



Rekomendacja nr 104/2022

z dnia 15 listopada 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Lojuxta (lomitapid)

w ramach programu lekowego

„Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych (ICD-10 E78.01)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

- 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

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

Uzasadnienie rekomendacji

Analiza kliniczna oparta została na jednoramiennym badaniu klinicznym Cuchel 2013 oceniającym skuteczność stosowania lomitapidu u chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną u dorosłych (HoFH).

Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi z brakiem danych dotyczących wpływu leczenia lomitapidem na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych stanowiących główną przyczyną wysokiej śmiertelności w populacji osób z homozygotyczną hipercholesterolemią. Ponadto niepewność budzi profil bezpieczeństwa, w związku z występowaniem podwyższonego gromadzenia lipidów w wątrobie u większości leczonych pacjentów a konsekwencje tego zjawiska nie są jasne.

W badaniu jednoramiennym wykazano, że w czasie 26 tygodni w populacji *intention to treat* stężenie cholesterolu LDL zostało istotnie statystycznie zmniejszone po podaniu lomitapidu – z 8,7 mmol/l do 4,9 mmol/l (redukcja o 40,1%). Wyniki stężenia cholesterolu LDL w 56. oraz 78. tygodniu były niższe, ale zachowano istotność statystyczną.

Długoterminowa obserwacja opisana w publikacjach D’Erasmus 2017, D’Erasmus 2021a, D’Erasmus 2021b oraz LOWER (Underberg 2020) wykazała istotne statystycznie obniżenie stężeń LDL-C, cholesterolu całkowitego oraz trójglicerydów. Nie ma natomiast w publikacjach odniesienia do istotnych klinicznie punktów końcowych oraz nie przedstawiono porównania względem grupy kontrolnej.

W ocenie profilu bezpieczeństwa w badaniu Cuchel 2013 wykazano, że najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Natomiast ChPL Lojuxta wskazuje, że lomitapid może powodować zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej oraz stłuszczenie wątroby.

Wytyczne kliniczne wskazują, że w leczeniu homozygotycznej postaci hipercholesterolemii kluczowe znaczenie ma wczesna diagnostyka i włączenie leczenia hipolipemizującego. Lekami pierwszoliniowymi są statyny, stosowane w wysokich dawkach, także w skojarzeniu z ezetimibem. W przypadku niewystarczającej efektywności u części pacjentów skuteczne mogą okazać się inhibitory PCSK9, a także aferezy LDL.

W 3 z 5 rekomendacjach Agencji HTA, negatywnie zaopiniowano refundację leku Lojuxta. Było to związane z brakiem lub niezauważalną dodatkową korzyść wynikającą ze stosowania lomitapidu u chorych z HoFH (CADTH 2015, G-BA 2014, IQWiG 2015).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie lomitapidu (LOM) w miejsce standardowej opieki (SoC) [redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują [redacted] publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej [redacted]. Wydatek ten nie ma przełożenia na istotne kliniczne punkty końcowe jak przeżycie lub uniknięcie zdarzenia sercowo-naczyniowego.

W opinii Prezesa, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki przeprowadzonych analiz nie ma podstaw do finansowania lomitapidu ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Lojuxta (lomitapidum), kapsułki twarde, 5 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001213, proponowana cena zbytu netto: [redacted]
- Lojuxta (lomitapidum), kapsułki twarde, 10 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001220, proponowana cena zbytu netto: [redacted]
- Lojuxta (lomitapidum) kapsułki twarde, 20 mg, 28, kaps., kod GTIN 05397203001237, proponowana cena zbytu netto: [redacted]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. [redacted]

Problem zdrowotny

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, spowodowaną mutacją genu receptora LDL (LDLR), apolipoproteiny B (APOB), konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexyny typ 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9) lub LDLRAP1. Istotą choroby jest zaburzenie wątrobowego klirensu lipoprotein o niskiej gęstości LDL (ang. *low-density lipoprotein*). Mutacje genu LDLR 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. Mutacje genu PCSK9 odpowiadają za poniżej 1% przypadków hipercholesterolemii rodzinnej. Gen LDLRAP1 koduje adaptorowe białko 1 receptora LDL, a mutacje tego genu odpowiadają za poniżej 1% przypadków hipercholesterolemii rodzinnej.

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

FH jest częstą chorobą monogenową prowadzącą do przedwczesnego rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji wystąpienia zawału serca i/lub udaru niedokrwiennego mózgu.

Alternatywna technologia medyczna

Najnowsze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH), zalecają stosowanie wysokich, maksymalnie tolerowanych dawek statyn (np. atorwastatyny i rozuwastatyny) w monoterapii lub w skojarzeniu np. z ezetymibem lub inhibitorami PCSK9 (ewolokumab, alirokumab). Wskazuje się także na możliwość dodatkowego zastosowania terapii zawierających takie leki jak sekwestranty kwasu żółciowego (żywice jonowymiennie), niacyna (kwas nikotynowy), probukol lub fibraty. W przypadku chorych na HoFH można także zastosować procedurę aferezy LDL. U chorych na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną w celu dalszej redukcji stężenia cholesterolu LDL

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych leczenie HoFH opiera się na stosowaniu maksymalnie tolerowanych dawek statyn, w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem lub w skojarzeniu z inhibitorami PCSK9, a także stosowaniu sekwestrantów kwasu żółciowego oraz fibrat. Stosuje się również procedurę aferezy LDL w celu dalszej redukcji stężeń cholesterolu we krwi.

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. 2022 poz.111), obecnie w Polsce ze środków publicznych w Polsce nie jest finansowana żadna technologia medyczna we wnioskowanym wskazaniu.

Wg Wnioskodawcy komparatorem dla ocenianej technologii jest terapia standardowa (maksymalnie tolerowane dawki statyn, w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem lub w skojarzeniu z inhibitorami PCSK9) z lub bez aferezy LDL.

Mając na uwadze powyższe, wybór terapii standardowej jako komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lojuxta jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie innego leczenia obniżającego stężenie lipidów i diety niskotłuszczowej, z jednoczesnym stosowaniem aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) lub bez niej, u dorosłych pacjentów

z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. *homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH).

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż zarejestrowane. Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów z potwierdzoną homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną kwalifikujących się do LDL-aferezy, zarejestrowane obejmuje wszystkich pacjentów z HoFH.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lomitapidu (LOM) w populacji chorych ze stwierdzoną HoFH:

- Cuchel 2013 (EMA 2013; abstrakt konferencyjny Blom 2016) – wieloośrodkowe, obserwacyjne, prospektywne badanie jednoramienne. Do badania włączono 29 pacjentów powyżej 18 r.ż., u których stosowano LOM od 1 do 26 tyg., od 26 tyg. LOM stosowano w zależności od profilu bezpieczeństwa terapii. Całkowity czas leczenia wynosił 78 tyg. (ocena skuteczności – od 1 do 26 tyg.; ocena bezpieczeństwa – od 26 tyg. do 78 tyg.), jednak pacjenci mogli przystąpić do długoterminowego przedłużenia badania (do 126 tyg.);
- D’Erasmus 2017 – wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie obserwacyjne obejmujące 15 pacjentów leczonych przez co najmniej 6 miesięcy LOM w skojarzeniu z terapią obniżającą stężenie lipidów. Okres obserwacji wynosił średnio 32,3 miesiąca;
- D’Erasmus 2021a – wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie kohortowe, do którego włączono 30 pacjentów stosujących LOM oraz 29 pacjentów stosujących aferezę LDL. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,5 roku w przypadku kohorty leczonej LDL-aferezą oraz 2,2 roku w przypadku kohorty leczonej LOM;
- D’Erasmus 2021b - wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie jednoramienne obejmujące 75 pacjentów leczonych LOM przez co najmniej 1 miesiąc. Mediana czasu obserwacji wynosiła 19 miesięcy;
- LOWER (Underberg 2020) - wieloośrodkowe, obserwacyjne, prospektywne, otwarte badanie jednoramienne, będące rejestrem chorych na HoFH. Do badania włączono 187 pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie LOM w czasie ostatnich 3 lat. W badaniu przedstawiono dane dla 5 lat, tj. zbierane w okresie od 1 marca 2014 r. do 28 lutego 2019 r.. W badaniu wskazano, że w Stanach Zjednoczonych włączeni chorzy będą obserwowani przez co najmniej 10 lat, a w Unii Europejskiej bezterminowo.

Jakość włączonych badań oceniono na:

- Cuchel 2013
 - wg skali NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby:***; Porównywalność: n/d; Punkt końcowy: ***;
 - wg skala NICE: 7/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno);

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

Dodatkowo do analizy oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LOM włączono również cztery przeglądy systematyczne:

- CADTH 2015a - celem przeglądu 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;
- Perry 2013 - celem przeglądu 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;
- Liu 2017 - przegląd systematyczny do którego włączono 9 badań, w tym 7 oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lomitapidu u chorych z HoFH;
- Wei 2022 - przegląd systematyczny, do którego włączono 18 badań dotyczących stosowania terapii lomitapidem u 120 pacjentów chorych na HoFH, w tym 106 dorosłych.

Wszystkie ww. przeglądy systematyczne zostały ocenione jako przeglądy o bardzo niskiej jakości wg skali AMSTAR 2.

Skuteczność kliniczna

Zmiana stężenia cholesterolu LDL

Analiza wyników badania Cuchel 2013 wykazała, że stężenie cholesterolu LDL zostało istotnie statystycznie zmniejszone po podaniu lomitapidu:

- w populacji *intention to treat* (ITT) w czasie 26 tygodni z 8,7 mmol/l do 4,9 mmol/l (redukcja o 40,1%)
- w populacji, która ukończyła badanie w czasie:
 - 26 tygodni - z 8,7 mmol/l do 4,3 mmol/l (redukcja o 50%);
 - 56 tygodni - z 8,7 mmol/l do 5,1 mmol/l (redukcja o 44%);
 - 78 tygodni - z 8,7 mmol/l do 5,4 mmol/l (redukcja o 38%);
 - 126 tygodni - z 8,9 mmol/l do 4,9 mmol/l (redukcja o 45,5%).

W ramach badania Cuchel 2013 przedstawiono częstość wystąpienia obniżenia stężenia LDL-C u pacjentów, którzy ukończyli badanie w 26 tygodniu od włączenia leczenia:

- u 19 (82,6%) z 23 pacjentów wystąpiła redukcja stężenia cholesterolu LDL o więcej niż 25%;
- u 12 (52,2%) z 23 pacjentów wystąpiła redukcja stężenia cholesterolu LDL o więcej niż 50%;
- u 8 (34,8%) z 23 pacjentów wystąpiło stężenie cholesterolu LDL poniżej 2,6 mmol/l;
- u 1 (4,3%) z 23 pacjentów wystąpiło stężenie cholesterolu LDL poniżej 1,8 mmol/l.

Badanie Cuchel 2013 nie wykazało istotnie statystycznie różnic w 26 tygodniu od włączenia leczenia między grupą pacjentów, którzy ukończyli badanie i u których zastosowano aferezę LDL w porównaniu do grupy, w której nie zastosowano aferezy LDL.

Długoterminowa obserwacja chorych na HoFH leczonych lomitapidem wykazała, że stosowanie interwencji wiąże się z istotną statystycznie 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 (brak informacji o uzyskaniu istotności statystycznej).

Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego

W populacji ITT wykazaną istotną statystycznie redukcję stężenia cholesterolu całkowitego (TC) o 36,4% po 26 tygodniach. W populacji, która ukończyła udział w badaniu istotnie statystycznie redukcja wyniosła 46%, 39% i 35% odpowiednio w 26., 52., 78. tygodniu (Cuchel 2013).

Nie wykazano IS różnic w odniesieniu do redukcji stężenia cholesterolu całkowitego w podgrupach stosujących aferezę LDL w porównaniu do niestosujących aferezy LDL (Cuchel 2013).

Zmiana stężenia cholesterolu HDL

Badanie Cuchel 2013 wykazało, że w populacji, która ukończyła badanie, w czasie 26 tygodni odnotowano IS redukcję stężenia cholesterolu HDL o 12%. Następnie do 78 tygodnia badania stężenie było zbliżone do wartości wyjściowych. Dane dla populacji chorych, która ukończyła 126-tygodniowy okres obserwacji wykazały natomiast znamienne statystycznie różnicę względem wartości wyjściowych (z 1,2 mmol/l do 1,1 mmol/l - redukcja o 8,3%).

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 wyjściowych, utrzymując wartości HDL-C zbliżone do górnej granicy normy (40-50 mg/dl) lub niższe.

Obserwacyjne badanie rzeczywistej praktyki klinicznej LOWER wykazało redukcję stężenia cholesterolu HDL w późniejszych etapach badania o:

- 6 mies. – 0,9%;
- 1 rok – 0,1%;
- 2 lata – 7,2%;
- 3 lata – 5,2%;
- 4 lata – 14,2%;
- 5 lat – 13,8%.

Zmiana stężenia trójglicerydów

Analiza wyników badania Cuchel 2013 wykazała istotną statystycznie redukcję stężenia trójglicerydów względem wartości wyjściowych:

- w populacji *intention to treat* (ITT) w czasie 26 tygodni z 1,2 mmol/l do 0,72 mmol/l (redukcja o 29%);
- w populacji, która ukończyła badanie w czasie:
 - 26 tygodni - z 1,0 mmol/l do 0,5 mmol/l (redukcja o 45%);
 - 56 tygodni - z 1,0 mmol/l do 0,7 mmol/l (redukcja o 29%);
 - 78 tygodni - z 1,0 mmol/l do 0,7 mmol/l (redukcja o 31%);
 - 126 tygodni - z 1,2 mmol/l do 0,7 mmol/l (redukcja o 37,5%).

Długoterminowa obserwacja chorych na HoFH, leczonych lomitapidem (D'Erasmo 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 (brak informacji o uzyskaniu istotności statystycznej):

- 6 mies. – redukcja o 24%;
- 1 rok – redukcja o 27,3%;
- 2 lata – redukcja o 23,6%;
- 3 lata – redukcja o 20,2%;
- 4 lata – redukcja o 14,9%;
- 5 lat – redukcja o 20,7%.

Bezpieczeństwo

W czasie badania Cuchel 2013 zarejestrowano 1 zgon wynikający z następstwa po zdarzeniu niepożądanym. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w okresie obserwacji do 78 tygodni były: zaburzenia żołądka i jelit (93,1%), zakażenia i zarażenia (58,6%), zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (51,7%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (41,4%).

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej LOWER w 5-letnim okresie obserwacji najczęściej rejestrowano zdarzenia niepożądane, takie jak: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (54,6%), zdarzenie w obrębie przewodu pokarmowego (46,5%), biegunka (33%), nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych lub parametrów życiowych (32,4%). W czasie badania LOWER odnotowano 8 zgonów.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Lojuxta lomitapid może powodować zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, aminotransferazy alaninowej [AlAT] i aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], oraz stłuszczenie wątroby. Nie stwierdzono równoczesnego ani późniejszego, istotnego klinicznie zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy krwi, wartości INR (ang. *international normalized ratio*) 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.

Na stronie WHO (baza VigiAccess) odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii substancją czynną lomitapid. 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%).

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), zabiegi chirurgiczne i medyczne (13).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych

W przeglądzie Wei 2022 wykazano, iż lomitapid istotnie obniża stężenie LDL-C, częstość stosowania LDL-aferezy oraz obniża ryzyko choroby sercowo-naczyniowej na podłożu miażdżycy (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD). Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, podwyższone stężenie AlAT 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).

Przegląd systematyczny Liu 2017 wykazał, że lomitapid obniżył poziom LDL-C, cholesterolu całkowitego, ApoB i trójglicerydów. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, podwyższone stężenie AlAT 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.

W przeglądzie CADTH 2015a w odniesieniu do wyników badania Cuchel 2013 wykazano, 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.

W przeglądzie Perry 2013 również odniesiono się do wyników badania pierwotnego Cuchel 2013 i podkreślono, 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.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- 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;
- nie odnaleziono badań eksperymentalnych z grupą kontrolną;
- nie obliczono 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 stosowało symwastatynę, nie można jednak określić u jakiego odsetka dawka była wyższa niż 40 mg;

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *Cost-utility analysis*, CUA) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA) w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent).

W analizie uwzględniono 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.

Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Stosowanie lomitapidu (LOM) porównano ze standardowym leczeniem (ang. *Standard of Care, Soc*), obejmującym stosowanie statyny, ezetymibu, preparatów złożonych stosowanych z lub bez aferezy LDL.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie lomitapidu (LOM) w miejsce standardowej opieki (SoC) [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania lomitapidu i standardowej terapii wyniósł [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy wspólnej. [redacted]

Przy wartości ICUR wartość maksymalna ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, wynosi [redacted]

Wg jednokierunkowej analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki mają alternatywne założenia dotyczące: stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, wieku początkowego pacjentów rozpoczynających terapię, bazowego poziomu LDL-C, kosztu aferezy, zmniejszenia poziomu LDL-C w stosunku do poziomu bazowego, częstości aferezy i odsetka chorych stosujących aferezę oraz źródeł założeń parametrów klinicznych do modelu. [redacted]

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości [redacted]

Ograniczenia

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem randomizowanych badań (RCT) wskazujących na wyższość lomitapidu (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) wobec standardowej terapii, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu leku Lojuxta, przy której przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu (SoC) o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania [REDAKTOWANE]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANE] pacjentów w I. oraz [REDAKTOWANE]) pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Lojuxta spowoduje [REDAKTOWANE] kosztów o [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

Zgodnie z analizą wrażliwości największy wpływ na wyniki miało przyjęcie alternatywnego 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).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych, wskazując na możliwość

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 analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- wytyczne PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT Diagnostyki i Leczenia Zaburzeń Lipidowych w Polsce 2021;
- III Deklaracja Sopocka - Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SF SN PTK) 2018 (Polska);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 (Wielka Brytania);
- Konsensus ekspertów z Południowej Korei (AHA) 2018 (USA);
- Australasia Network Consensus Working Group (ANCWG) 2021 (Australia);
- Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2021 (Kanada).

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 ezetymib, 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.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono rekomendacje:

- Haute Autorité de Santé - HAS 2014 (pozytywna);
- Zorginstituut Nederland - ZIN 2014 (pozytywna z ograniczeniem);
- Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health - CADTH 2015 (negatywna);
- Der Gemeinsame Bundesausschuss - G-BA 2014 (negatywna);
- The Institute for Quality in Healthcare - IQWiG 2015 (negatywna);

Pozytywna rekomendacja HAS została wydana dla Lojuxta (lomitapid) w leczeniu pacjentów z HoFH, którym wyczerpały się wszystkie inne opcje terapeutyczne. Podkreślono, że dodatkowa korzyść płynąca z leczenia chorych lomitapidem jest niska.

W rekomendacji warunkowo pozytywnej (Zorginstituut 2014) wskazano, iż całkowity wpływ na budżet refundacji leku Lojuxta nie powinien wynieść więcej niż 2,5 mln euro, uwzględniając maksymalną kwalifikującą się liczbę pacjentów leczonych lomitapidem.

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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Lojuxta jest finansowany krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.08.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.900.2022.17.MKO, PLR.4500.901.2022.19.MKO, PLR.4500.902.2022.18.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych: 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 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych (ICD-10 E78.01)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 101/2022 z dnia 14 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Lojuxta (lomitapid) w ramach programu lekowego: „Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych (ICD-10 E78.01)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2022 z dnia 14 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Lojuxta (lomitapid) w ramach programu lekowego: „Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych (ICD-10 E78.01)”;
2. Raport nr: OT.4231.35.2022 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lojuxta (lomitapid) w ramach programu lekowego: „Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych (ICD-10 E78.01)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 3 listopada 2022 r.