



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 101/2022 z dnia 14 listopada 2022 roku
w sprawie oceny leku Lojuxta (lomitapidum)
w ramach programu lekowego „Leczenie homozygotycznej
hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych (ICD-10 E78.01)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie 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,*

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

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Lojuxta, Lomitapidum, Kapsułki twarde, 5, 10 i 20 mg, 28, kaps. w ramach programu lekowego.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą prowadzącą do przedwczesnego rozwoju zmian miażdżycowych, a w konsekwencji wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, zawału serca i udaru niedokrwiennego. U podłoża choroby leży mutacja jednego z trzech genów odpowiedzialnych za metabolizm cholesterolu LDL: genu receptora LDL, apolipoproteiny B lub konwertazy proproteinowej subtilizyny/keksyny typ 9 (PCSK9). Istotą choroby jest upośledzony metabolizm cholesterolu skutkujący znacznym podwyższeniem jego stężenia we krwi. U nieleczonych pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną poziomy LDL-C przekraczają >500 mg/dL co wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych w bardzo młodym wieku. Leczenie opiera się przede wszystkim

na stosowaniu wysokich dawek statyn, w monoterapii jak i w skojarzeniu z ezetimibem, inhibitorów PCSK9 oraz aferez LDL. 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 ezetimibem.

Dowody naukowe

Podstawowe dowody na skuteczność i bezpieczeństwo lomitapidu pochodzą z prospektywnego jednoramiennego badania klinicznego (Cuchel 2013), w którym lek był stosowany w grupie 29 pacjentów ze zdiagnozowaną homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że stosowanie lomitapidu prowadzi do obniżenia poziomu LDL-C, z osiągnięciem plateau efektu po około 14 tygodniach leczenia. Począwszy od 14 do 26 tygodnia leczenia zakres redukcji poziomu LDL-C wahał się w zakresie 38-43% (tydzień 14 – 38%, tydzień 18 – 43%, tydzień 22 – 39%, tydzień 26 - 40%). Spośród 23 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu do 26 tygodnia, u 19 (83%) stwierdzono zmniejszenie stężenia LDL-C $\geq 25\%$, przy czym u 8 (35%) stwierdzono wartość LDL-C < 100 mg/dl, a u 1 — wartość LDL-C < 70 mg/dl w tym punkcie czasowym. Obserwowany wpływ na poziom LDL-C utrzymywał się w perspektywie długoterminowej (do 270 tygodni leczenia) (Cuchel 2013, Blom 2016). Zmiany w poziomie cholesterolu całkowitego były zbieżne z wynikami obserwowanymi dla LDL-C.

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%).

Chociaż w badaniach z wykorzystaniem lomitapidu nie wykazano poważnej hepatotoksyczności, to jednak w związku z obserwowanym zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych oraz objawami stłuszczenia (u większości leczonych osób), pacjenci podczas terapii lomitapidem powinni być objęci szczególnym nadzorem w tym aspekcie.

Dodatkowe dane dotyczące efektywności lomitapidu pochodzą z 3 obserwacyjnych badań retrospektywnych D'Erasmus 2017, D'Erasmus 2021a i D'Erasmus 2021b. W badaniach tych oceniano długoterminowy efekt leczenia lomitapidem. Wykazano, że leczenie długoterminowe nie obniża się wraz z czasem a osiągnięta wielkość redukcji poziomu LDL-C jest podobna do tej obserwowanej w innych badaniach.

Dostępne przeglądy systematyczne (bardzo niskiej jakości wg. skali AMSTAR), CADTH 2015a, Perry 2013, Liu 2017 oraz Wei 2022 potwierdzają dane uzyskane w badaniu pierwotnym.

Należy podkreślić, że nie są dostępne dane dotyczące skuteczności lomitapidu pochodzące z zaślepionych badań randomizowanych, jak również brak jest danych analizujących wpływ leczenia lomitapidu na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wytyczne kliniczne polskie (PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/ PTNT 2021) i zagraniczne (NICE 2019, ANCWG 2021) 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. Wśród leków nowszych wymienia się lomitapid, mipomersen (odmowa rejestracji przez EMA), ewinakumab oraz będący w badaniach w populacji homozygotycznej inclisiran. Eksperci kliniczni popierają finansowanie proponowanego produktu leczniczego.

Problem ekonomiczny

Oszacowany ICUR dla porównania lomitapidu i standardowej terapii znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej proponowanej ceny zbytu netto.

Podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lojuxta będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej. Należy zaznaczyć, że wnioskodawca nie zaproponował mechanizmu podziału ryzyka.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną (HAS 2014), jedną rekomendację warunkowo pozytywną (Zorginstituut 2014) i 3 rekomendacje negatywne (CADTH 2015, g-BA 2014, IQWiG 2015). W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę niewielką dodatkową korzyść płynącą z stosowania lomitapidu u chorych z HoFH a także niejasne znaczenie obserwowanego u pacjentów zwiększenia ilości tłuszczu w wątrobie, w tym ryzyka marskości wątroby.

Główne argumenty decyzji

Lomitapid jest lekiem wykazującym skuteczność w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii dorosłych. Chociaż dane dotyczące efektywności klinicznej nie pochodzą z badań najwyższej jakości wydaje się, że wpływ na obniżanie poziomu cholesterolu nie budzi większych wątpliwości. Nie jest znany wpływ leczenia lomitapidem na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych stanowiących główną przyczyną wysokiej śmiertelności w populacji osób z homozygotyczną hipercholesterolemią. Wątpliwości budzi profil bezpieczeństwa, w związku z występowaniem podwyższonego gromadzenia

lipidów w wątrobie u większości leczonych pacjentów a konsekwencje tego zjawiska nie są jasne.

Koszty leczenia lomitapidem wielokrotnie przekraczają ustawowy próg, a większość rekomendacji refundacyjnych jest negatywnych.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.35.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lojuxta (lomitapid) w ramach programu lekowego: Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych (ICD-10 E78.01)”. Data ukończenia: 3.11.2022 r.