5 (191,8; 405,0) [75]	151,9 [61]	-40	b/d
	24 mies.		- [29]	-56 (1,3; 91,8)	
	5 lat		- [8]	-64,7 (52,2; 79,9)	
	9 lat		- [4]	-59,6 (10,2; 69,8)	
	mediana 19 mies.		121,6 [-]	-60	
	chorzy leczeni powyżej 24 miesiący lomitapidem – po 3. mies.	292,0 (186,5; 416,2) [35]	200,0 (107; 290,0) [35]	-	p<0,05
	chorzy leczeni powyżej 24 miesiący lomitapidem – po 24. mies.		94,7 (69; 152,5) [35]	-	
LOWER* (Underberg 2020)	6 mies.	b/d [59]	b/d [21]	-45,3 (SD=21,1)	b/d
	1 rok		b/d [33]	-24,3 (SD=36,6)	
	2 lata		b/d [28]	-39,2 (SD=44,5)	
	3 lata		b/d [22]	-46,8 (SD=28,6)	
	4 lata		b/d [9]	-29,2 (SD=30,1)	

*przedstawiono wyn ki wyłącznie dla populacji, która pozostała przy leczeniu lomitapidem

Długoterminowa obserwacja chorych na HoFH leczonych lomitapidem wykazała, że stosowanie interwencji wiąże się z redukcją stężenia LDL-C o 50-60% (w zależności od badania) względem wartości wyjściowych po 2 latach od rozpoczęcia leczenia, utrzymując wartości LDL-C zbliżone do górnej granicy normy (100 mg/dl). W obserwacyjnym badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej LOWER redukcja jest niższa niż w badaniach klinicznych. W publikacji Underberg 2020 nie zawarto informacji o uzyskaniu istotności statystycznej.

Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego

W populacji ITT wykazaną IS redukcję stężenia TC (cholesterolu całkowitego) o 36,4% po 26 tygodniach. W populacji, która ukończyła udział w badaniu redukcja wyniosła 46%, 39% i 35% odpowiednio w 26., 52., 78. tygodniu.

Tabela 18. Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego [mmol/l] względem wartości początkowych [Cuchel 2013, CADTH 2015a]

Badanie	Czas obserwacji [tyg.]	Wartość początkowa	Wartość po leczeniu LOM	Zmiana % względem wartości	IS
---------	---------------------------	-----------------------	----------------------------	-------------------------------	----

		Średnia (SD) [N]	Średnia (SD) [n]	początkowej (95% CI)	
populacja ITT					
Cuchel 2013 (EMA 2013)	26 tyg.	11,1 (3,5)	6,7 (3,0)	-36,4 (28,2)	p<0,001
populacja, która ukończyła badanie					
Cuchel 2013 (Cuchel 2013)	26	11,1 (3,5) [29]	6,1 (2,9) [23]	-46 (-56; -35)	p<0,0001
	56	11,1 (3,5) [29]	7,1 (3,7) [23]	-39 (-51; -27)	
	78	11,1 (3,5) [29]	7,3 (3,9) [23]	-35 (-48; -22)	
Cuchel 2013 (CADTH 2015a)	126	11,8 (3,9) [17]	6,5 (3,4) [17]	-43,2 (SD=25,4)	p<0,001

Wykazano również, że nie istnieją statystycznie istotne różnice w odniesieniu do redukcji stężenia cholesterolu całkowitego w podgrupach stosujących aferezę LDL oraz niestosujących.

Tabela 19. Długoterminowa ocena skuteczności stosowania lomitapidu w redukcji cholesterolu całkowitego [mg/dl]

Badanie	Czas obserwacji	Wartość początkowa	Wartość po leczeniu LOM	Zmiana % względem wartości początkowej (SD)	IS
		Średnia (SD) [N]	Średnia (SD) [n]		
Cuchel 2013 (Blom 2016)	78 tyg.	442,7 (149,3) [19]	226,8 (68,4) [19]	-44,9	p<0,001
	126 tyg.		252,9 (131,9) [17]	-43,2	
	174 tyg.		228,0 (87,5) [16]	-46,9	
	222 tyg.		198,8 (95,0) [15]	-51,0	
	246 tyg.		210,9 (98,8) [14]	-54,1	
	270 tyg.		143,0 (56,2) [9]	-65,2	
D'Erasmus 2017	średnia 32,3 mies. SD=29,7	492,7 (201,0) [15]	Średnia najniższych osiągniętych wyników w populacji: 132,0 (58,5) [15]	68,5 (16,9)	p<0,05
			Średnia z ostatnich wyników w obserwacji: 167,8 (92,0) [15]	61,3 (22,9)	
Badanie	Czas obserwacji	Mediana (IQR) [N]	Mediana (IQR) [n]	Zmiana % względem wartości początkowej, mediana (IQR)	IS
D'Erasmus 2021a	mediana 2,2 roku	357,6 (SD=136,5) [30]	169,0 (126,2; 276,7) [30]	-	p<0,001
D'Erasmus 2021b	chorzy leczeni powyżej 24 miesiący lomitapidem – 3. mies.	369,5 (262,6; 490,5) [35]	243,0 (158,0; 354,0) [35]	-35,1	p<0,05
	chorzy leczeni powyżej 24 miesiący lomitapidem – 24. mies.		152,5 (99;0; 209,2) [35]	-53,7	

LOWER (Underberg 2020)	6 mies.	b/d [59]	b/d [72]	-29,2 (SD=22,2)	b/d
	1 rok		b/d [91]	-30,2 (SD=27,8)	
	2 lata		b/d [79]	-27,4 (SD=31,5)	
	3 lata		b/d [59]	-30,4 (SD=25,0)	
	4 lata		b/d [23]	-26,4 (SD=26,8)	
	5 lat		b/d [8]	-21,3 (SD=31,7)	

Długoterminowa obserwacja chorych na HoFH, leczonych lomitapidem, wykazała że stosowanie interwencji wiąże się z redukcją stężenia cholesterolu całkowitego o 45-65% względem wartości wyjściowych po 2 latach od rozpoczęcia leczenia, utrzymując wartości cholesterolu całkowitego zbliżone do górnej granicy normy (200 mg/dl) lub niższe. W obserwacyjnym badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej LOWER redukcja jest niższa niż w badaniach klinicznych. W publikacji Underberg 2020 nie zawarto informacji o uzyskaniu istotności statystycznej.

Zmiana stężenia cholesterolu HDL

W populacji, która ukończyła badanie, w czasie 26 tygodni odnotowano IS redukcję stężenia cholesterolu HDL. Następnie do 78 tygodnia badania stężenie było zbliżone do wartości wyjściowych. Dane dla populacji chorych, która ukończyła 126-tygodniowy okres obserwacji wykazały natomiast znamiennej statystycznie różnicę względem wartości wyjściowych. W publikacjach z badania Cuchel 2013 nie zaprezentowano wyników dla populacji ITT.

Tabela 20. Zmiana stężenia cholesterolu HDL [mmol/l] względem wartości początkowych w populacji, która ukończyła badanie [Cuchel 2013, CADTH 2015a]

Badanie	Czas obserwacji [tyg.]	Wartość początkowa	Wartość po leczeniu LOM	Zmiana % względem wartości początkowej (95% CI)	IS
		Średnia (SD) [N]	Średnia (SD) [n]		
Cuchel 2013 (Cuchel 2013)	26	1,1 (0,3) [29]	1,0 (0,4) [23]	-12 (-20; -4)	p=0,0001
	56	1,1 (0,3) [29]	1,2 (0,4) [23]	1 (-13; 15)	NIE
	78	1,1 (0,3) [29]	1,1 (0,3) [23]	-5 (-13; 3)	NIE
Cuchel 2013 (CADTH 2015a)	126	1,2 (0,3) [17]	1,1 (0,3) [17]	-8,3 (SD=19,3)	p=0,10

Tabela 21 Długoterminowa ocena skuteczności stosowania lomitapidu w redukcji HDL-C [mg/dl]

Badanie	Czas obserwacji	Wartość początkowa	Wartość po leczeniu LOM	Zmiana % względem wartości początkowej (SD)	IS
		Średnia (SD) [N]	Średnia (SD) [n]		
Cuchel 2013 (Blom 2016)	78 tyg.	44,1 (10,7) [19]	41,8 (11,4) [19]	-4,7	NIE p=0,076
	126 tyg.		41,4 (13,3) [17]	-8,3	
	174 tyg.		46,4 (b/d) [16]	-	
	222 tyg.		43,7 (11,1) [15]	-2,7	
	246 tyg.		40,3 (12,8) [14]	-12,5	
	270 tyg.		36,7 (13,1) [9]	-10,3	

D'Erasmus 2017	średnia 32,3 mies. SD=29,7	45,0 (17,8) [15]	Średnia najniższych osiągniętych wyników w populacji: 40,7 (12,1) [15]	-18,3 (106,5)	NIE
			Średnia z ostatnich wyników w obserwacji: 44,0 (13,8) [15]	-26,5 (106,6)	
Badanie	Czas obserwacji	Mediana (IQR) [N]	Mediana (IQR) [n]	Zmiana % względem wartości początkowej, mediana (IQR)	IS
D'Erasmus 2021a	mediana 2,2 roku	44,7 (SD=12,9) [30]	47,5 (38,7; 60,8) [30]	b/d	b/d
D'Erasmus 2021b	3 mies.	37,5 (29,7; 47,7) [35]	40,0 (32,0; 44,0) [35]	b/d	NIE
	24 mies.		42,0 (32,0; 50,5) [35]	b/d	
LOWER (Underberg 2020)	6 mies.	b/d [59]	b/d [67]	-0,9 (SD=26,1)	b/d
	1 rok		b/d [84]	-0,1 (SD=23,3)	
	2 lata		b/d [73]	7,2 (SD=30,2)	
	3 lata		b/d [54]	-5,2 (SD=31,2)	
	4 lata		b/d [20]	-14,2 (SD=21,7)	
	5 lat		b/d [5]	-13,8 (SD=41,8)	

Długoterminowa obserwacja chorych na HoFH, leczonych lomitapidem, wykazała że stosowanie interwencji wiąże się w większości przypadków z utrzymaniem poziomu HDL-C na poziomie zbliżonym do wartości wejściowych, utrzymując wartości HDL-C zbliżone do górnej granicy normy (40-50 mg/dl) lub niższe. W obserwacyjnym badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej LOWER redukcja w późniejszych etapach badania jest zauważalna. W publikacji Underberg 2020 nie zawarto informacji o uzyskaniu istotności statystycznej.

Zmiana stężenia trójglicerydów

Zarówno w populacji ITT (obserwacja do 26. tygodnia badania), jak i w populacji, która ukończyła badanie stwierdzono istotną statystycznie redukcję stężenia trójglicerydów względem wartości wejściowych.

Tabela 22. Zmiana stężenia trójglicerydów [mmol/l] względem wartości wejściowych [Cuchel 2013, EMA 2013, CADTH 2015a]

Badanie	Czas obserwacji [tyg.]	Wartość początkowa	Wartość po leczeniu LOM	Zmiana % względem wartości początkowej (95% CI)	IS
		Mediana (zakres) [N]	Mediana (zakres) [n]		
populacja ITT					
Cuchel 2013 (EMA 2013)	26	1,2 (0,54) [29]	0,72 (0,5) [29]	-29,0 (55,72)	p=0,009
populacja, która ukończyła badanie					
Cuchel 2013 (Cuchel 2013)	26	1,0 (0,4; 2,9) [29]	0,5 (0,1; 1,7) [23]	-45 (-61; -29)	p<0,001
	56	1,0 (0,4; 2,9) [29]	0,7 (0,2; 2,9) [23]	29 (-47; -11)	p<0,0157
	78	1,0 (0,4; 2,9) [29]	0,07 (0,2; 4,1) [23]	-31 (-54; -8)	p=0,0368

Cuchel 2013 (CADTH 2015a)	126	1,2 (SD=0,6) [17]	0,7 (SD=0,6) [17]	-37,5 (SD=42,5)	p<0,001
------------------------------	-----	----------------------	----------------------	-----------------	---------

Tabela 23. Długoterminowa ocena skuteczności stosowania lomitapidu w redukcji trójglicerydów [mg/dl]

Badanie	Czas obserwacji	Wartość początkowa	Wartość po leczeniu LOM	Zmiana % względem wartości początkowej (SD)	IS
		Średnia (SD) [N]	Średnia (SD) [n]		
Cuchel 2013 (Blom 2016)	78 tyg.	105,5 (47,8) [19]	56,1 (41,6) [19]	-45,0	p=0,004
	126 tyg.		65,9 (55,2) [17]	-37,5	
	174 tyg.		68,9 (56,0) [16]	-31,7	
	222 tyg.		65,7 (56,2) [15]	-27,6	
	246 tyg.		57,6 (37,6) [14]	-41,9	
	270 tyg.		52,0 (45,2) [9]	-48,5	
D'Erasmus 2017	średnia 32,3 mies. SD=29,7	106,8 (36,0) [15]	Średnia najniższych osiągniętych wyników w populacji: 43,7 (24,3) [15]	54,8 (23,1)	p<0,05
			Średnia z ostatnich wyników w obserwacji: 50,0 (20,7) [15]	52,8 (20,5)	
Badanie	Czas obserwacji	Mediana (IQR) [N]	Mediana (IQR) [n]	Zmiana % względem wartości początkowej, mediana (IQR)	IS
D'Erasmus 2021a	mediana 2,2 roku	96,5 (66,8; 132,0) [30]	58,0 (35,0; 81,0) [30]	b/d	b/d
D'Erasmus 2021b	chorzy leczeni powyżej 24 miesięcy lomitapidem – po 3. mies.	101,6 (77,5; 128,5) [35]	85,5 (52,0; 121,0) [35]	-15,8	p<0,05
	chorzy leczeni powyżej 24 miesięcy lomitapidem – po 24. mies.		63,0 (38,5; 82,8) [35]	-38	
LOWER (Underberg 2020)	6 mies.	b/d [59]	b/d [69]	-24,0 (SD=39,87)	b/d
	1 rok		b/d [87]	-27,3 (SD=44,93)	
	2 lata		b/d [78]	-23,6 (SD=53,10)	
	3 lata		b/d [58]	-20,2 (SD=58,34)	
	4 lata		b/d [23]	-14,9 (SD=45,40)	
	5 lat		b/d [8]	20,7 (SD=59,08)	

Długoterminowa obserwacja chorych na HoFH, leczonych lomitapidem (D'Erasmus 2021b), wykazała że stosowanie interwencji wiąże się z istotną statystycznie redukcją stężenia trójglicerydów o około -38 mg/dl. W obserwacyjnym badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej LOWER redukcja jest zauważalna w każdym

obserwowanym punkcie czasowym. W publikacji Underberg 2020 nie zawarto informacji o uzyskaniu istotności statystycznej.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych, pochodzące z jednoramiennego badania Cuchel 2013 oraz badań długoterminowych. Istotnie statystycznie na korzyść ocenianej interwencji różnice, wykazano w: redukcji stężeń lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL), cholesterolu nie-HDL oraz apolipoproteiny B. W przypadku apolipoproteiny A-I oraz lipoproteiny (a) zmiany stężenia były istotne statystycznie po dłuższym okresie obserwacji.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W czasie badania Cuchel 2013 zarejestrowano 1 zgon wynikający z następstwa po zdarzeniu niepożądanym.

Tabela 24. Zarejestrowane zdarzenia niepożądane w badaniu Cuchel 2013

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń niepożądanych (%)
Cuchel 2013 N=29 Czas obserwacji 0-78 tyg.	
Zdarzenia niepożądane ogółem	27 (93,1)
Zakażenia i zarażenia ogółem	17 (58,6)
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	7 (24,1)
Zaburzenia serca ogółem	7 (24,1)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	7 (24,1)
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	27 (93,1)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	10 (34,5)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	12 (41,4)
Zaburzenia w wyn kach badań diagnostycznych ogółem	15 (51,7)
Cuchel 2013 (CADTH 2015a) N=19 Czas obserwacji 78-126 tyg.	
Zdarzenia niepożądane ogółem	14 (73,7)
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	12 (63,2)

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit. Wystąpiły one u 93,1% chorych. Następnie najczęściej stwierdzano Zakażenia i zarażenia (58,6%), zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (51,7%) i zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (41,4%). Szczegółowy opis zdarzeń niepożądanych wraz z częstością ich występowania opisano w rozdziale 3.12 AKL wnioskodawcy.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa stosowania lomitapidu u pacjentów ze stwierdzonym HoFH przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach o dłuższym okresie obserwacji.

Tabela 25. Zarejestrowane zdarzenia niepożądane w długookresowych obserwacjach leczenia lomitapidem w HoFH

Badanie	Czas obserwacji	Punkt końcowy	Liczba zdarzeń niepożądanych (%)
D'Erasmus 2017 [N=15]	32,3 mies. (SD=29,7)	Biegunka	8 (53,3)
		Nudności i wymioty	3 (20,0)
		Ból brzucha	2 (13,3)
D'Erasmus 2021a [N=30]	2,2 roku (IQR: 1,0; 3,7)	MACE 1	2 (6,7)
		MACE \geq 2	2 (6,7)
D'Erasmus 2021b	3 mies. [N=62]	Zaburzenia przewodu pokarmowego	25 (40,3)
		Wzrost stężenia transaminaz wątrobowych	8 (12,9)
	24 mies. [N=29]	Zaburzenia przewodu pokarmowego	2 (6,9)
		Wzrost stężenia transaminaz wątrobowych	3 (10,3)
LOWER [N=185]	5 lat	Zgony	8 (4,3)
		Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	101 (54,6)
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	41 (22,2)
		Zaburzenia serca	21 (11,4)
		Wszystkie zdarzenia niepożądane	140 (75,7)

	Zdarzenie w obrębie przewodu pokarmowego	86 (46,5)
	Biegunka	61 (33,0)
	Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych lub parametrów życiowych	60 (32,4)
	Zdarzenie sercowe	35 (18,9)
	Zdarzenie ogólne lub w miejscu podania	34 (18,4)
	Zdarzenie mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	30 (16,2)
	Zakażenia i zarażenia	27 (14,6)
	Zdarzenie w obrębie układu nerwowego	24 (13,0)
	Nudności	23 (12,4)
	Zdarzenie w obrębie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	22 (11,9)
	Wzrost stężenia aminotransferaz wątrobowych	28 (15,1)
	Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	25 (13,5)
	MACE	20 (10,8)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Agencja pismem OT.4231.35.2022.KP.3 z dnia 22 września 2022 r. w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wskazała 2 dodatkowe przeglądy systematyczne, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lomitapidu u pacjentów chorych na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną: Wei 2022 oraz Liu 2017. Opisy wszystkich włączonych do analizy wnioskodawcy przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 4.3 niniejszej AWA.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Dodatkowo przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa na podstawie ChPL Lojuxta, dokumentów EMA 2021, FDA 2013 oraz 2019 i z baz ADRReports i WHO UMC.

ChPL Lojuxta

Nieprawidłowe wartości oznaczeń enzymów wątrobowych i monitorowanie czynności wątroby

Lomitapid może powodować zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, aminotransferazy alaninowej [AIAT] i aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], oraz stłuszczenie wątroby. Nie stwierdzono równoczesnego ani późniejszego, istotnego klinicznie zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy krwi, wartości INR ani aktywności fosfatazy zasadowej. Brak jest danych na temat zależności pomiędzy stłuszczeniem wątroby związanym z leczeniem lomitapidem a zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Zmiany aktywności enzymów wątrobowych mogą występować w dowolnym momencie w okresie leczenia, ale najczęściej występują w okresie zwiększania dawki.

Chociaż nie ma doniesień o zaburzeniach czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny lub międzynarodowego współczynnika znormalizowanego [INR]) ani niewydolności wątroby, istnieją obawy, że lomitapid może powodować stłuszczeniowe zapalenie wątroby, które po kilku latach może doprowadzić do marskości. Badania kliniczne potwierdzające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lomitapidu u pacjentów z HoFH najpewniej nie wykazałyby tego działania niepożądanego, biorąc pod uwagę liczbę osób biorących udział w badaniach i okres ich trwania.

Badania monitorujące czynność wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia produktu Lojuxta należy oznaczyć aktywność AIAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej, stężenie bilirubiny całkowitej, aktywność transpeptydazy gamma-glutamylowej (GGTP) i stężenie albumin surowicy. Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego oraz u pacjentów z niewyjaśnionymi, utrzymującymi się nieprawidłowymi wynikami badania czynności wątroby. 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 częstsza z tych opcji. Po pierwszym roku należy wykonywać te badania przynajmniej co 3 miesiące i przed każdym zwiększeniem dawki. Jeśli aktywność aminotransferaz jest zwiększona, należy zmniejszyć dawkę produktu Lojuxta, a jeśli zwiększenie aktywności tych enzymów utrzymuje się lub jest klinicznie istotne, należy przerwać leczenie.

Modyfikowanie dawki w zależności od zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych

Tabela 26. Dostosowywanie dawki i kontrolowanie pacjentów, u których wystąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

AIAT lub AspAT	Zalecenia dotyczące leczenia i monitorowania
≥3x i <5x górna granica normy	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzić zwiększenie wartości, powtarzając badanie w ciągu tygodnia. Jeśli wynik zostanie potwierdzony, należy zmniejszyć dawkę i wykonać dodatkowe badania czynności wątroby (np. aktywność fosfatazy alkalicznej, stężenie bilirubiny całkowitej i INR), jeśli nie zostały dotychczas wykonane. Jeśli wystąpią objawy nieprawidłowej czynności wątroby (zwiększone stężenie bilirubiny lub INR), jeśli aktywność aminotransferaz przekroczy pięciokrotnie górną granicę normy lub nie zmniejszy się poniżej trzykrotności górnej granicy normy w ciągu około 4 tygodni, badania należy powtarzać co tydzień i przerwać leczenie. Jeśli aktywność aminotransferaz utrzymuje się powyżej trzykrotności górnej granicy normy, pacjenta należy skierować na dalsze badania do hepatologa. Jeśli wznowia się leczenie produktem Lojuxta po uzyskaniu aktywności aminotransferaz poniżej trzykrotności górnej granicy normy, należy rozważyć zmniejszenie dawki i częściej wykonywać badania czynności wątroby
≥5x górnej granicy normy	<ul style="list-style-type: none"> Należy odstawić leczenie i wykonać dodatkowe badania czynności wątroby (takie jak aktywność fosfatazy alkalicznej, stężenie bilirubiny całkowitej i INR), jeśli nie zostały dotychczas wykonane. Jeśli aktywność aminotransferaz nie zmniejszy się poniżej trzykrotności górnej granicy normy w ciągu około 4 tygodni, pacjenta należy skierować na dalsze badania do hepatologa. Jeśli wznowia się leczenie produktem Lojuxta po uzyskaniu aktywności aminotransferaz poniżej trzykrotności górnej granicy normy, należy zmniejszyć dawkę i częściej wykonywać badania czynności wątroby.

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

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

Stłuszczenie wątroby i ryzyko postępującej choroby wątroby

Zgodnie z mechanizmem działania lomitapidu u większości leczonych pacjentów zwiększyła się zawartość tłuszczu w wątrobie. W badaniu otwartym fazy 3 u 18 z 23 pacjentów z HoFH stwierdzono metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS) stłuszczenie wątroby (zawartość tłuszczu w wątrobie $> 5,56\%$) (patrz punkt 5.1). Mediana bezwzględnie zwiększenia zawartości tłuszczu w wątrobie wyniosła 6% zarówno po 26, jak i po 78 tygodniach leczenia w porównaniu z 1% w punkcie początkowym, co oznaczono metodą MRS. Stłuszczenie wątroby jest czynnikiem ryzyka postępującej choroby wątroby, takiej jak stłuszczeniowe zapalenie wątroby i marskość. Długotrwałe skutki stłuszczenia wątroby związanego ze stosowaniem lomitapidu nie są znane. Dane kliniczne wskazują, że gromadzenie tłuszczu w wątrobie przemija po odstawieniu produktu Lojuxta, lecz nie są znane następstwa histologiczne, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu

Badania umożliwiające wykrycie postępującej choroby wątroby

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

- Badanie obrazowe elastyczności tkanki, np. Fibroscan, badanie rozprzestrzeniania się impulsu akustycznego (ARFI) lub elastografia rezonansu magnetycznego (MR)
- Badanie aktywności GGTP i stężenia albumin w surowicy, pozwalające wykryć możliwe uszkodzenie wątroby
- Przynajmniej jeden marker z każdej z poniższych kategorii:

- Białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokoczułą (hs-CRP), wskaźnik opadania erytrocytów (OB), fragment CK-18, badanie NashTest (zapalenie wątroby)
- Panel badań stopnia zwłóknienia wątroby (ELF), Fibrometer, stosunek AspAT/AIAT, indeks Fib-4, Fibrotest (zwłóknienie wątroby)

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

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

Odwodnienie

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki odwodnienia i hospitalizacji u pacjentów leczonych lomitapidem. Pacjentów 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.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4

Lomitapid wydaje się być czułym substratem CYP3A4. Inhibitory CYP3A4 zwiększają narażenie na lomitapid, przy czym silne inhibitory zwiększają narażenie około 27 razy. Jednoczesne stosowanie produktu Lojuxta i umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W badaniach klinicznych dotyczących lomitapidu u jednego pacjenta z HoFH stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz (24-krotne przekroczenie górnej granicy normy AIAT, 13-krotne przekroczenie górnej granicy normy AspAT) w ciągu kilku dni po rozpoczęciu stosowania klarytromycyny — silnego inhibitora CYP3A4. Jeśli leczenie umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4 jest konieczne, produkt Lojuxta należy na ten czas odstawić.

Oczekuje się, że słabe inhibitory CYP3A4 zwiększą ekspozycję na lomitapid w razie jednoczesnego podawania. W razie stosowania z atorwastatyną, dawkę produktu Lojuxta należy przyjmować 8 w odstępie 12 godzin od dawki atorwastatyny lub zmniejszyć ją o połowę. Dawkę produktu Lojuxta należy podawać w odstępie 12 godzin od jakiegokolwiek innego słabego inhibitora CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4

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

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

Zaleca się częstsze badanie stężenia LDL-C podczas jednoczesnego stosowaniu tych leków. Należy też rozważyć zwiększenie dawki produktu Lojuxta, aby zapewnić utrzymanieżądanego poziomu skuteczności, jeśli induktor CYP3A4 ma być stosowany długotrwale. Po odstawianiu induktora CYP3A4 należy uwzględnić zwiększone narażenie na produkt Lojuxta. Może być konieczne zmniejszenie dawki.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA („statyn”)

Lomitapid zwiększa stężenie statyn w osoczu. Pacjentów przyjmujących produkt 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 rhabdomyolizy, której może towarzyszyć ostra niewydolność nerek spowodowana mioglobinurią i mogąca prowadzić do zgonu pacjenta. Wszystkich pacjentów 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.

Sok grejpfrutowy

Podczas stosowania produktu Lojuxta należy wykluczyć z diety sok grejpfrutowy.

Ryzyko supra- lub subterapeutycznego działania przeciwkrzepliwego leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny

Lomitapid zwiększa stężenie warfaryny w osoczu. Zwiększenie dawki produktu Lojuxta może prowadzić do supraterapeutycznego działania przeciwkrzepliwego, a zmniejszenie dawki — do subterapeutycznego działania

przeciwwkrzepliwego. Trudności w regulowaniu wartości INR były powodem przedwczesnego przerwania badania fazy 3 u jednego z pięciu pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę. U pacjentów przyjmujących warfarynę należy regularnie badać wartość INR, zwłaszcza po zmianie dawki produktu Lojuxta. Dawkę warfaryny należy dostosowywać zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Spożywanie alkoholu

Alkohol może zwiększać zawartość tłuszczu w wątrobie i spowodować lub nasilić uszkodzenie wątroby. Trzech z 4 pacjentów uczestniczących w badaniu fazy 3 ze zwiększoną aktywnością AIAT, przekraczającą pięciokrotnie górną granicę normy przyznało się do spożycia alkoholu w ilości 9 większej niż zalecana w protokole badania. Nie zaleca się spożywania alkoholu podczas leczenia lomitapidem.

Leki hepatotoksyczne

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

Zmniejszenie wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i stężenia kwasów tłuszczowych w surowicy
Biorąc pod uwagę działanie lomitapidu w jelicie cienkim, może on zmniejszać wchłanianie rozpuszczalnych w tłuszczach składników odżywczych. W badaniu fazy 3 pacjenci przyjmowali codziennie suplementy diety dostarczające witaminę E, kwas linolowy, ALA, EPA i DHA. W tym badaniu mediana stężenia witaminy E, ALA, kwasu linolowego, EPA, DHA i kwasu arachidonowego w surowicy zmniejszyła się pomiędzy punktem początkowym a 26 tygodniem badania, lecz pozostawała powyżej dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych. Nie zaobserwowano niepożądanych skutków klinicznych zmniejszenia stężeń tych składników podczas leczenia lomitapidem trwającego do 78 tygodni. Pacjenci leczeni produktem Lojuxta powinni codziennie przyjmować suplementy diety dostarczające 400 jednostek międzynarodowych witaminy E i około 200 mg kwasu linolowego, 210 mg ALA, 110 mg EPA oraz 80 mg DHA.

Środki antykoncepcyjne u kobiet w wieku rozrodczym

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

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

Laktoza

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

Charakter zdarzeń niepożądanych i ich częstość podana w ChPL Lojuxta jest zbieżna z przedstawionymi dla badania Cuchel 2013.

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

Lomitapid może powodować zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, aminotransferazy alaninowej (AIAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz stłuszczenie wątroby. Zmiany aktywności enzymów wątrobowych mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, ale najczęściej występują podczas zwiększania dawki, dlatego należy wykonywać badania czynnościowe wątroby.

Ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności przedstawione w dokumencie FDA 2019 są zgodne z tymi, szczegółowo opisanymi w ChPL Lojuxta.

WHO UMC

Zgodnie z bazą VigiAccess dla substancji czynnej lomitapid otrzymano 3 397 zgłoszeń działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszane zdarzenia dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych – 1 823 (21% wszystkich zdarzeń), następnie nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych lub parametrów życiowych – 1 497 (17%), zabiegi chirurgiczne i medyczne – 967 (11%) i zaburzenia ogólne lub w miejscu podania – 882 (10%).

Źródło: VigiAccess.org (data dostępu 25.10.2022 r.)

ADRReports

Zgodnie z ADRReports działania niepożądane stwierdzono u 57 pacjentów. Najczęściej raportowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (28 zdarzeń), następnie nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych lub parametrów życiowych (22), zaburzenia ogólne lub w miejscu podania (18) i (%), zabiegi chirurgiczne i medyczne (13).

Źródło: <https://www.adrreports.eu/> (data dostępu: 25.10.2022 r)

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na jednoramiennym badaniu klinicznym Cuchel 2013 oceniającym skuteczność stosowania lomitapidu u chorych z HoFH. Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa opierało się na wartościach wejściowych pacjentów, na początku badania.

W czasie 26 tygodni w populacji *intention to treat* stężenie cholesterolu zostało istotnie statystycznie zmniejszone po podaniu lomitapidu – z 8,7 mmol/l do 4,9 mmol/l (redukcja 40,1%). Wynik uzyskany dla populacji chorych, która ukończyła badanie był o około 10 punktów procentowych lepszy (odnotowano 50% redukcję stężenia cholesterolu LDL). Wyniki w 52. oraz 78. tygodniu były niższe, również istotnie statystycznie. W ramach abstraktu konferencyjnego Blom 2016, opisującego dłuższy okres obserwacji, przedstawiono również wyniki z obserwacji po 126 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lomitapidem, redukcja LDL-C wyniosła 45,5% i również była istotna statystycznie.

Długoterminowa obserwacja opisana w publikacjach D'Erasmus 2017, D'Erasmus 2021a, D'Erasmus 2021b oraz Underberg 2020 wykazała istotne statystycznie obniżenie stężeń LDL-C, cholesterolu całkowitego oraz trójglicerydów. Stwierdzono również poważne i często raportowane zdarzenia niepożądane związane z wątrobą, w tym zatłuszczenie wątroby i podwyższone stężenie AIAT.

Do głównych ograniczeń analizy należy brak badań eksperymentalnych z porównawczą grupą kontrolną, w tym badań RCT. Z niepewnością wyniku analizy wiąże się również porównanie efektów leczenia do wartości wejściowych do badania. Efekty zdrowotne mogą być odmienne od przedstawionych, po uwzględnieniu upływu czasu w chorobie pacjentów.

Poniżej przedstawiono opis i wnioski z uwzględnionych w AKL wnioskodawcy przeglądach systematycznych.

Wei 2022

Przeгляд systematyczny, do którego włączono 18 badań dotyczących stosowania terapii lomitapidem u 120 pacjentów chorych na HoFH, w tym 106 dorosłych. W niniejszym przeglądzie wykazano, iż lomitapid istotnie obniża stężenie LDL-C, częstość stosowania LDL-aferezy oraz obniża ryzyko ASCVD. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, podwyższone stężenie AIAT i gromadzący się tłuszcz w wątrobie. Modelowanie u dorosłych pacjentów wykazało, że wcześniejsze rozpoczęcie terapii lomitapidem może potencjalnie wydłużyć oczekiwaną długość życia i opóźnić wystąpienie pierwszych poważnych ASCVD. Na podstawie włączonych do przeglądu badań autorzy sugerują, że przy równoczesnym przestrzeganiu diety i monitorowania bezpieczeństwa chorych jest możliwe długotrwałe leczenie pacjentów lomitapidem (badanie D'Erasmus powyżej dwóch lat, badanie Raper - powyżej 5 lat).

Liu 2017

Przeгляд systematyczny do którego włączono 9 badań, w tym 7 oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lomitapidu u chorych z HoFH. Wykazano, że lomitapid obniżył poziom LDL-C, cholesterolu całkowitego, ApoB i trójglicerydów. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, podwyższone stężenie AIAT i gromadzenie się tłuszczu w wątrobie. Autorzy przeglądu wskazują, iż negatywne skutki występujących działań niepożądanych można kontrolować za pomocą diety niskotłuszczowej lub dostosowania dawki leczenia.

CADTH 2015a

Celem przeglądu CADTH 2015a była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa lomitapidu jako terapii dodanej do leków obniżających stężenie lipidów u chorych z HoFH. Autorzy przeglądu odnosili się do wyników badania pierwotnego Cuchel 2013 (opisanego w rozdziale 4.2) i wskazali, że stosowanie lomitapidu wiązało się z istotną statystycznie redukcją stężenia LDL-C oraz cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (nie-HDL-C) po 26 tygodniach terapii. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były biegunka, nudności i wymioty.

Perry 2013

Celem przeglądu Perry 2013 była ocena lomitapidu w obniżaniu poziomu lipidów u osób dorosłych z HoFH oraz podsumowanie danych dotyczących jego profilu farmakologicznego. Autorzy przeglądu również odnosili się do wyników badania pierwotnego Cuchel 2013 i podkreśli, że lomitapid stosowany jako terapia dodana do diety i innych terapii obniżających stężenie lipidów jest skuteczny, a jego profil bezpieczeństwa wydaje się być akceptowalny, przy czym należy mieć na uwadze ryzyko hepatotoksyczności.

Wnioski z powyższych przeglądów systematycznych są zgodne z wynikami AKL wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było „określenie opłacalności stosowania w Polsce lomitapidu (Lojuxta) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.”

Technika analityczna

W analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności (ang. Cost-utility analysis, CUA) oraz analizę kosztów konsekwencji (CC) W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Porównane interwencje

W ramach analizy przeprowadzono porównanie lomitapidu (LOM) z komparatorem którym było standardowe leczenie (ang. Standard of Care, Soc), w skład którego wchodziły: statyny, ezetymib, preparaty złożone stosowane z lub bez aferezy LDL (patrz rozdz. 3.6 AWA).

Perspektywa :

Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ);
- wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Horyzont czasowy

W AE wnioskodawcy uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (100 lat).

Techniczna długość horyzontu czasowego analizy wynosi 69 lat. Została ona określona na podstawie średniej wieku pacjentów włączanych do badania klinicznego *Cuchel 2013* Wiek kohorty w momencie rozpoczęcia leczenia wyniósł 31 lat

W analizie wrażliwości testowano wiek początkowy równy 38 lat (na podstawie badania D'Erasmus 2017) oraz wiek początkowy równy 18 lat.

Model analizy

W AE wnioskodawcy wykorzystano dostosowany do warunków polskich, model analizy kosztów efektywności w oparciu o model symulacyjny opisany w publikacji Leipold 2017. Na podstawie zmiany parametru- poziomu cholesterolu LDL „Leipold i współautorzy stworzyli model prognozujący czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo – naczyniowego (MACE, ang. major adverse cardiovascular event) oraz czas do zgonu u pacjentów z HoFH otrzymujących SoC i lomitapid. (...) Krzywe uzyskane w modelu opisanym w publikacji Leipold 2017 oraz metodyka ich dostosowania posłużyły jako podstawa do budowy modelu ekonomicznego.” Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane uwzględnione w analizie zaprezentowane w badaniu klinicznym *Cuchel 2013* to biegunka i wymioty.

Zastosowanie terapii lomitapidem spowodowało zmianę parametru poziomu LDL-C , zmniejszył się on względem wartości wyjściowej w oparciu o wyniki badania *Cuchel 2013* co zmniejsza ryzyko zgonu w związku z wystąpieniem ASCVD. W ramieniu SoC u pacjentów poziom LDL-C pozostał stabilny, został obniżony o 26% względem wartości wyjściowej w całym horyzoncie w oparciu o badanie *Thompson 2015*.

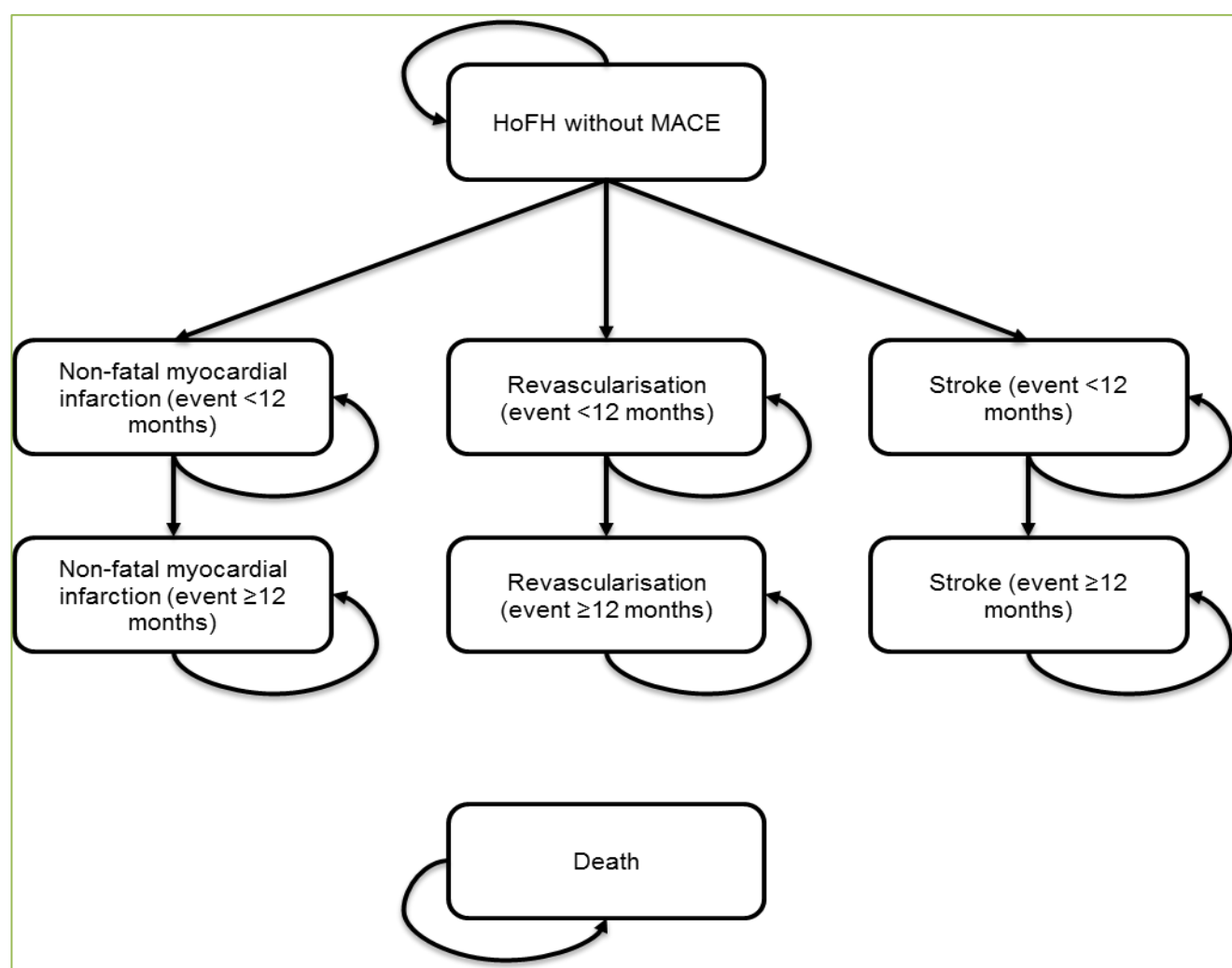
W modelu AE wnioskodawcy wyodrębniono 3 główne stany zdrowia, dla których przeprowadzono dalsze symulacje:

1. przeżycie wolne od MACE;
2. przeżycie po wystąpieniu MACE, podzielone na:
 - stan po zdarzeniu (tylko dla celów kalkulacji kosztów);
 - stan od zdarzenia do 12 miesięcy po zdarzeniu;
 - stan co najmniej 12 miesięcy po wystąpieniu zdarzenia;
3. zgony w podziale na związane i niezwiązane z wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego (współczynnik zgonów został zaadaptowany z modelu Leipolda przy użyciu polskich tablic oczekiwanej długości życia).

Zdarzenia MACE doświadczane przez pacjentów podzielono na: udar mózgu, zawał serca i rewaskularyzację.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 rok, dlatego też uwzględniono korektę połowy cyklu.

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.



„Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan „HoFH bez MACE” (ang. *homozygous familial hypercholesterolaemia* - homozygotyczna hypercholesterolemia rodzinna bez ang. *major adverse cardiovascular event* - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe.) W stanie tym chory może pozostać do momentu wystąpienia MACE (wówczas przechodzi do stanu „po wystąpieniu MACE”) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).”

„Stan „po wystąpieniu MACE” jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory może trafić do stanu „po wystąpieniu MACE” ze stanu „HoFH bez MACE”. ”

„Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy dane kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji pochodziły z danych zamieszczonych w badaniach D'Erasmus 2017, Cuchel 2013, Raal 2011.

„W Ara 2010 wykorzystano dane z badania przeprowadzonego w latach 2003–2006 w Wielkiej Brytanii. Wartości jakości życia określono na podstawie kwestionariusza EQ-5D. Na tej podstawie, metodą TTO (time trade-off) wyznaczono wartości użyteczności stanów zdrowia.”

W modelu uwzględnione parametry kliniczne to

- wyjściowy poziom LDL-C który został użyty w analizie podstawowej -8,70 mmol/l w badaniu *Cuchel 2013* i analizie wrażliwości-11,02 mmol/l w badaniu *D'Erasmus 2017*;
- różnica poziomu LDL-C- 4, 20(mmol/l) -zmniejszenie ryzyka MACE pod wpływem zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l, pacjenci leczeni w porównaniu z pacjentami nieleczonymi;
- różnica poziomu LDL-C (mmol/l)-1,00 mmol/l- wartość dla zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l;
- ryzyko wystąpienia MACE niezakończone zgonem HR=0,49 dla pacjentów leczonych w porównaniu z pacjentami nieleczonymi i dla wartości dla zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l HR=0,84;
- HR zgonu=0,34 dla pacjentów leczonych w porównaniu z pacjentami nieleczonymi;
- HR zgonu =0,77 dla wartości zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l (*badanie Raal 2011*);
- HR zgonu dla zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l wynoszący 0,77;
- HR zgonu z powodu zdarzenia CV dla zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l;
- odsetek pacjentów nieleczonych, u których zgon nastąpił z powodu zdarzenia CV wynoszący-81,48%.
- odsetek pacjentów leczonych, u których zgon nastąpił z powodu zdarzenia CV wynoszący 73,68%(*Leipold 2017*);
- czas do zdarzenia sercowo-naczyniowego, pozwala na uwzględnienie czasu do zdarzenia sercowo-naczyniowego (zakończonego lub niezakończonego zgonem) pod wpływem zmiany poziomu LDL-C (*Leipold 2017*);
- śmiertelność z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego; Aby oszacować śmiertelności z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych wykorzystano krzywą Kaplana-Meiera otrzymaną w badaniu Raal 2011 dla pacjentów leczonych statynami, (*Leipold 2017*);
- czas do pierwszego MACE- przeprowadzono linearyzację krzywej Kaplana-Meiera czasu do MACE i wygładzono ją poprzez linearyzację w odstępach w badaniu (*Raal 2011*);
- rozkład zdarzeń MACE-liczba hospitalizacji przedstawiono wartości na podstawie liczby hospitalizacji pacjentów leczonych statynami w badaniu (*Raal 2011*);
- śmiertelność niezwiązana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi -Polskie dane uzyskano ze strony GUS;
- dawkowanie lomitapidu (odsetek pacjentów przyjmujących lomitapid zgodnie z zaleceniami określono na podstawie danych opublikowanych w *Cuchel 2013*);
- częstość LDL-aferezy- w ramieniu LOM *Cuchel 2013*, w ramieniu SoC – stanowisko eksperta klinicznego;
- zmniejszenie poziomu LDL-C-lomitapid- badanie *Cuchel 2013*;

- zmniejszenie poziomu LDL-C-SoC- badanie *Cuchel 2013, Thompson 2015*;
- odsetek chorych przerywających leczenie LOM- badanie *Cuchel 2013*;
- występowanie działań niepożądanych : biegunka (4 pacjentów, 14%), wymioty (3 pacjentów, 10%), ból brzucha, wzdęcia i (lub) dyskomfort w obrębie jamy brzusznej (2 pacjentów, 7%) spośród 29 pacjentów w badaniu klinicznym 3 fazy- ChPL;

Na podstawie danych z badania *Cuchel 2013* rozkład częstości stosowania LDL-aferezy wśród pacjentów odnotowano zmianę częstości stosowania u 6 pacjentów. Trzech pacjentów przestało stosować LDL-aferezę, a trzech pacjentów zmniejszyło jej częstość (dwóch pacjentów raz na 3 tygodnie zamiast raz na 2 tygodnie i jeden pacjent raz na 2 tygodnie zamiast raz na tydzień).

W ramieniu LOM przyjęto, że częstość stosowania LDL-aferezy maleje w czasie. Założenie to przyjęto bazując na wynikach Analizy klinicznej zgodnie z którą nie ma różnic w skuteczności pomiędzy podgrupą chorych, która łącznie z lomitapidem i standardową farmakoterapią która stosowała aferezę LDL i jej nie stosowała. Może to wskazywać, że stosowanie lomitapidu może ograniczyć stosowanie aferezy LDL, ponieważ rezultaty uzyskiwane, gdy nie jest ona stosowana są zbliżone do tych uzyskiwanych podczas jej stosowania. Na podstawie tego badania wśród pacjentów po rozpoczęciu terapii lomitapidem stężenie poziomu LDL-C od początku terapii tym lekiem uległo zmniejszeniu.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów: ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty LDL-aferezy;
- koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszt hospitalizacji zakończonej zgonem spowodowanym zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: projektu Programu lekowego, charakterystyk produktów leczniczych, Zarządzenia leczenie szpitalne, Zarządzenia rehabilitacja lecznicza, Statystyk NFZ, analizy ekonomicznej Alirokumab (Praluent) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej, raportów: Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego i Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce, Wytycznych ESC/EAS dotyczących postępowania w dyslipidemiach, Wytycznych klinicznych [CG71] NICE, publikacji: Skibicka 2010, Opara 2012, Gierlotka 2018 i Ługowska 2012. Użyteczności stanów zdrowia Wykorzystano dane z badań *Ara 2010, Seidl 2016, Munyombwe 2020, Safley 2007, Devine 2016, Lenzen 2006, Davalos 2017, Waehler 2021, Wyld 2012* dla poszczególnych stanów i podstanów uwzględniono identyczne wartości użyteczności. Użyteczność związana z jakością życia, mierzona za pomocą kwestionariuszy EQ5D, była rejestrowana na początku badania, po 12 miesiącach, 24 miesiącach i po zakończeniu badania; oraz podczas wizyt półrocznych wśród pacjentów, u których od poprzedniej wizyty wystąpił CVD (zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienno mózgu).

Użyteczności stanów zdrowia

W związku z liczną ilością publikacji włączonych w przeglądzie systematycznych odnoszącym się do jakości życia, w analizie podstawowej uwzględniono jedynie publikację *Safley 2007* oraz *Ara 2010*. Z uwagi na dostępność parametrów które pozwoliły określić wartość QoL dla prawie wszystkich stanów zdrowia (z wyjątkiem rewaskularyzacji), a badanie *Safley 2007* dodatkowo miało najliczniejszą kohortę pacjentów.

W wariacie podstawowym analizy wartość użyteczności w zakresie zdarzeń sercowo naczyniowych oparto na danych z badania *Ara 2010*, z wyjątkiem użyteczności przypisanej dla rewaskularyzacji, dla której użyteczność określono na podstawie badania *Safley 2007* (badania odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badań do jakości życia).

Redukcję użyteczności stanu zdrowia związanego z wykonywaniem zabiegów aferezy zaczerpnięto z publikacji *Wyld 2012* dotyczącej dializ, a także dane dotyczące wartości jakości życia. W analizie wrażliwości testowano

alternatywne wartości uwzględnionych parametrów na podstawie badania D'Erasmus 2017 oraz przedstawiono scenariusze z wykorzystaniem danych z badań D'Erasmus 2021a oraz D'Erasmus 2021b.

Dyskontowanie

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

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

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

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

Nazwa leku	Kod ATC	Kod NCB	Nazwa producenta	Nazwa handlowa
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

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

Tabela 28. Koszty leków uwzględnione w AE wnioskodawcy

Koszty statyn w ramach SoC (PLN)			
Substancja	Koszt w perspektywie płatnika publicznego na dobę- Obwieszczenie MZ	Koszt w perspektywie wspólnej na dobę - Obwieszczenie MZ	Koszt w perspektywie płatnika publicznego na dobę - Dane DGL
Atorwastatyna	0,77	1,72	1,13
Rozuwastatyna	0,76	1,15	0,86
Symwastatyna	0,51	1,64	1,08
Lowastatyna	0,34	2,06	1,42
Koszt ważony - Statyny	0,74	1,41	0,98
Koszty leków w ramach SoC (PLN)			
Statyny	0,74	1,41	0,98
Ezetymib	0,32	0,65	0,39
Rozuwastatyna+Ezetymib/ Ezetimib + Atorvastatyna	0,32	0,83	0,39

Tabela 29. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Tabela 30. Świadczenia związane z SoC zabieg LDL-aferezy

Nazwa produktu rozliczeniowego Kod produktu Wartość punktowa Koszt NFZ (PLN)	Kod produktu	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)
LDL-afereza	5.53.01.0001466	5 624,00	5 624,00
Hospitalizacja związana z LDL-aferezą	5.52.01.0001466	5 841,00	5 841,00

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Lomitapidu w miejsce SoC (standard leczenia)

Wnioskodawca zdecydował się przedstawić podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych w związku ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Tabela 15 Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem

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

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość maksymalna ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Mając na uwadze wspomniany brak RCT w analizie wnioskodawcy obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej

¹ 175 926 PLN

technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Oszacowana w ten sposób cena maksymalna wynosi [REDACTED].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy). Parametry z uwzględnieniem, zakresu zmienności, źródła danych oraz uzasadnieniem tych zakresów w analizie wrażliwości wskazano w rozdziale 8.

Największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej mają zmiany następujących parametrów:

- stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych; ([REDACTED])
- wiek początkowy- [REDACTED] wartość z [REDACTED]
- bazowy poziom LDL-C- [REDACTED] na [REDACTED]
- zmniejszenie poziomu LDL-C w stosunku do poziomu bazowego wartość parametru z analizy [REDACTED]
- częstość aferezy i odsetek chorych stosujących aferezę; parametr w ramieniu LOM i SoC na podstawie wartość z [REDACTED];
- użyteczności uwzględnione w modelu: wartość parametru z [REDACTED]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%.

Tabela 32. Parametry powodujące zmianę wniosku w zakresie opłacalności w perspektywie płatnika publicznego

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

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził wielokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględniono parametry mające największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w rozdziale 11. AE wnioskodawcy.

Na poniższych wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.



Wykres 1. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości (PSA), w perspektywie płatnika publicznego



Wykres 2. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości (PSA), w perspektywie wspólnej

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Ocenę wnioskowanej terapii przeprowadzono w odniesieniu do komparatora zbiorczego definiowanego jako standardowa terapia z lub bez aferezy LDL. Zbiorczy komparator analizy klinicznej obejmował: <ul style="list-style-type: none"> • statyny (atorwastatyna, rozuwastatyna, simwastatyna, lowastatyna); • fibraty (np. ciprofibrat, fenofibrat); • ezetymib; • preparaty złożone (rozuwastatyna + ezetymib); • LDL-afereza (w ramach w ramach leczenia szpitalnego).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy: <ul style="list-style-type: none"> • podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ); • wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, do osiągnięcia przez kohortę wieku 100 lat
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	Przeprowadzono analizę wrażliwości probabilistyczną. Analiza wrażliwości przeprowadzona w ramach AE wnioskodawcy nie zawiera oszacowania uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. W szczególności w dokumencie AE wnioskodawcy wskazano inną wartość niż w modelu AE wnioskodawcy dla analizy kosztów i konsekwencji „SoC – wynik min”: model AE – 16,18 lata; dokument AE – 16,31 lata.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotnie statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE jako komparator dla terapii lomitapidem uznano standardową terapię z lub bez aferezy LDL (SoC). W obecnej sytuacji refundacyjnej nie istnieje żadne leczenie przyczynowe, które mogło by zostać zastosowane zamiast SoC. Wnioskowana technologia lekowa nie jest opłacalna kosztowo.

Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy. Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń. Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

W podstawowej AE wykorzystane w modelu dane kliniczne z badania Cuchel 2013 wśród pacjentów z HoFH.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ oraz Zarządzeń DGL Prezesa NFZ, aktualnych na dzień złożenia wniosku. Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Dane te zgodne są z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku (Obwieszczenie z dnia 22 sierpnia 2022r.). Testowano wszystkie niepewne parametry modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie. W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Koszty podania leków oraz koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w ramach programu lekowego oszacowano zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Wnioskodawca nie zobowiązał się do instrumentu podziału ryzyka. Uwzględniono natomiast finansowanie w ramach oddzielnej grupy limitowej.

W związku z istotną różnicą dotyczącą częstości występowania zdarzeń niepożądanych która była stosunkowo wysoka, jednak ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły jedynie u 10% chorych, wnioskodawca uwzględnił koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (biegunka, wymioty).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen, testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wyjściowych. Walidację wewnętrzną opierano również na analizie wrażliwości, poprzez zmiany wartości parametrów uzyskiwano wyniki zgodne z przewidywanym kierunkiem zmian tych wartości parametrów. Wnioskodawca wskazał, że przeprowadzona walidacja potwierdziła poprawność modelu. Opisana walidacji została zweryfikowana a jej wyniki potwierdzone przez analityków Agencji.

W ramach analizy konwergencji w AE wnioskodawcy wskazano iż: „Ze względu na brak analiz ekonomicznych, które pozwoliłyby na porównanie wyników tej analizy, nie przeprowadzono walidacji konwergencji. W wyniku przeglądu systematycznego (rozdział 16.3. AE wnioskodawcy) wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej.”

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Mając na uwadze powyższe analitycy Agencji ograniczyli przeprowadzanie obliczeń własnych do aktualizacji obliczeń cen progowych w związku z ogłoszeniem nowego progu opłacalności.

Porównanie zmiany w wysokości cen progowych po zmianie progu opłacalności została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki oszacowań ceny progowej dla porównania LOM vs. SoC w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej

	LOM vs. SoC	
	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna
Próg opłacalności = 166 758 PLN		
Lojuxta, 5 mg, 28, kaps		
Lojuxta, 10 mg, 28, kaps		
Lojuxta, 20 mg, 28, kaps		
Próg opłacalności = 175 926 PLN		
Lojuxta, 5 mg, 28, kaps		
Lojuxta, 10 mg, 28, kaps		
Lojuxta, 20 mg, 28, kaps		

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku lomitapid (Lojuxta) w leczeniu chorych w wieku od 18 roku życia z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną u których leczenie standardową terapią jest nieskuteczne lub wiąże się z ograniczeniami. W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA).

Wyniki CUA wykazały, że z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej stosowanie LOM w miejsce terapii standardowej (SoC) jest droższe i skuteczniejsze. Jako komparatory dla rozważanej interwencji -SoC - standardowa terapia obejmująca (statyny, ezetymib, preparaty złożone) stosowana z lub bez aferezy LDL. Oszacowany ICUR w perspektywie płatnika publicznego wynosi [redacted]. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (175 926 PLN).

Wykonana analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej (prowadzącej do zmiany wnioskowania) mają alternatywne założenia dotyczące: stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, wiek początkowy pacjentów rozpoczynających terapię, bazowy poziom LDL-C, koszt aferezy, zmniejszenie poziomu LDL-C w stosunku do poziomu bazowego, częstość aferezy i odsetek chorych stosujących aferezę oraz źródeł założeń parametrów klinicznych do modelu.

Finansowanie lomitapidu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Z uwagi na fakt, że 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 (średnio raz na 2 tygodnie) oraz konieczność utrzymania dostępu naczyniowego.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (ang. *budget impact analysis*, BIA) wnioskodawcy było „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lojuxta (lomitapid, LOM) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lojuxta w przedstawionym wskazaniu”.

W BIA wnioskodawcy przedstawiono wyniki oszacowań z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

W BIA wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Jako uzasadnienie dla tego założenia wskazano, iż „wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach Programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy. Dodatkowo w rozważanym wskazaniu brak jest alternatywnej, skutecznej technologii refundowanej, w związku z czym lek Lojuxta powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku (potwierdza to stanowisko ekspertów klinicznych)”.

W BIA wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze: istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym przedstawioną obecną sytuację, w której technologia wnioskowana, zgodnie z *Wykazem leków refundowanych*, nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu nowym przedstawiono wyniki oszacowań przy założeniu, iż technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

W scenariuszu nowym wnioskowany lek będzie dostępny w ramach programu lekowego i będzie wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej.

W scenariuszu istniejącym i nowym wyodrębniono dodatkowo po 3 możliwe warianty: minimalny, prawdopodobny, maksymalny - zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. „Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.”

Dodatkowo w BIA wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości z przyjęciem alternatywnych założeń dla oszacowania populacji docelowej oraz innych kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Ustalona na podstawie powyżej wymienionych danych populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, została wykorzystana do oszacowania liczebności populacji docelowej. W związku z ograniczeniem, wynikającym z treści wnioskowanego PL (leczenie za pomocą Lojuxta będzie dostępne dla pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do LDL-aferezy),

„Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora określono

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty zabiegu LDL-aferezy;
- koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty zdarzeń sercowo – naczyniowych;
- koszt hospitalizacji zakończonej zgonem spowodowanym zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W BIA wnioskodawcy wykorzystano te same dane i założenia kosztowe, co w AE wnioskodawcy.

W modelu BIA wnioskodawcy koszty są naliczane dla wszystkich pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku od początku jego trwania – założenie należy uznać za konserwatywne.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (min; max)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min; max)		

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika (NFZ)		Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane

Wyniki dla wariantu minimalnego i maksymalnego zostały przedstawione w rozdziale 6.3.2 niniejszej AWA.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	Tak	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	Tak	W BIA wnioskodawcy uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. Jako uzasadnienie wskazano brak alternatywnego leczenia przyczynowego refundowanego w przedmiotowym wskazaniu, w związku z czym „lek Lojuxta powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku”.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	Tak	Zgodne z warunkami na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Tak	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Tak	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Brak danych – aktualnie brak alternatywnego leczenia przyczynowego refundowanego w przedmiotowym wskazaniu w przedmiotowym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	Tak	Zgodnie z przedstawioną we wniosku roczną wielkością dostaw, w przypadku objęcia refundacją produktu Lojuxta, liczba zadeklarowanych opakowań jest wystarczająca, aby pokryć potrzeby oszacowane w analizie podstawowej BIA.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	Tak	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	Tak	Wykonano analizę wrażliwości, obejmującą zarówno scenariusze skrajne (min; max), jak i jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W ocenianym wskazaniu aktualnie nie jest refundowane żadne leczenie przyczynowe, [REDAKTOWANE]

W związku z powyższym przy oszacowaniu wielkości i struktury rynku leków, nie było możliwe odniesienie się do danych NFZ. [REDAKTOWANE]

W związku z wnioskowaną formą refundacji przedmiotowej technologii medycznej w ramach Programu Lekowego, lek będzie udostępniany świadczeniobiorcom bezpłatnie, co jest zgodne z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

W związku z faktem, że część kosztów analizy wpływu na budżet opierało się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale BIA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił 25 alternatywnych scenariuszy, w tym 2 skrajne.

[REDAKTOWANE] Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantów minimalnego oraz maksymalnego i scenariuszy, dla których uzyskano skrajne wyniki względem wariantu najbardziej prawdopodobnego, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są bardzo zbliżone do wyników z perspektywy NFZ, w związku z czym odstępiono od ich przedstawiania w niniejszej AWA (znajdują się w rozdz. 3, tabl. 18. str. 32-33 BIA wnioskodawcy).

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości – wyniki z perspektywy NFZ, koszty inkrementalne (zmiana % względem wariantu podstawowego) [mln PLN]

Scenariusz/wariant	Rok I [mln PLN]	Rok II [mln PLN]
wariant najbardziej prawdopodobny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
wariant minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
wariant maksymalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Największy wpływ na wyniki wariantu podstawowego odnotowano w przypadku przyjęcia założenia iż dla pacjentów rozpoczynających leczenie w pierwszym roku horyzontu czasowego uwzględniana jest połowa rocznych kosztów leczenia (najniższe prognozowane wydatki) oraz dla uwzględnienia *compliance* 100% (najwyższe prognozowane wydatki).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przyjął, że preparaty Lojuxta, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będą refundowane w Programie Lekowym, w ramach nowej grupy limitowe. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na

Główne ograniczenia analizy wynikają z braku refundacji innych technologii lekowych w populacji docelowej,

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o objęciu finansowaniem ze środków publicznych leku Lojuxta (lomitapid, LOM) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HoFH) w ramach Programu lekowego”.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza racjonalizacyjna wykazała możliwość uzyskania środków finansowych w wysokości co najmniej równej wysokości dodatkowych nakładów finansowych związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych, określonych w ramach analizy wpływu na budżet.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 39. Uwagi do projektu programu lekowego wskazane przez ekspertów

Punkt programu lekowego	Lek. Grzegorz K. Jakubiak	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii
Kryteria kwalifikacji	W mojej opinii kryteria kwalifikacji zostały właściwie określone. Nie mam dodatkowych uwag.	Brak uwag
Badania przy kwalifikacji do leczenia	W mojej opinii lista badań wykonanych przy kwalifikacji do leczenia jest zadowalająca. Nie mam dodatkowych uwag.	Brak uwag
Monitorowanie skuteczności leczenia	Należy precyzyjnie określić jakie dokładnie badania przesiewowe powinny być wykonywane w celu „wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby”. W mojej opinii takie badania przesiewowe powinny obejmować ultrasonograficzną ocenę wielkości wątroby oraz echogeniczności mięszu wątroby a także nieinwazyjną ocenę włóknienia wątroby obejmującą elastografię ultrasonograficzną (elastografia impulsowa) oraz ocenę opartą na markerach laboratoryjnych, zaś w praktyce klinicznej najbardziej optymalnym do zastosowania wydaje się być skala FIB-4, obejmująca takie parametry jak wiek, liczba płytek krwi w jednostce objętości krwi obwodowej, aktywność aminotransferazy alaninowej we krwi oraz aktywność aminotransferazy alaninowej we krwi.	Brak uwag
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku	<p>W związku z mechanizmem działania lomitapidu, który jest inhibitorem mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy, specjalnie środki ostrożności powinny obejmować co najmniej dwa następujące aspekty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konieczność oceny chorych pod kątem rozwoju i progresji uszkodzenia wątroby w przebiegu stłuszczenia oraz włóknienia. • Możliwość wystąpienia niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, co wiąże się z koniecznością zalecenia pacjentom suplementacji witaminy E, kwasu linolowego, kwasu eikozapentaenowego, kwasu alfa-linolenowego i kwasu dokozaheksaenowego w trakcie stosowania perapataru Lojuxta. <p>w opiece nad chorymi leczonymi lomitapidem należy uwzględnić możliwość interakcji z innymi lekami, zwłaszcza substratami glikoproteiny P oraz substancjami metabolizowanymi z udziałem CYP3A4.</p> <p>Lomitapid nie powinien być stosowany w okresie ciąży i karmienia piersią, co ujęto w kryteriach wyłączenia w opiniowanym programie.</p>	Brak uwag
Czas leczenia w programie	W mojej opinii czas leczenia w programie został właściwie określony. Nie mam dodatkowych uwag.	Brak uwag
Kryteria wyłączenia	<p>W zakresie „kryteriów wyłączenia” oraz „kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu” należy doprecyzować informacje ujęte odpowiednio w postaci następujących sformułowań: „umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności wątroby i niewyjaśnione, utrzymujące się nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby: oraz „zaburzenie czynności wątroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego i niewyjaśnione, utrzymujące się, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby”:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wymaga precyzyjnego określenia według jakiej skali lub według jakich dokładnie kryteriów należy rozpoznawać zaburzenia czynności wątroby w stopniu umiarkowanym oraz zaburzenia czynności wątroby w stopniu ciężkim. 2. Wymaga precyzyjnego określenia co należy rozumieć pod pojęciem „nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby”. W mojej opinii należy wymienić konkretne badania laboratoryjne oraz określić minimalną wartość stosunku otrzymanego wyniku do górnej granicy zakresu wartości referencyjnych, która dyskwalifikuje z udziału w badaniu. 3. W zakresie badań laboratoryjnych dotyczących oceny wątroby autorzy dokumentu piszą jedynie o ocenie „czynności wątroby”. Warto odnieść się również do parametrów służących do oceny uszkodzenia wątroby. Należy zwrócić uwagę, że badaniami laboratoryjnymi, które służą do oceny czynności wątroby, są: czas protrombinowy, stężenie albuminy we krwi oraz stężenie bilirubiny we krwi, zaś badaniami laboratoryjnymi, które wskazują na uszkodzenie wątroby (które może mieć charakter wątrobowokomórkowy, cholestatyczny oraz mieszany), są: aktywność aminotransferazy alaninowej we krwi, aktywność aminotransferazy asparaginowej we krwi, aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi oraz aktywność gamma-glutamylotraspeptydazy we krwi 	Brak uwag

Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z zapisem proponowanego Programu Lekowego (Kryteria włączenia, pkt 4) do leczenia ocenianą interwencją włączani będą jedynie pacjenci stosujący intensywną terapię statynami:

- w maksymalnych dawkach - atorwastatyna 80 mg lub rosuwastatyna 40 mg, a następnie atorwastatyna 40-80 mg lub rosuwastatyna 20-40 mg w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowane łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc, lub
- intensywną terapię statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg, stosowane przez łącznie 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc.

Z powyższego zapisu wynika, iż kryteria włączenia do Programu uniemożliwiają leczenie pacjentów chorujących na HoFH oraz mających całkowitą nietolerancję statyn.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Lojuxta (lomitapid) we wskazaniu homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.10.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Lojuxta, Juxtapid, lomitapid. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną, jedną rekomendację warunkową pozytywną i 6 rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach negatywnych (CADTH 2015, g-BA 2014/IQWIG 2015) zwraca się głównie uwagę na brak lub niezauważalną dodatkową korzyść płynącą z stosowania lomitapidu u chorych z HoFH. W rekomendacji warunkowo pozytywnej (Zorginstituut 2014) wskazano, iż całkowity wpływ na budżet refundacji leku Lojuxta nie powinien wynieść więcej niż 2,5 mln euro. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.













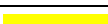






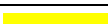






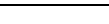


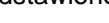
Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla Lojuxta (lomitapid) w HoFH

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2013	Produkt leczniczy Lojuxta nie jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Wales. Firma farmaceutyczna nie złożyła wniosku o refundację niniejszego leku.
CADTH 2015	CDEC (Canadian Drug Expert Committee) nie rekomenduje wprowadzania produktu leczniczego Lojuxta na listę leków refundowanych we wskazaniu obniżania stężenia LDL-C u pacjentów z HoFH. Dane dotyczące skuteczności ograniczają się do zastępczych punktów końcowych, które zostały ocenione w pojedynczym, niekontrolowanym, otwartym badaniu podstawowym (N = 29). Chociaż leczenie lomitapidem wiązało się ze statystycznie istotnym procentowym zmniejszeniem stężenia LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej (-40,1%; 95% przedział ufności [CI], od -51,9% do -28,2%), nie było wystarczających dowodów na to, aby CDEC mogło ocenić skuteczność w zapobieganiu ASCVD. Lomitapid jest związany z istotnymi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi wątroby. U większości pacjentów (18 z 23; 78,3%) w otwartym badaniu III fazy rozwinęło się stłuszczenie wątroby (tj. tłuszcz wątrobowy > 5,6%, mierzony za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego), którego długoterminowe konsekwencje nie są znane. HoFH jest chorobą przewlekłą i lomitapid jest przeznaczony do długotrwałego stosowania u tych pacjentów; dlatego znaczenie kliniczne obserwowanego wzrostu ilości tłuszczu w wątrobie, w tym ryzyko progresji do stłuszczeniowego zapalenia wątroby i marskości wątroby, wymaga dalszej oceny.
g-BA 2014	Uważa się, że nie udowodniono dodatkowej korzyści względem leczenia maksymalnie tolerowanymi lekami (statynami) i terapią dietetyczną, celem obniżenia stężenia lipidów.
HAS 2014	HAS rekomenduje włączenia produktu Lojuxta do refundacji. Lomitapid powinien być przeznaczony dla pacjentów z HoFH, którym wyczerpały się wszystkie inne opcje terapeutyczne. Dodatkowa korzyść płynąca z leczenia chorych lomitapidem jest niska.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
IQWiG 2015	Nie udowodniono dodatkowej korzyści płynącej ze stosowania lomitapidu u pacjentów chorych na HoFH, u których nie stosowano aferezy LDL, u których stosowano aferezę LDL oraz u pacjentów, u których nie wyczerpano wszystkich pozostałych opcji terapeutycznych.
NCPE 2014	Firma farmaceutyczna nie złożyła wniosku o refundację niniejszego leku wraz z analizami HTA, nie jest możliwe udowodnienie dodatkowej korzyści płynącej z wprowadzenia leku Lojuxta do refundacji.
SMC 2014	Produkt leczniczy Lojuxta nie jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland. Firma farmaceutyczna nie złożyła wniosku o refundację niniejszego leku.
Zorginstituut 2014	W oparciu o wykonaną analizę skuteczności klinicznej i analizę ekonomiczną, Zorginstituut zaleca refundację lomitapidu w HoFH pod warunkiem uzgodnienia takiej ceny leku, dla którego całkowite dodatkowe obciążenie budżetu nie przekroczy 2,5 miliona, uwzględniając maksymalną kwalifikującą się liczbę pacjentów leczonych lomitapidem.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	zgodnie z ChPL	
Belgia	Nie	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	
Cypr	Nie	Nie dotyczy	
Czechy	Tak	indywidualna zgoda	
Dania	Tak	indywidualna zgoda	
Estonia	Nie	Nie dotyczy	
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	
Francja	Tak	zgodnie z ChPL	
Grecja	Tak	indywidualna zgoda	
Hiszpania	Tak	indywidualna zgoda	
Holandia	Nie	Nie dotyczy	
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	
Islandia	Nie	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	
Litwa	Nie	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	
Malta	Nie	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	zgodnie z ChPL	
Norwegia	Tak	indywidualna zgoda	
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	
Słowenia	Tak	zgodnie z ChPL	
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	
Szwecja	Tak	indywidualna zgoda	
Węgry	Tak	indywidualna zgoda	
Włochy	Nie	Nie dotyczy	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lojuxta jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 7 krajach finansowanie Lojuxta jest ograniczone do zgód na indywidualnych pacjentów. Powyższe odnosi się do każdej z wnioskowanych postaci leku. Szczegółowe warunki refundacji oraz przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.08.2022 r., znak PLR.4500.900.2022.17.MKO, PLR.4500.901.2022.19.MKO, PLR.4500.902.2022.18.MKO (data wpływu do AOTMiT 22.08.2022 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 5 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001213,
- Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 10 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001220,
- Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 20 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001237

w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia rodzinna (ang. familial hypercholesterolemia - FH) jest częstą chorobą monogenową prowadzącą do przedwczesnego rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji wystąpienia zawału serca i/lub udaru niedokrwiennego mózgu. U podłoża choroby leży mutacja jednego z trzech genów odpowiedzialnych za metabolizm cholesterolu LDL: genu receptora LDL (LDLR), apolipoproteiny B (APOB) lub konwertazy proproteinowej subtiliziny/kexyny typ 9 (PCSK9). Istotą choroby jest upośledzony metabolizm cholesterolu skutkujący znacznym podwyższeniem jego stężenia we krwi. Pacjenci z FH, którzy nie są leczeni, zwykle rozwijają chorobę wieńcową przed 55 rż. w przypadku mężczyzn i przed 60 rż. w przypadku kobiet. Stopień nasilenia objawów i wiek wystąpienia choroby wieńcowej jest jednak różny i zależy od dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz rodzaju mutacji genu odpowiedzialnego za metabolizm cholesterolu LDL. W homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH) stwierdza się u chorego dwa allele nieprawidłowego genu.

W **homozygotycznej** postaci hipercholesterolemii rodzinnej:

- nie stwierdza się aktywności receptora LDL;
- stężenie cholesterolu całkowitego zazwyczaj wzrasta 4-6-krotnie (600-1000 mg/dl), a LDL cholesterolu średnio 5-krotnie;
- kępkę żółte w skórze (Cutaneous xanthomas) powstają w ciągu kilku pierwszych miesięcy lub lat życia;
- kępkę żółte w ścięgnach (Tendon xanthomas) powstają nieco później i przyjmują postać guzowatą;
- uogólniona miażdżycy rozwija się już w dzieciństwie i obejmuje tętnice wieńcowe, szyjne, biodrowe, udowe oraz aortę, a także może obejmować zastawkę aortalną;
- choroba wieńcowa pojawia się zwykle około 10 roku życia;
- choroba wieńcowa prowadzi do zawału serca przed 20 rokiem.

Postać homozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej występuje raz na 300 000-1 mln urodzeń.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu nie jest refundowane stosowanie żadnej technologii medycznej. Lomitapid stosowany jest w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie statynami w maksymalnej tolerowanej dawce w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na jednoramiennym badaniu klinicznym Cuchel 2013 oceniającym skuteczność stosowania lomitapidu u chorych z HoFH. Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa opierało się na wartościach wejściowych pacjentów, na początku badania.

W czasie 26 tygodni w populacji *intention to treat* stężenie cholesterolu zostało istotnie statystycznie zmniejszone po podaniu lomitapidu – z 8,7 mmol/l do 4,9 mmol/l (redukcja 40,1%). Wynik uzyskany dla populacji chorych, która ukończyła badanie był o około 10 punktów procentowych lepszy (odnotowano 50% redukcję stężenia cholesterolu LDL). Wyniki w 52. oraz 78. tygodniu były niższe, również istotnie statystycznie. W ramach abstraktu konferencyjnego Blom 2016, opisującego dłuższy okres obserwacji, przedstawiono również wyniki z obserwacji

po 126 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lomitapidem, redukcja LDL-C wyniosła 45,5% i również była istotna statystycznie.

Długoterminowa obserwacja opisana w publikacjach D'Erasmus 2017, D'Erasmus 2021a, D'Erasmus 2021b oraz Underberg 2020 wykazała istotne statystycznie obniżenie stężeń LDL-C, cholesterolu całkowitego oraz trójglicerydów.

Analiza bezpieczeństwa

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit. Wystąpiły one u 93,1% chorych. Następnie najczęściej stwierdzano Zakażenia i zarażenia (58,6%), zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (51,7%) i zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (41,4%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było „określenie opłacalności stosowania w Polsce lomitpidu (Lojuxta) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.”

Jako technikę analityczną przyjęto analizę kosztów-użyteczności (ang. Cost-utility analysis, CUA) oraz analizę kosztów konsekwencji (ang. Cost-consequences analysis).

Oszacowany ICUR dla porównania lomitpidu i standardowej terapii wyniósł [REDACTED]

[REDACTED] Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej proponowanej ceny zbytu netto.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (ang. budget impact analysis, BIA) wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lojuxta (lomitapid, LOM) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

W BIA uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, a oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Wnioskodawca przyjął, że preparaty Lojuxta, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będą refundowane w Programie Lekowym, w ramach nowej grupy limitowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDACTED]

Główne ograniczenia analizy wynikają z braku refundacji innych technologii lekowych w populacji docelowej, [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego od ekspertów dotyczą głównie doprecyzowania badań podczas monitorowania skuteczności leczenia oraz wskazania dodatkowych badań przy ocenie bezpieczeństwa stosowania leku Lojuxta.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną, jedną rekomendację warunkową pozytywną i 6 rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak lub niezauważalną dodatkową korzyść płynącą z stosowania lomitpidu u chorych z HoFH.

Uwagi dodatkowe

brak dodatkowych uwag

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Wei 2022	
Liu 2017	
CADTH 2015a	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Common Drug Review, Clinical Review Report, CDR CLINICAL REVIEW REPORT FOR JUXTAPID, CADTH 2015
Blom 2016	Blom D.J., Aversa M.R., Meagher E.A. i in., Long-Term Efficacy and Safety of Lomitapide for the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results of the Phase 3 Extension Trial, <i>Journal of Clinical Lipidology</i> 2016; 10(3):708-710
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, <i>Lancet</i> 2013, 381 (9860): 40-46
D'Erasmus 2017	D'Erasmus L., Cefalù A.B., Noto D. i in., Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy., <i>Adv Ther.</i> 2017; 34(5):1200-1210
D'Erasmus 2021a	D'Erasmus L., Gallo A., Cefalù A.B. i in., Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross-national retrospective survey, <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2021; 16(1):381
D'Erasmus 2021b	D'Erasmus L., Steward K., Cefalù A.B. i in., Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study, <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2022; 29(5):832-841
Underberg 2020	Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. 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>J Clin Lipidol.</i> 2020 Nov-Dec;14(6):807-817. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.006. Epub 2020 Aug 19. PMID: 33023859

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2013	All Wales Medicines Strategy Group, Statement of Advice Lomitapide (Lojuxta), 2013
CADTH 2015	CADTH, CDEC Final Recommendation Lomitapide (Juxtapid), 2015
g-Ba 2014	Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lomitapide, 2014
HAS 2014	Haute Autorite De Sante Transparency Committee Lojuxta, 2014
IQWiG 2015	Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Lomitapide – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V, 2015
NCPE 2014	National Centre for Pharmacoeconomics Ireland, Lomitapide, Lojuxta, 2014
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium, Statement of Advice Lomitapide (Lojuxta), 2014
Zorginstituut 2014	Zorginstituut Nederland, GVS-rapport 15/07 lomitapide (Lojuxta), 2014

Pozostałe publikacje

Belanger 2020	Bélanger AM, Akioyamen L, Alothman L, Genest J. Evidence for improved survival with treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. <i>Curr Opin Lipidol.</i> 2020 Aug;31(4):176-181. doi: 10.1097/MOL.0000000000000686. PMID: 32520777.
ChPL Lojuxta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lojuxta (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lojuxta-epar-productinformation_pl.pdf (data dostępu 21.10.2022))
Henderson 2016	Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. <i>J Biomed Sci.</i> 2016 Apr 16;23:39. doi: 10.1186/s12929-016-0256-1. PMID: 27084339; PMCID: PMC4833930.
Jakubiak 2020	Jakubiak, Grzegorz & Cieslar, Grzegorz & Stanek, Agata & Pawlas, Natalia. (2020). Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej - obecne możliwości i perspektywy na przyszłość [The treatment of homozygous familial hypercholesterolemia – current possibilities and future perspectives].

-
- Kłosiewicz-Latoszek 2016 Kłosiewicz-Latoszek L, Cybulska B. Farmakoterapia skojarzona w heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii. *Folia Cardiologica* 2016;11(5):401-408. doi: 10.5603/FC.a2016.0093
- Migliara 2017 Migliara G, Baccolini V, Rosso A, D'Andrea E, Massimi A, Villari P, De Vito C. Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of Guidelines on Genetic Testing and Patient Management. *Front Public Health*. 2017 Sep 25;5:252. doi: 10.3389/fpubh.2017.00252. PMID: 28993804; PMCID: PMC5622145.

Załącznik nr 7 Strategia wyszukiwania w bazach medycznych

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – data wyszukiwania: 06.09.2022

#	Kwerenda	Wyniki
1	lomitapide/	683
2	homozygous familial hypercholesterolemia/	169
3	BMS-201038.ab,kf,ot,ti.	7
4	BMS201038.ab,kf,ot,ti.	1
5	lomitapide.ab,kf,ot,ti.	340
6	Juxtapid.ab,kf,ot,ti.	12
7	Lojuxta.ab,kf,ot,ti.	4
8	AEGR-733.ab,kf,ot,ti.	17
9	AEGR733.ab,kf,ot,ti.	0
10	1 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	735
11	homozygous.ab,kf,ot,ti.	104407
12	familial.ab,kf,ot,ti.	142706
13	11 and 12	6158
14	autosomal.ab,kf,ot,ti.	129345
15	recessive.ab,kf,ot,ti.	92164
16	14 and 15	60072
17	"hypercholesterolemi*".ab,kf,ot,ti.	44212
18	13 and 17	1612
19	16 and 17	296
20	2 or 18 or 19	1886
21	10 and 20	271
22	HoFH.ab,kf,ot,ti.	438
23	20 or 22	1947
24	10 and 23	286

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed – data wyszukiwania: 06.09.2022

#	Kwerenda	Wyniki
22	(((((recessive[Title/Abstract] AND (autosomal[Title/Abstract])) AND (hypercholesterolemi*[Title/Abstract])) OR ((hypercholesterolemi*[Title/Abstract] AND ((familial[Title/Abstract] AND (homozygous[Title/Abstract])))) OR ("Homozygous Familial Hypercholesterolemia"[Mesh])) AND (((((((("BMS201038" [Supplementary Concept] OR (lomitapid*[Title/Abstract])) OR (BMS-201038[Title/Abstract])) OR (BMS 201038[Title/Abstract])) OR (Juxtapid[Title/Abstract])) OR (Lojuxta[Title/Abstract])) OR (AEGR 733[Title/Abstract])) OR (AEGR733[Title/Abstract])) OR (AEGR-733[Title/Abstract]))	130
21	(((((recessive[Title/Abstract] AND (autosomal[Title/Abstract])) AND (hypercholesterolemi*[Title/Abstract])) OR ((hypercholesterolemi*[Title/Abstract] AND ((familial[Title/Abstract] AND (homozygous[Title/Abstract])))) OR ("Homozygous Familial Hypercholesterolemia"[Mesh]))	1,515
20	((recessive[Title/Abstract] AND (autosomal[Title/Abstract])) AND (hypercholesterolemi*[Title/Abstract])	204
19	(recessive[Title/Abstract] AND (autosomal[Title/Abstract])	44,323
18	recessive[Title/Abstract]	73,534
17	autosomal[Title/Abstract]	98,654
16	(hypercholesterolemi*[Title/Abstract] AND ((familial[Title/Abstract] AND (homozygous[Title/Abstract]))	1,349
15	(familial[Title/Abstract] AND (homozygous[Title/Abstract])	4,261
14	familial[Title/Abstract]	119,826
13	homozygous[Title/Abstract]	78,26
12	hypercholesterolemi*[Title/Abstract]	32,084

11	(((((("BMS201038" [Supplementary Concept]) OR (lomitapid*[Title/Abstract]) OR (BMS-201038[Title/Abstract]) OR (BMS 201038[Title/Abstract]) OR (Juxtapid[Title/Abstract]) OR (Lojuxta[Title/Abstract]) OR (AEGR 733[Title/Abstract]) OR (AEGR733[Title/Abstract]) OR (AEGR-733[Title/Abstract])	256
10	AEGR-733[Title/Abstract]	5
9	AEGR733[Title/Abstract]	3
8	AEGR 733[Title/Abstract]	5
7	Lojuxta[Title/Abstract]	3
6	Juxtapid[Title/Abstract]	9
5	BMS 201038[Title/Abstract]	8
4	BMS-201038[Title/Abstract]	8
3	lomitapid*[Title/Abstract]	228
2	"Homozygous Familial Hypercholesterolemia"[Mesh]	33
1	"BMS201038" [Supplementary Concept]	121

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library – data wyszukiwania: 06.09.2022

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Homozygous Familial Hypercholesterolemia] explode all trees	0
#2	(lomitapid*):ti	23
#3	(BMS-201038):ti	3
#4	(BMS 201038):ti	3
#5	(BMS201038):ti	0
#6	(Juxtapid):ti	0
#7	(Lojuxta):ti	0
#8	(AEGR-733):ti	9
#9	(AEGR733):ti	0
#10	(hypercholesterolemi*):ti	8041
#11	(homozygous):ti	1674
#12	(familial):ti	48741
#13	(recessive):ti	3285
#14	(autosomal):ti	1019
#15	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	30
#16	#11 AND #12	219
#17	#13 AND #14	290
#18	#16 AND #10	117
#19	#17 AND #10	3
#20	#1 OR #18 OR #19	120
#21	#15 AND #20	13

Załącznik nr 8 Wykaz refundowanych technologii medycznych zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 20 października 2022 roku.

Tabela 45. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
statyny, grupa limitowa 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA grupa limitowa 48.0 Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego							
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909991124618	7,45	7,82	4,44	30%	5,99
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	05907695215137	6,31	6,63	8,88	30%	2,83
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	05907695215359	9,15	9,61	13,00	30%	3,90
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991124717	11,66	12,24	8,88	30%	8,44
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	60 szt.	05907695215144	12,61	13,24	17,31	30%	5,19
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	05907695215366	18,30	19,22	24,57	30%	7,37
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909991124816	23,44	24,61	17,76	30%	16,25
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	60 szt.	05907695215151	25,23	26,49	32,84	30%	9,85
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	90 szt.	05907695215373	36,59	38,42	46,70	30%	14,01
Apo-Atorva, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990787586	7,61	7,99	4,44	30%	6,16
Apo-Atorva, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990787609	14,26	14,97	8,88	30%	11,17
Apo-Atorva, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990787647	25,87	27,16	17,76	30%	18,80
Atoris, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990991815	7,52	7,90	4,44	30%	6,06
Atoris, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	05909990336647	22,51	23,64	13,32	30%	17,71
Atoris, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990991914	10,44	10,96	8,88	30%	7,16
Atoris, tabl. powl., 20 mg	60 szt.	05909991013806	19,98	20,98	17,76	30%	12,62
Atoris, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	05909990419173	31,32	32,89	26,65	30%	19,59
Atoris, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	05909990885282	14,36	15,08	13,32	30%	9,15
Atoris, tabl. powl., 30 mg	60 szt.	05909990885299	27,21	28,57	26,65	30%	15,27
Atoris, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990623464	20,88	21,92	17,76	30%	13,56
Atoris, tabl. powl., 40 mg	60 szt.	05909990623471	39,96	41,96	35,53	30%	23,44
Atoris, tabl. powl., 40 mg	90 szt.	05909990623488	59,93	62,93	53,29	30%	33,91
Atoris, tabl. powl., 60 mg	30 szt.	05909990885336	31,32	32,89	26,65	30%	19,59
Atoris, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909990885374	41,75	43,84	35,53	30%	25,32
Atorvagen, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (butelka)	05909990938926	6,79	7,13	8,88	30%	3,33
Atorvagen, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (butelka)	05909990938995	13,59	14,27	17,76	30%	5,91
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	30 szt.	05909991321611	5,71	6,00	8,42	30%	2,53
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	90 szt.	05909991321659	17,14	18,00	23,35	30%	7,01
Atorvastatin Aurovitas, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909991321710	10,79	11,33	15,40	30%	4,62

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909991382896	2,92	3,07	4,35	30%	1,31
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991382902	5,83	6,12	8,54	30%	2,56
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	07311920002252	15,47	16,24	21,59	30%	6,48
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	05909991382919	7,73	8,12	11,51	30%	3,45
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909991382926	11,65	12,23	16,30	30%	4,89
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 40 mg	60 szt.	07311920002276	20,62	21,65	28,00	30%	8,40
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 40 mg	90 szt.	07311920002269	30,93	32,48	40,76	30%	12,23
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 60 mg	30 szt.	05909991382933	15,47	16,24	21,59	30%	6,48
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909991382940	20,62	21,65	28,00	30%	8,40
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990900053	3,24	3,40	4,44	30%	1,57
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990899920	6,70	7,04	8,88	30%	3,24
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	60 szt.	05909990899951	11,96	12,56	16,63	30%	4,99
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	05909990899975	17,93	18,83	24,19	30%	7,26
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990900275	13,39	14,06	17,76	30%	5,70
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	60 szt.	05909990900305	23,90	25,10	31,45	30%	9,44
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	90 szt.	05909990900336	35,86	37,65	45,93	30%	13,78
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909990900459	23,78	24,97	31,32	30%	9,40
Atorvasterol, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990077847	7,77	8,16	4,44	30%	6,33
Atorvasterol, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990077939	15,54	16,32	8,88	30%	12,52
Atorvasterol, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990078028	31,09	32,64	17,76	30%	24,28
Atorvasterol, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909991041298	28,26	29,67	35,53	30%	11,15
Atorvox, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990573400	7,02	7,37	4,44	30%	5,54
Atorvox, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990573530	11,88	12,47	8,88	30%	8,67
Atorvox, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991479992	9,51	9,99	13,89	30%	4,17
Atorvox, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990573547	22,03	23,13	17,76	30%	14,77
Atractin, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990078141	5,59	5,87	4,44	30%	4,05
Atractin, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990078264	11,06	11,61	8,88	30%	7,81
Atractin, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990078356	22,12	23,23	17,76	30%	14,87
Atrox, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909991011383	32,13	33,74	35,53	30%	15,22
Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990905508	5,08	5,33	4,44	30%	3,51
Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	05909990905539	6,80	7,14	8,88	30%	3,34
Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	05909990905553	10,10	10,61	13,32	30%	4,68
Lambrinex, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990905638	8,49	8,91	8,88	30%	5,11

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05909990905652	13,48	14,15	17,76	30%	5,79
Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990905676	19,82	20,81	26,16	30%	7,85
Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990905782	17,00	17,85	17,76	30%	9,49
Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	05909990905805	26,09	27,39	33,74	30%	10,12
Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05909990905867	38,34	40,26	48,54	30%	14,56
Larus, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990078707	6,48	6,80	8,88	30%	3,00
Storvas CRT, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991042097	4,00	4,20	4,44	30%	2,37
Storvas CRT, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991042103	7,99	8,39	8,88	30%	4,59
Storvas CRT, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	05909991415976	7,67	8,05	11,44	30%	3,43
Storvas CRT, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909991042134	15,98	16,78	17,76	30%	8,42
Storvas CRT, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	05909991419042	15,34	16,11	21,46	30%	6,44
Storvas CRT, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909991042141	31,32	32,89	35,53	30%	14,37
Torvacard, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	05909990957071	39,59	41,57	35,53	30%	23,05
Torvacard 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990338290	6,75	7,09	4,44	30%	5,25
Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990338368	9,72	10,21	8,88	30%	6,41
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990338436	18,31	19,23	17,76	30%	10,87
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05909990338443	55,50	58,28	53,29	30%	29,26
Torvalipin, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990053179	6,48	6,80	4,44	30%	4,97
Torvalipin, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990053230	10,48	11,00	8,88	30%	7,21
Torvalipin, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990053278	19,01	19,96	17,76	30%	11,60
Tulip, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990998814	7,56	7,94	4,44	30%	6,11
Tulip, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909990998821	15,12	15,88	8,88	30%	12,08
Tulip, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05909990998838	22,68	23,81	13,32	30%	17,88
Tulip, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990998913	12,05	12,65	8,88	30%	8,85
Tulip, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05909990998920	22,46	23,58	17,76	30%	15,22
Tulip, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990998937	33,53	35,21	26,65	30%	21,91
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990810161	16,42	17,24	17,76	30%	8,88
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	05909990810178	27,71	29,10	35,45	30%	10,64
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	90 tabl.	05909990810185	41,55	43,63	51,91	30%	15,57
Tulip 80 mg, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909990810208	42,93	45,08	35,53	30%	26,56
Apo-Atorva, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	05909991403911	7,72	8,11	11,50	30%	3,45
Apo-Atorva, tabl. powł., 30 mg	60 szt.	05909991403935	15,44	16,21	21,56	30%	6,47
Apo-Atorva, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	05909991403997	15,44	16,21	21,56	30%	6,47

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Mizetam, tabl., 10+10 mg	30 szt.	05909991421601	20,41	21,43	13,75	30%	15,35
Mizetam, tabl., 10+20 mg	30 szt.	05909991421564	20,41	21,43	13,75	30%	15,35
Mizetam, tabl., 10+40 mg	30 szt.	05909991421526	20,41	21,43	13,75	30%	15,35
Liprox, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990842315	12,58	13,21	3,68	30%	11,69
Lovasterol, tabl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990422159	12,96	13,61	3,68	30%	12,09
ApoRoza, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991425883	5,69	5,97	8,27	30%	2,48
ApoRoza, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991425906	11,38	11,95	15,84	30%	4,75
ApoRoza, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991425920	22,77	23,91	30,01	30%	9,00
ApoRoza, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991422875	2,84	2,98	4,15	30%	1,28
Crosuvo, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991021184	5,68	5,96	8,26	30%	2,48
Crosuvo, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991021337	11,50	12,08	15,99	30%	4,80
Crosuvo, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991021375	22,64	23,77	29,87	30%	8,96
Ridlip, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991000141	6,67	7,00	8,29	30%	3,50
Ridlip, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	05909991375799	17,39	18,26	23,61	30%	7,08
Ridlip, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991000158	13,35	14,02	16,58	30%	6,31
Ridlip, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991476984	12,04	12,64	16,71	30%	5,01
Ridlip, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	05909991375812	34,78	36,52	44,79	30%	13,44
Ridlip, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991000165	23,11	24,27	30,37	30%	9,11
Ridlip, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991000103	3,34	3,51	4,15	30%	1,81
Ridlip, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991375775	8,69	9,12	12,51	30%	3,75
Romazic, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990919604	6,12	6,43	8,85	30%	2,66
Romazic, tabl. powl., 15 mg	30 szt.	05909991435950	9,17	9,63	13,02	30%	3,91
Romazic, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990919659	12,42	13,04	17,11	30%	5,13
Romazic, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	05909991435981	18,35	19,27	24,62	30%	7,39
Romazic, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990919673	24,52	25,75	32,10	30%	9,63
Romazic, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909990919574	3,07	3,22	4,44	30%	1,39
Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991085674	5,79	6,08	8,29	30%	2,58
Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	05909991085698	11,53	12,11	16,01	30%	4,80
Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991085759	11,57	12,15	16,05	30%	4,82
Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	56 szt.	05909991085773	23,07	24,22	30,32	30%	9,10
Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991085841	23,13	24,29	30,39	30%	9,12
Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	56 szt.	05909991085865	46,14	48,45	57,75	30%	17,33
Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991085599	2,86	3,00	4,15	30%	1,30

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Rosutrox, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991085636	5,77	6,06	8,29	30%	2,56
Roswera, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990895250	6,39	6,71	8,29	30%	3,21
Roswera, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05909990895304	18,55	19,48	24,83	30%	7,45
Roswera, tabl. powł., 15 mg	28 szt.	05909990895380	9,59	10,07	12,44	30%	4,56
Roswera, tabl. powł., 15 mg	56 szt.	05909990895403	17,33	18,20	23,30	30%	6,99
Roswera, tabl. powł., 15 mg	90 szt.	05909990895458	27,83	29,22	36,06	30%	10,82
Roswera, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990895533	12,79	13,43	16,58	30%	5,73
Roswera, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990895588	37,11	38,97	47,25	30%	14,18
Roswera, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	05909990895663	19,19	20,15	24,87	30%	7,84
Roswera, tabl. powł., 30 mg	56 szt.	05909990895687	34,67	36,40	44,29	30%	13,29
Roswera, tabl. powł., 30 mg	90 szt.	05909990895724	55,66	58,44	68,72	30%	20,62
Roswera, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909990895786	25,59	26,87	32,97	30%	9,89
Roswera, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05909990895892	74,22	77,93	90,14	30%	27,04
Roswera, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990895106	3,20	3,36	4,15	30%	1,66
Roswera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990895182	9,28	9,74	13,13	30%	3,94
Suwardio, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990791743	5,77	6,06	8,29	30%	2,56
Suwardio, tabl. powł., 10 mg	84 szt.	05909990791781	16,61	17,44	22,54	30%	6,76
Suwardio, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990791873	11,53	12,11	16,01	30%	4,80
Suwardio, tabl. powł., 20 mg	84 szt.	05909990791927	33,23	34,89	42,78	30%	12,83
Suwardio, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909990792009	22,84	23,98	30,08	30%	9,02
Suwardio, tabl. powł., 40 mg	84 szt.	05909990792061	66,47	69,79	81,48	30%	24,44
Suwardio, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990791606	2,85	2,99	4,15	30%	1,29
Zahron, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990802623	5,70	5,99	8,29	30%	2,49
Zahron, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05909990802647	11,45	12,02	15,92	30%	4,78
Zahron, tabl. powł., 15 mg	28 szt.	05909991333959	8,59	9,02	12,22	30%	3,67
Zahron, tabl. powł., 15 mg	56 szt.	05909991333973	17,16	18,02	23,13	30%	6,94
Zahron, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990802685	12,85	13,49	16,58	30%	5,78
Zahron, tabl. powł., 20 mg	56 szt.	05909990802708	22,68	23,81	29,91	30%	8,97
Zahron, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	05909991334062	17,16	18,02	23,13	30%	6,94
Zahron, tabl. powł., 30 mg	56 szt.	05909991334086	34,33	36,05	43,94	30%	13,18
Zahron, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909990802753	22,68	23,81	29,91	30%	8,97
Zahron, tabl. powł., 40 mg	56 szt.	05909990802777	45,36	47,63	56,93	30%	17,08
Zahron, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990802562	2,84	2,98	4,15	30%	1,28

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Zahron, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909990802586	5,70	5,99	8,29	30%	2,49
Zaranta, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990777785	6,10	6,41	8,29	30%	2,92
Zaranta, tabl. powl., 15 mg	56 szt.	05997001369333	17,12	17,98	23,08	30%	6,92
Zaranta, tabl. powl., 15 mg	90 szt.	05909991347079	27,41	28,78	35,62	30%	10,69
Zaranta, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990777839	12,20	12,81	16,58	30%	5,10
Zaranta, tabl. powl., 30 mg	56 szt.	05997001369340	34,24	35,95	43,84	30%	13,15
Zaranta, tabl. powl., 30 mg	90 szt.	05909991347109	54,82	57,56	67,84	30%	20,35
Zaranta, tabletki powlekane, 40 mg	28 szt.	05909990777853	22,68	23,81	29,91	30%	8,97
Coroswera, tabl. powl., 10 + 10 mg	30 szt.	03838989707057	19,36	20,33	13,75	30%	14,25
Coroswera, tabl. powl., 20 + 10 mg	30 szt.	03838989707064	19,36	20,33	13,75	30%	14,25
Ezehron Duo, tabl., 10 + 10 mg	28 szt.	05906414003352	19,87	20,86	12,83	30%	15,23
Ezehron Duo, tabl., 10 + 10 mg	56 szt.	05906414003369	39,74	41,73	25,67	30%	29,07
Ezehron Duo, tabletki, 20 + 10 mg	28 szt.	05906414003383	19,87	20,86	12,83	30%	15,23
Ezehron Duo, tabletki, 20 + 10 mg	56 szt.	05906414003390	39,74	41,73	25,67	30%	29,07
Ezehron Duo, tabl., 5 + 10 mg	28 szt.	05906414003321	19,87	20,86	12,83	30%	15,23
Ezehron Duo, tabl., 5 + 10 mg	56 szt.	05906414003338	39,74	41,73	25,67	30%	29,07
Rozesta, tabl., 10 + 10 mg	30 szt.	05909991463816	18,90	19,85	13,75	30%	13,77
Rozesta, tabl., 20 + 10 mg	30 szt.	05909991463830	18,90	19,85	13,75	30%	13,77
Rozesta, tabl., 5 + 10 mg	30 szt.	05909991463762	18,90	19,85	13,75	30%	13,77
Suvaradio Plus, tabl., 10 + 10 mg	30 szt.	05907626708493	19,36	20,33	13,75	30%	14,25
Suvaradio Plus, tabl., 10 + 10 mg	60 szt.	05907626709315	38,73	40,67	27,50	30%	26,98
Suvaradio Plus, tabl., 20 + 10 mg	30 szt.	05907626708509	19,36	20,33	13,75	30%	14,25
Suvaradio Plus, tabl., 20 + 10 mg	60 szt.	05907626709322	38,73	40,67	27,50	30%	26,98
Suvaradio Plus, tabl., 5 + 10 mg	30 szt.	05907626708486	19,36	20,33	13,75	30%	14,25
Suvaradio Plus, tabl., 5 + 10 mg	60 szt.	05907626709308	38,73	40,67	27,50	30%	26,98
Apo-Simva 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990618279	5,94	6,24	2,96	30%	5,03
Apo-Simva 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990618286	10,80	11,34	5,92	30%	8,91
Apo-Simva 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990618293	17,82	18,71	11,84	30%	13,49
Simcovas, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990649532	6,05	6,35	5,53	30%	4,08
Simcovas, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990649655	12,10	12,71	11,05	30%	7,88
Simratio 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991019723	5,29	5,55	2,76	30%	4,42
Simratio 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991019822	10,37	10,89	5,53	30%	8,62
Simratio 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991019945	20,84	21,88	11,05	30%	17,05

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Simvacard 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990940110	4,65	4,88	2,76	30%	3,75
Simvacard 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990940219	8,75	9,19	5,53	30%	6,92
Simvacard 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990940318	17,50	18,38	11,05	30%	13,55
Simvachol, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990941025	3,46	3,63	2,76	30%	2,50
Simvachol, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990941124	6,91	7,26	5,53	30%	4,99
Simvachol, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990941223	13,82	14,51	11,05	30%	9,69
Simvagen 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990743650	5,03	5,28	5,53	30%	3,01
Simvagen 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990743667	10,07	10,57	11,05	30%	5,74
SimvaHEXAL 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990623273	5,56	5,84	2,96	30%	4,63
SimvaHEXAL 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990623297	11,12	11,68	5,92	30%	9,24
SimvaHEXAL 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990623334	19,76	20,75	11,84	30%	15,53
Simvastatin Aurovitas, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990731565	1,94	2,04	3,64	30%	1,09
Simvastatin Aurovitas, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990731671	3,89	4,08	6,98	30%	2,09
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990723591	2,65	2,78	2,76	30%	1,65
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990723812	3,99	4,19	5,53	30%	1,92
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990723829	4,27	4,48	5,92	30%	2,05
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990724031	7,96	8,36	11,05	30%	3,53
Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05907553016012	4,18	4,39	5,53	30%	2,11
Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05907553016029	7,96	8,36	11,05	30%	3,53
Simvasterol, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990927616	5,94	6,24	2,76	30%	5,11
Simvasterol, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990927715	11,79	12,38	5,53	30%	10,11
Simvasterol, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990927838	22,03	23,13	11,05	30%	18,30
Vasilip, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990914012	5,08	5,33	2,76	30%	4,21
Vasilip, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990914111	10,78	11,32	5,53	30%	9,05
Vasilip, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990982714	17,28	18,14	11,05	30%	13,31
Vastan, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991073114	4,80	5,04	2,76	30%	3,91
Vastan, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991073213	10,11	10,62	5,53	30%	8,35
Ximve, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990935116	5,65	5,93	2,96	30%	4,72
Ximve, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990055722	10,51	11,04	5,53	30%	8,77
Ximve, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990935215	11,26	11,82	5,92	30%	9,39
Ximve, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990935314	18,99	19,94	11,84	30%	14,72
Zocor 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990365913	5,40	5,67	2,76	30%	4,54
Zocor 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990366026	10,79	11,33	5,53	30%	9,06

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Zocor 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990769124	21,58	22,66	11,05	30%	17,83
48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego							
Esetin, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991388669	18,36	19,28	13,75	30%	13,20
Etibax, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991402303	9,02	9,47	12,83	30%	3,85
Etibax, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991402310	28,99	30,44	37,54	30%	11,26
Ezehron, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991347161	15,57	16,35	12,83	30%	10,73
Ezen, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991096229	15,55	16,33	12,83	30%	10,71
Ezetimibe Genoptim, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991414450	9,01	9,46	12,82	30%	3,85
Ezoleta, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991311407	9,72	10,21	13,75	30%	4,13
Ezolip, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991304416	22,03	23,13	13,75	30%	17,05
Lipegis, tabletki, 10 mg	30 szt.	05909990996902	18,31	19,23	13,75	30%	13,15
Mizetam, tabl., 10+10 mg	30 szt.	05909991421601	20,41	21,43	13,75	30%	15,35
Mizetam, tabl., 10+20 mg	30 szt.	05909991421564	20,41	21,43	13,75	30%	15,35
Mizetam, tabl., 10+40 mg	30 szt.	05909991421526	20,41	21,43	13,75	30%	15,35
Coroswera, tabl. powł., 10 + 10 mg	30 szt.	03838989707057	19,36	20,33	13,75	30%	14,25
Coroswera, tabl. powł., 20 + 10 mg	30 szt.	03838989707064	19,36	20,33	13,75	30%	14,25
Ezehron Duo, tabl., 10 + 10 mg	28 szt.	05906414003352	19,87	20,86	12,83	30%	15,23
Ezehron Duo, tabl., 10 + 10 mg	56 szt.	05906414003369	39,74	41,73	25,67	30%	29,07
Ezehron Duo, tabletki, 20 + 10 mg	28 szt.	05906414003383	19,87	20,86	12,83	30%	15,23
Ezehron Duo, tabletki, 20 + 10 mg	56 szt.	05906414003390	39,74	41,73	25,67	30%	29,07
Ezehron Duo, tabl., 5 + 10 mg	28 szt.	05906414003321	19,87	20,86	12,83	30%	15,23
Ezehron Duo, tabl., 5 + 10 mg	56 szt.	05906414003338	39,74	41,73	25,67	30%	29,07
Rozesta, tabl., 10 + 10 mg	30 szt.	05909991463816	18,90	19,85	13,75	30%	13,77
Rozesta, tabl., 20 + 10 mg	30 szt.	05909991463830	18,90	19,85	13,75	30%	13,77
Rozesta, tabl., 5 + 10 mg	30 szt.	05909991463762	18,90	19,85	13,75	30%	13,77
Suwardio Plus, tabl., 10 + 10 mg	30 szt.	05907626708493	19,36	20,33	13,75	30%	14,25
Suwardio Plus, tabl., 10 + 10 mg	60 szt.	05907626709315	38,73	40,67	27,50	30%	26,98
Suwardio Plus, tabl., 20 + 10 mg	30 szt.	05907626708509	19,36	20,33	13,75	30%	14,25
Suwardio Plus, tabl., 20 + 10 mg	60 szt.	05907626709322	38,73	40,67	27,50	30%	26,98
Suwardio Plus, tabl., 5 + 10 mg	30 szt.	05907626708486	19,36	20,33	13,75	30%	14,25
Suwardio Plus, tabl., 5 + 10 mg	60 szt.	05907626709308	38,73	40,67	27,50	30%	26,98