



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Atorvastatinum, lovastatinum, simvastatinum
we wskazaniu: ciężka wtórna hipercholesterolemia
u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim
ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy
braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w
przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu
nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą
mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub
otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po
przeszczepianiu narządów**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania ze środków publicznych leków zawierających
daną substancję czynną we wskazaniach innych niż
wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTMiT-OT-434-36/2015

Data ukończenia: 20 styczeń 2016 r.

Wykaz skrótów

ALT – aminotransferaza alaninowa

AOTMiT, Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AUC – (ang. *area under curve*) pole pod krzywą

BMI – (ang. *Body Mass Index*) wskaźnik masy ciała

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CK – kinaza kreatynowa

FDA – U. S. Food and Drug Administration

GGN – górna granica normy

HDL-C – (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*) cholesterol frakcji lipoproteiny wysokiej gęstości

IMNM – (ang. *Immune-mediated necrotizing myopathy*) immunozależna miopatia martwicza

KDIGO – *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

LDL – lipoproteina niskiej gęstości

LDL-C – (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*) cholesterol frakcji lipoproteiny niskiej gęstości

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NHLBI – *National Heart, Lung and Blood Institute*

NLA – *National Lipid Association*

OATP (ang. *organic anion-transporting polypeptide* – polipeptydy transportujące aniony organiczne

PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

RCT – (ang. *randomized controlled trial*) badanie randomizowane z grupą kontrolną

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TG – trójglicerydy

TIA – przejściowy atak niedokrwienny

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. z 2015 r., poz. 345.)

Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

Wytoczne – „Wytoczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	8
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	10
3.1. Interwencja oceniana	10
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	12
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	13
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	13
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	14
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	24
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	24
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	31
7. Podsumowanie	32
8. Załączniki	34
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji.....	34
8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych	34
8.3. Strategie wyszukiwania publikacji	34
9. Piśmiennictwo	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancje czynne: atorvastatinum, lovastatinum, simvastatinum we wskazaniu zgodnym ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne: atorvastatinum, lovastatinum, simvastatinum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atorvastatinum, lovastatinum, simvastatinum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy o refundacji - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU.

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
atorvastatinum			
Apo-Atorva, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990787586	Apotex Europe B.V.
Apo-Atorva, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990787609	
Apo-Atorva, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990787647	
Atorgamma, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990792290	Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Atorgamma, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990792573	
Atorgamma, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990792887	
Atoris, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990336647	KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Atoris, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	5909990419173	
Atoris, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990623464	
Atoris, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	5909990623471	
Atoris, tabl. powł., 40 mg	90 tabl.	5909990623488	
Atoris, tabl. powł., 30 mg	30 tabl.	5909990885282	
Atoris, tabl. powł., 30 mg	60 tabl.	5909990885299	
Atoris, tabl. powł., 60 mg	30 tabl.	5909990885336	
Atoris, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	5909990885374	

Atoris, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990991815	
Atoris, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990991914	
Atoris, tabl. powl., 20 mg	60 tabl.	5909991013806	
Atorvagen, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990938926	Generics (UK) Ltd.
Atorvagen, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990938995	
Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990887262	Bluefish Pharmaceuticals AB
Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990887279	
Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990887286	
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990900053	Synoptis Pharma Sp. z o.o.
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990899920	
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990900275	
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 80 mg	30 tabl.	5909990900459	
Atorvastatin Vitama, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909991200787	Vitama S.A.
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990848904	123ratio Sp. z o.o.
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990849086	
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990849246	
Atorvasterol, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990077847	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
Atorvasterol, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990077939	
Atorvasterol, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990078028	
Atorvasterol, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	5909991041298	
Atorvox, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573400	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Atorvox, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573530	
Atorvox, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573547	
Atorvox, tabl. powl., 80 mg	30 tabl.	5909990849390	
Atractin, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078141	PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Atractin, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078264	
Atractin, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078356	
Atrox, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	5909991011383	Biofarm Sp. z o.o.
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991124618	
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	5907695215137	
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991124717	
Atrox 2,0 tabl. powl., 20 mg	60 tabl.	5907695215144	
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991124816	
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	5907695215151	
Corator, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991150914	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
Corator, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991151010	
Corator, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991151119	
Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990905508	S-LAB Sp. z o.o.
Lambrinex, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990905638	
Lambrinex, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990905782	
Larus, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078530	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
Larus, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078707	
Larus, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078790	
Pharmastatin, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990745340	STADA Arzneimittel AG,
Pharmastatin, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990745579	
Pharmastatin, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990745807	
Storvas CRT, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909991042097	Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
Storvas CRT, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909991042103	
Storvas CRT, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909991042134	
Storvas CRT, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	5909991042141	
Torvacard, tabl. powl., 80 mg	30 tabl.	5909990957071	Zentiva k.s.
Torvacard 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338290	
Torvacard 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338368	
Torvacard 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338436	
Torvacard 40, tabl. powl., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990338443	
Torvalipin, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990053179	Actavis Group hf

Torvalipin, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990053230	Sandoz GmbH
Torvalipin, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990053278	
Tulip, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990998814	
Tulip, tabl. powl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990998821	
Tulip, tabl. powl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990998838	
Tulip, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990998913	
Tulip, tabl. powl., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990998920	
Tulip, tabl. powl., 20 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990998937	
Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990810161	
Tulip 40 mg 40 mg	60 tabl.	5909990810178	
Tulip 40 mg 40 mg	90 tabl.	5909990810185	
Tulip 80 mg, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	5909990810208	
lovastatinum			
Liprox, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990842315	Biofarm Sp. z o.o.
Lovasterol, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990422159	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
Lovastin, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990756629	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
simvastatinum			
Apo-Simva 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990618279	Apotex Europe B.V.
Apo-Simva 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990618286	
Apo-Simva 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990618293	
Simcovas, tabl. powl., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990649532	Actavis Group PTC ehf.
Simcovas, tabl. powl., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990649655	
Simcovas, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909991048488	
Simcovas, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909991048495	
Simgal, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990860210	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Simgal, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990860319	
Simgal, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990860418	
Simorion, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990793853	Orion Corporation
Simorion, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909990794089	
Simorion, tabl. powl., 40 mg	98 tabl.	5909990794096	
Simorion, tabl. powl., 20 mg	28 tabl.	5909990794140	
Simorion, tabl. powl., 20 mg	98 tabl.	5909990794157	
Simratio 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991019723	ratiopharm GmbH
Simratio 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991019822	
Simratio 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991019945	
SimvaHEXAL 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990623273	Sandoz GmbH
SimvaHEXAL 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990623297	
SimvaHEXAL 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990623334	
Simvacard 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990940110	Zentiva k.s.
Simvacard 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990940219	
Simvacard 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990940318	
Simvachol, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990941025	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
Simvachol, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990941124	
Simvachol, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990941223	
Simvacor, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990336623	POLFARMEX S.A.
Simvacor, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990336630	
Simvagama 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991146016	Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Simvagama 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991146115	
Simvagama 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991146214	
Simvagen 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990743650	Generics [UK] Ltd
Simvagen 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990743667	
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990723591	Bluefish Pharmaceuticals AB
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	28 tabl.	5909990723812	
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990723829	
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909990724031	
Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5907553016012	Synoptis Pharma Sp. z

Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5907553016029	o.o.
Simvastatin Krka, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990436316	KRKA, d.d.
Simvastatin Krka, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990436415	
Simvastatinum 123ratio, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990635597	123ratio Sp. z o.o.
Simvastatinum 123ratio, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909990635658	
Simvastatinum Accord, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990706396	Accord Healthcare Limited
Simvastatinum Accord, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990706532	
Simvastatinum Accord, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909990706631	
Simvasterol, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990927616	Zakłady Farmaceutyczne POLPFARMA SA
Simvasterol, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990927715	
Simvasterol, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990927838	
Vasilip, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990914012	KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Vasilip, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990914111	
Vasilip, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909990982714	
Vastan, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991073114	PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Vastan, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991073213	
Ximve, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990055722	Recordati Polska sp. z o.o.
Ximve, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990935116	
Ximve, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990935215	
Ximve, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990935314	
Zocor 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990365913	MSD Polska Sp. z o.o.
Zocor 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990366026	
Zocor 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990769124	

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej (pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
3.	Atorvastatinum	doustna	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
30.	Lovastatinum	doustna	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
43.	Simvastatinum	doustna	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne *atorvastatinum*, *lovastatinum*, *simvastatinum*, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-OT-434-14-2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-14-2013.
przeprowadzenie wyszukiwania	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 nowe wytyczne kliniczne.

aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu nr AOTM-OT-434-14-2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	W rozdziale 6. niniejszego opracowania. zaprezentowano dane uzyskane dla ocenianej interwencji od NFZ pismem z dnia 15.01.2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 3 ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Patrz raport nr AOTM-OT-434-14-2013.

W ww. opracowaniu oceniono szersze wskazanie (wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia) niż aktualnie oceniane (ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów), tym samym zawiera się w nim oceniana populacja pacjentów.

Aktualizacja danych

Ponadto za wysoki poziom LDL-C u u dzieci i młodzieży uznaje się ≥ 130 mg/dl. Głównymi czynnikami wysokiego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej w tej grupie wiekowej są: ≥ 97 percentyl BMI, wysokie ciśnienie krwi z lekami, aktualne palenie, choroba Kawasaki z obecnym tętniakiem wieńcowym, cukrzyca typu I lub II, po przeszczepieniu serca, przewlekłe choroby nerek/choroba ostatniego stadium nerek/po przeszczepieniu nerki [NLA 2015].

Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości

Tabela 2. Stanowiska Rady Przejrzystości w sprawie wcześniej ocenianych statyn w aktualnie ocenianym wskazaniu.

Substancja czynna (postać)	Zakres wskazań pozarejestacyjnych (obecnym zleceniu)	2013 r.		
		Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu		
		Nr i data opinii	Treść (meritum) opinii	uzasadnienie opinii
Atorvastatinum (doustna)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	383/2013, 30.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: atorwastatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania w odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie niefarmakologiczne zostało uznane na nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.	Słabej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność atorwastatyny u dzieci od 10 roku życia, przede wszystkim z hipercholesterolemią rodzinną, w odniesieniu do redukcji poziomu cholesterolu LDL. Brak jest dostatecznych danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania statyn poniżej 10 roku życia dziecka. Również brak jest danych dotyczących wpływu leczenia statynami u dzieci, na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych. W populacji ogólnej osób dorosłych brak jest przekonujących danych potwierdzającej skuteczność statyn w pierwotnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, jeżeli 10-letnie ryzyko ich wystąpienia nie jest wysokie lub bardzo wysokie. Nie ma zatem uzasadnienia, aby stosować statyny u wszystkich dzieci do 18 roku życia z hipercholesterolemią wtórną. Przesłankę do stosowania statyn w ściśle wyselekcjonowanej grupie starszych dzieci i nastolatków, z przewlekłą chorobą nerek/zespołem nerczycowym i/lub cukrzycą typu 1 przebiegającą ze zmianami narządowymi, stanowią wyniki badań prowadzonych na dorosłych, z wymienionymi wyżej zespołami chorobowymi, potwierdzające skuteczność statyn

				w tej populacji. Zbliżone zalecenia sformułowano w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia hiperlipidemii u osób dorosłych.
Lovastatinum (doustna)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	408/2013, 30.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: lowastatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania w odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów. Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie nefarmakologiczne zostało uznane na nieskuteczne, a szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.	Słabej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność statyn u dzieci od 10 roku życia, przede wszystkim z hipercholesterolemią rodzinną, w odniesieniu do redukcji poziomu cholesterolu LDL. Brak jest dostatecznych danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania statyn poniżej 10 roku życia dziecka. Brak jest danych dotyczących wpływu leczenia statynami u dzieci na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych. W populacji ogólnej osób dorosłych brak jest przekonujących danych potwierdzającej skuteczność statyn w pierwotnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, jeżeli 10-letnie ryzyko ich wystąpienia nie jest wysokie lub bardzo wysokie. Nie ma zatem uzasadnienia, aby stosować statyny u wszystkich dzieci do 18 roku życia z hipercholesterolemią wtórną. Przesłankę do stosowania statyn w ściśle wyselekcjonowanej grupie starszych dzieci i nastolatków, z niewydolnością nerek/zespołem nerczycowym i/lub cukrzycą typu 1 przebiegającą ze zmianami narządowymi, stanowią wyniki badań prowadzonych u dorosłych, z wymienionymi wyżej zespołami chorobowymi, potwierdzające skuteczność statyn w tej populacji. Zbliżone zalecenia sformułowano w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia hiperlipidemii u osób dorosłych.
Simvastatinum (doustna)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	420/2013, 30.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: symwastatyna, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania w odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów. Refundacja jest uzasadniona w przypadkach, gdy leczenie nefarmakologiczne zostało uznane na nieskuteczne, a	Słabej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność statyn u dzieci od 10 roku życia, przede wszystkim z hipercholesterolemią rodzinną, w odniesieniu do redukcji poziomu cholesterolu LDL. Brak jest dostatecznych danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania statyn poniżej 10 roku życia dziecka. Brak jest danych dotyczących wpływu leczenia statynami u dzieci na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych. W populacji ogólnej osób dorosłych brak jest przekonujących danych potwierdzającej skuteczność statyn w pierwotnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych, jeżeli 10-letnie ryzyko ich wystąpienia nie jest wysokie lub bardzo wysokie. Nie ma zatem uzasadnienia, aby stosować statyny u wszystkich dzieci do 18 roku życia z hipercholesterolemią wtórną. Przesłankę do stosowania statyn

			szacowane ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest wysokie.	w ściśle wyselekcjonowanej grupie starszych dzieci i nastolatków, z niewydolnością nerek/zespołem nerczycowym i/lub cukrzycą typu 1 przebiegającą ze zmianami narządowymi, stanowią wyniki badań prowadzonych na dorosłych, z wymienionymi wyżej zespołami chorobowymi, potwierdzające skuteczność statyn w tej populacji. Zbliżone zalecenia sformułowane w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia hiperlipidemii u osób dorosłych.
--	--	--	--	--

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie na liście leków refundowanych w ocenianym wskazaniu nie znajdują się inne substancje czynne niż *atorvastatinum*, *lovastatinum*, *simvastatinum* [obwieszczenie MZ 2016].

Wytyczne kliniczne odnoszą się generalnie do statyn, bez wyszczególnienia konkretnych substancji czynnych. Obecnie na polskim rynku, oprócz aktualnie ocenianych statyn, dostępne są: *rozuwastatinum*, *fluvastatinum*, *pitavastatinum*, *pravastatinum* [obwieszczenie URPL 2015].

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 04-05 oraz 08 stycznia 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące wytycznych klinicznych dotyczących postępowania leczniczego u pacjentów pediatrycznych z wtórną hipercholesterolemią.

W tym celu przeszukano medyczne bazy danych: PubMed, Embase oraz dokonano aktualizacji stron przeszukiwanych w raporcie AOTM-OT-434-14-2013. Wytyczne wyszukiwano również przy pomocy wyszukiwarki google.pl oraz przeglądano wytyczne, wyszukane dla innych tematów ostatnio opracowywanych w Agencji dotyczących hipercholesterolemii (tj.: Rosulip Plus, Rapatha).

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono aktualizacji wytycznych, opisanych w raporcie AOTM-OT-434-14-2013, ale odnaleziono dwie nowe wytyczne kliniczne, które opisano poniżej.

Tabela 3. Zalecenia dotyczące leczenia hipercholesterolemii u osób <18 r.ż.

Organizacja, rok (przedmiot wytycznych)	Zalecenia kliniczne
NLA 2015 (leczenie pacjentów z dyslipidemią)	Dzieci w wieku ≥ 8 lat są potencjalnymi kandydatami do leczenia farmakologicznego obniżającego poziom lipidów. Rozważone mogą być: <ul style="list-style-type: none"> • przede wszystkim statyny, kiedy poziom LDL-C ≥ 190 mg/dl i lub nie-HDL-C ≥ 220 mg/dl, • dodatkowo czynniki ryzyka, które podwyższają poziom LDL-C i/lub nie-HDL-C oraz postępowanie zgodne z wytycznymi NHLBI 2011. Statyny i żywice jonowymienne są farmakologicznymi środkami z dowodami na skuteczność i bezpieczeństwo u dzieci i młodzieży. Ograniczone dowody w tej grupie wiekowej dotyczą inhibitorów wchłaniania cholesterolu (poziom dowodów naukowych: umiarkowany, siła: B) ¹
KDIGO 2013 (leczenie lipidowe w przewlekłych chorobach nerek)	U dzieci w wieku <18 lat z przewlekłymi chorobami nerek (włącznie z tymi leczonymi przewlekle dializami lub po transplantacji nerek) sugeruje się nie rozpoczynanie leczenia statynami lub połączeniami statyn/ezetymibu (2C) ² . Terapia statynami wykazała redukcję LDL-C u dzieci i młodzieży w wieku 8-18 lat bez negatywnego wpływu na wzrost, rozwój lub dojrzewanie płciowe. Jednak okres obserwacji badań był dość zmienny a dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone u dzieci z przewlekłymi chorobami nerek. To jest słaba rekomendacja, która odzwierciedla brak dowodów naukowych dla korzyści i bezpieczeństwa związanego z długotrwałym zastosowaniem tych leków. Lekarze powinni rozważyć przypadki indywidualnie, biorąc pod uwagę: kliniczne okoliczności,

¹ Siła rekomendacji B: istnieje umiarkowana pewność na podstawie dowodów naukowych, że korzyść netto jest umiarkowana do istotnej lub jest wysoka pewność, że korzyść netto jest umiarkowana.

Typ dowodów umiarkowany: RCT z małymi ograniczeniami wpływającymi na przedział ufności lub zastosowanie wyników; dobrze zaprojektowane i przeprowadzone nierandomizowane badania kontrolne i dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania obserwacyjne; dobrze przeprowadzono metaanaliza takich badań jak: umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu, dalsze badania mogą mieć wpływ na ich pewność w oszacowaniu efektu i może zmienić oszacowanie.

² Poziom 2: „my sugerujemy”, stopień C – niski – prawdziwy efekt może być znacząco różny od tego oszacowanego.

	<p>preferencje pacjenta oraz jego wiek. <u>Pacjenci (chłopcy w wieku >10 lat i dziewczynki, które miesiączkują, razem z ich rodzicami) z poważnym podwyższeniem LDL-C, którzy przykładają większą wartość do możliwości zapobiegnięcia incydentom sercowo-naczyniowym, a mniejszą uwagę do działań niepożądanych statyn mogą być kandydatami do ich stosowania – szczególnie ci z wieloma dodatkowymi czynnikami ryzyka, występującymi w historii choroby: przedwczesna choroba wieńcowa, cukrzyca, nadciśnienie, palenie papierosów i choroba nerek w ostatnim stadium.</u></p>
--	---

NLA – National Lipid Association, KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

W dniu 08 stycznia 2016 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania, przeprowadzonego w raporcie AOTM-OT-434-14-2013. W tym celu zaktualizowano strategie wyszukiwania i zaimplementowano je w bazach medycznych: PubMed, Cochrane Library i Embase.

Selekcję badań wykonała 1 osoba – dwuetapowo, najpierw po tytułach i abstraktach, a następnie – pełnych tekstach publikacji. Przeglądano badania opublikowane od 2013 r., w związku z faktem, że pierwotne wyszukiwanie przeprowadzono w listopadzie 2013 r. Kryteria włączenia badań do analizy, były takie same jak w pierwotnym raporcie, z wyjątkiem populacji, którą określono zgodnie z aktualnym zleceniem MZ (dzieci w wieku 10-18 lat z ciężką wtórną hipercholesterolemią (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepieniu narządów).

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono nowych badań.

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

1) Działania niepożądane

Informacje z ChPL Atoris (*atorvastatinum*), Lovastin (*lovastatinum*) i Simvastatin (*simvastatinum*) o bezpieczeństwie podano w opracowaniu AOTM-OT-434-14-2013.

Poniżej podano uzupełniające informacje z ChPL Lovastin (*lovastatinum*) dla dzieci i młodzieży:

Bezpieczeństwo i skuteczność lowastatyny (10, 20 i 40 mg na dobę) oceniano u 100 dzieci w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w kontrolowanych badaniach klinicznych trwających 48 tygodni u dorastających chłopców i 24 tygodni u dziewcząt, u których minął przynajmniej jeden rok od czasu wystąpienia pierwszej miesiączki. Dawki większe niż 40 mg nie były badane w tej populacji.

Profil bezpieczeństwa lowastatyny uzyskany podczas ograniczonej liczby kontrolowanych badań był na ogół podobny do profilu uzyskanego u pacjentów dorosłych; z wyjątkiem statystycznie znaczącego obniżenia stężenia LH u dziewcząt leczonych lowastatyną.

Nie stwierdzono wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców lub na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt.

2) Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tab. 4 Dane z Charakterystyk Produktów Leczniczych ocenianych substancji czynnych

Ostrzeżenia i środki ostrożności	Atoris (<i>atorvastatinum</i>)	Lovastin (<i>lovastatinum</i>)	Simvastatin Genoptim (<i>simvastatinum</i>)
Wpływ na wątrobę	<p>Przed rozpoczęciem leczenia, jak również okresowo podczas podawania leku, należy wykonać okresowe badanie kontrolne czynności wątroby. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby powinni być poddani badaniom czynności wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni być monitorowani aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość górnej granicy normy (GGN) zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Atoris.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Atoris pacjentom spożywającym znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.</p>	<p>Wstępne badania kliniczne wskazały znaczne (trzykrotne przekroczenie GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz u niektórych pacjentów. Zaburzenia te występowały najczęściej po 3-12 miesiącach stosowania lowastatyny. Nie stwierdzono przy tym żółtaczk, ani innych klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Nie występowały objawy nadwrażliwości. U jednego z pacjentów wykonano biopsję wątroby, która wykazała łagodne ogniskowe zapalenie wątroby. Niektórzy spośród badanych mieli nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby jeszcze przed zastosowaniem lowastatyny i (lub) pili znaczne ilości alkoholu. W przypadku pacjentów, u których przerwano podanie leku z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz, w tym u pacjenta u którego wykonano biopsję wątroby, aktywność aminotransferaz powoili wracała do wartości sprzed leczenia. W szeroko zakrojonych badaniach klinicznych lowastatyny, znaczne (trzykrotne przekroczenie GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,1% badanych w grupie otrzymującej placebo, u 0,1% w grupie przyjmującej 20 mg lowastatyny na dobę, u 0,9% w grupie przyjmującej 40 mg lowastatyny na dobę oraz 1,5% w grupie</p>	<p>Podczas badań klinicznych u kilku dorosłych pacjentów leczonych symwastatyną doszło do utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad trzykrotnie powyżej GGN). Po odstawieniu symwastatyny, aktywność aminotransferaz u tych pacjentów zwykle wracała powoli do wartości sprzed leczenia.</p> <p>Zaleca się wykonywanie testów określających czynność wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem stosowania leku, a następnie gdy będzie to wskazane klinicznie.</p> <p>U pacjentów, u których wymagane jest stosowanie symwastatyny w dawce 80 mg należy wykonać dodatkowy test przed zmianą dawkowania, 3 miesiące po zmianie dawkowania na 80 mg, a następnie co pewien czas (np. co pół roku) w pierwszym roku leczenia.</p> <p>Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz. U tych pacjentów należy niezwłocznie powtórzyć badania, a następnie przeprowadzać je częściej. Jeśli następuje dalsze zwiększanie aktywności aminotransferaz, zwłaszcza do wartości trzykrotnie większych od GGN i utrzymuje się, lek należy odstawić.</p> <p>Należy pamiętać, że ALT może pochodzić z mięśni, zatem</p>

		<p>przyjmującej 80 mg lowastatyny na dobę. Zaleca się oznaczenie aktywności aminotransferaz u pacjentów przed zastosowaniem lowastatyny oraz okresową kontrolę ich aktywności w czasie leczenia, zwłaszcza u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby lub pijących znaczne ilości alkoholu oraz u pacjentów, u których dawka zwiększona została do 40 mg na dobę lub więcej.</p> <p>Jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy przekroczy trzykrotnie GGN, należy rozważyć korzyść z leczenia w stosunku do ryzyka. Należy szybko ponownie oznaczyć aktywność aminotransferaz. Jeśli zwiększona aktywność utrzymuje się lub postępuje, produkt leczniczy należy odstawić. Lowastatyna, podobnie jak inne leki zmniejszające stężenie lipidów, powodowała niekiedy umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (poniżej trzykrotnej wartości GGN). Zmiany te występowały wkrótce po rozpoczęciu leczenia lowastatyną, zwykle były przemijające i nie towarzyszyły im żadne objawy chorobowe; odstawienie produktu leczniczego nie było konieczne.</p> <p>Lowastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy przebyli chorobę wątroby. Czynna choroba wątroby jest przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego.</p>	<p>zwiększona aktywność ALT i CK może wskazywać na miopatię. Po wprowadzeniu leku do obrotu rzadko zgłaszano śmiertelne i niezakończone zgonem przypadki niewydolności wątroby u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę. Jeśli w trakcie leczenia symwastatyną wystąpi poważne uszkodzenie wątroby z objawami klinicznymi i/lub hiperbilirubinemią lub żółtaczką, terapię należy natychmiast przerwać. Jeżeli nie zostanie znaleziona inna przyczyna, nie należy ponownie rozpoczynać podawania Simvastatin. Lek należy stosować ostrożnie u osób pijących znaczne ilości alkoholu.</p> <p>Po zastosowaniu symwastatyny, podobnie jak i po zastosowaniu innych leków zmniejszających stężenie lipidów, obserwowano umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (mniej niż trzykrotnie powyżej GGN). Zwiększenie to występowało wkrótce po rozpoczęciu leczenia symwastatyną, często było przemijające i nie towarzyszyły mu żadne dodatkowe objawy. Odstawienie leku nie było konieczne.</p>
Zapobieganie Udarom Poprzez Agresywne Obniżenie Poziomu Cholesterolu (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL)	<p>W dokonanej analizie post-hoc typów udarów u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie, którzy w ostatnim czasie przebyli udar mózgowy lub epizod TIA (przejściowy atak niedokrwienności), stwierdzono częstsze występowanie udarów krwotocznych w grupie pacjentów leczonych atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wzrost ryzyka był szczególnie zauważalny u pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia badania mieli w wywiadzie wcześniejszy udar krwotoczny bądź zawał lakunarny. W przypadku pacjentów z wcześniejszym udarem niedokrwinnym lub udarem krwotocznym w wywiadzie stosunek ryzyka i korzyści dla stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg nie jest jednoznaczny; w takich przypadkach przed rozpoczęciem leczenia należy wnikliwie rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego.</p>		
Wpływ na mięśnie szkieletowe	<p>Atorwastatyna podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe,</p>	<p>Lowastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może niekiedy wywołać miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem i obrzękiem, z</p>	<p>Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, wywołuje niekiedy miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem, z towarzyszącym zwiększeniem</p>

	<p>zapalenie mięśni i miopatię, która może prowadzić do rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu. Charakteryzuje się on znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (>10 razy GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek.</p>	<p>towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej, nawet kilkukrotnie przekraczającym górną granicę wartości prawidłowych. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek, spowodowanej mioglobinurią. Odnotowano rzadkie przypadki zejść śmiertelnych. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii.</p>	<p>aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej GGN. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobinurią. Odnotowano bardzo rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii.</p> <p>Jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy zależy od dawki. Według danych pochodzących z badania klinicznego, w którym 41 413 pacjentów było leczonych symwastatyną, 24 747 z nich (około 60%) włączono do badań ze średnim czasem obserwacji wynoszącym co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,03%, 0,08% i 0,61% przy dawkach wynoszących odpowiednio 20, 40 i 80 mg na dobę. W badaniach tych pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych produktów leczniczych powodujących interakcje.</p> <p>W badaniu klinicznym, w którym pacjenci po przebytych zawałach mięśnia sercowego byli leczeni symwastatyną w dawce 80 mg/dobę (średni okres obserwacji 6,7 roku), częstość występowania miopatii wyniosła około 1,0%, w porównaniu z 0,02% w grupie pacjentów, u których stosowano dawkę 20 mg/dobę. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w pierwszym roku leczenia. W każdym kolejnym roku częstość występowania miopatii wynosiła w przybliżeniu 0,1%.</p> <p>Ryzyko miopatii jest większe u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z innymi terapiami statynami wykazującymi taką samą skuteczność obniżenia poziomu LDL. W związku z tym, dawka symwastatyny 80-mg powinna być stosowana tylko u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, którzy nie osiągnęli celów leczenia przy pomocy niższych dawek oraz gdy korzyści stosowania przewyższają potencjalne ryzyko stosowania.</p> <p>U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg, u których jest konieczne podanie także innego leku, powinno się stosować mniejsze dawki symwastatyny lub stosować leczenie innymi statynami oparte na mniej prawdopodobnym wystąpieniu interakcji produktów leczniczych.</p>
<p>Pomiar aktywności kinazy kreatynowej</p>	<p>Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innych przyczyn zwiększających jej aktywność, ponieważ wówczas właściwa interpretacja wyników jest bardzo trudna. Jeśli podczas pierwszego oznaczenia aktywność CK</p>		<p>Kinaza kreatynowa (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, alternatywne przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczanej wartości.</p> <p>Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od GGN (ponad</p>

	jest istotnie podwyższona (>5 razy GGN), pomiaru należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników.		pięciokrotnie powyżej gGGN), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie po 5, a najpóźniej po 7 dni.
Oslabienie funkcji białek transportowych	-	-	<p>Oslabienie funkcji białek transportowych OATP (ang. <i>organic anion-transporting polypeptide</i> – polipeptydy transportujące aniony organiczne) w wątrobie może zwiększyć narażenie ogólnoustrojowe na symwastatynę i zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Oslabienie funkcji białek transportowych może wystąpić w wyniku hamującego oddziaływania innych leków (np. cyklosporyny) lub u pacjentów, którzy są nosicielami genotypu SLCO1B1 c.521T> C.</p> <p>Pacjenci będący nosicielami genu SLCO1B1 allelu c.521T> C kodującego mniej aktywne białka OATP1B1 mają zwiększone narażenie ogólnoustrojowe na symwastatynę i zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii. U pacjentów, u których nie przeprowadzono wcześniej badań genetycznych ryzyko wystąpienia miopatii podczas stosowania wysokiej dawki (80 mg) symwastatyny wynosi około 1%. Na podstawie wyników badania SEARCH (ang. <i>Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine</i>) ryzyko wystąpienia miopatii w ciągu roku u homozygotycznych nosicieli alleli C (określonej również genotypem CC), którym podawano dawkę 80 mg symwastatyny wynosi 15%, podczas gdy ryzyko u heterozygotycznych nosicieli allelu C (genotyp CT) wynosi 1,5%. Ryzyko u pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3%. Jeśli są dostępne wyniki badania genotypu na obecność allelu C, powinny być one uwzględnione przed zastosowaniem dawki 80 mg symwastatyny indywidualnie u każdego pacjenta podczas oceny stosunku korzyści do ryzyka. Należy unikać stosowania wysokich dawek u pacjentów będących nosicielami genotypu CC. Jednakże brak tego genu po przeprowadzeniu genotypowania nie wyklucza ryzyka wystąpienia miopatii.</p>
Śródmiąższowa choroba płuc	Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w trakcie leczenia niektórymi statynami, szczególnie w terapii długoterminowej. Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała i gorączkę). W razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie statynami.		Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc zgłaszano podczas stosowania niektórych statyn, w tym symwastatyn, szczególnie podczas długotrwałej terapii. Objawy mogą obejmować duszność, suchy kaszel oraz pogorszenie stanu ogólnego (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała oraz gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że rozwinęła się u pacjenta śródmiąższowa choroba płuc, należy zakończyć leczenie statyną
Cukrzyca	Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób		

	naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m ² , ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.		
Wpływ na narząd wzroku	-	Nawet u osób niestosujących żadnych leków z wiekiem postępuje zmętnienie soczewki. Wyniki długotrwałych obserwacji klinicznych nie wskazują na niepożądany wpływ lowastatyny na soczewki u ludzi.	-
Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	-	Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą rzadką. Lowastatyna jest w tych przypadkach mniej skuteczna. Prawdopodobną przyczyną jest brak aktywnych receptorów LDL. U osób z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lowastatyna częściej powoduje zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.	-
hiperglicydemia	-	Lowastatyna jedynie umiarkowanie zmniejsza stężenie triglicerydów i nie jest zalecana do leczenia zaburzeń, których głównym objawem jest hiperglicydemia (tzn. hiperlipidemia typu I, IV i V).	-
Przed leczeniem	<p>Atorwastatyna powinna być przepisywana z ostrożnością pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do rhabdomyolizy. Przed włączeniem leczenia statynami należy zbadać aktywność CK w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia czynności nerek, - niedoczynność tarczycy, - choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym, - wcześniejsze wystąpienie działania uszkadzającego mięśnie po stosowaniu statyn lub fibratów, - choroby wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu, - u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rhabdomyolizy, - w sytuacjach, w których stężenie statyny w osoczu może być zwiększone, np. interakcje oraz specjalne grupy pacjentów, w tym podgrupy genetyczne. <p>W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko rozpoczęcia leczenia względem możliwych korzyści, zaleca się także kontrolowanie objawów klinicznych. Jeśli aktywność CK jest w oznaczeniu początkowym istotnie podwyższona (>5 razy GGN) nie należy rozpoczynać leczenia.</p>	<p>Przed rozpoczęciem leczenia lowastatyną należy prowadzić leczenie niefarmakologiczne z zachowaniem odpowiedniej diety, zwiększeniem aktywności fizycznej, zmniejszeniem masy ciała. Zaleca się okresowe przerwanie leczenia lowastatyną w następujących przypadkach: ciężkie infekcje, niedociśnienie tętnicze, urazy, poważne zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe, duże zabiegi chirurgiczne (produkt leczniczy należy odstawić na kilka dni przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym), w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby o ostrym przebiegu, w której konieczne jest podjęcie leczenia internistycznego lub chirurgicznego, a także przy niekontrolowanych skurczach mięśni.</p>	<p>Przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki symwastatyny, należy poinformować wszystkich pacjentów o możliwości wystąpienia miopatii i zalecić szybkie zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia.</p> <p>Ostrożnie należy stosować u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rhabdomyolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - podeszły wiek (≥65 lat), - płeć żeńska, - zaburzenia czynności nerek, - oporna na leczenie lub nieleczona niedoczynność tarczycy, - indywidualny lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego, - pacjenci, u których w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie, - uzależnienie od alkoholu. <p>W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił szkodliwy wpływ statyn lub fibratów na mięśnie, leczenie innym produktem z tej grupy należy rozpocząć bardzo ostrożnie. Jeśli aktywność CK jest znacznie powyżej GGN (pięciokrotnie powyżej GGN), nie należy rozpoczynać</p>

Podczas leczenia	<ul style="list-style-type: none"> - Należy nakazać pacjentowi niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia bólów mięśniowych, kurczów lub osłabienia mięśni zwłaszcza, jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka. - Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta przyjmującego atorwastatynę, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona istotnie podwyższona (>5 razy GGN), lek należy odstawić. - Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to wówczas nawet gdy aktywność CK jest ≤ 5 razy GGN, należy rozważyć przerwanie terapii. - Jeśli objawy kliniczne ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej. - Leczenie atorwastatyną musi być przerwane, jeśli wystąpi istotne podwyższenie aktywności CK (>10 razy GGN) lub gdy wystąpi, bądź podejrzewa się wystąpienie rhabdomyolizy. - Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. <i>Immune-mediated necrotizing myopathy</i>, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami. 	-	<p>leczenia symwastatyną.</p> <p>Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statyny wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub kurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie statyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku fizycznym, jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej GGN).</p> <p>Należy rozważyć odstawienie symwastatyny, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie GGN, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli z jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, lek należy odstawić.</p> <p>Jeśli objawy ze strony mięśni ustąpiły i wartość CK powróciła do normy, można rozważyć powtórne podanie statyny w najmniejszej skutecznej dawce przy ścisłej kontroli stanu zdrowia pacjenta.</p> <p>Więcej przypadków miopatii obserwowano u pacjentów podczas stopniowego zwiększania dawki do 80 mg/dobę. Zaleca się okresowe oznaczanie stężenia CK ponieważ może być to przydatne do identyfikacji subklinicznych przypadków miopatii. Nie ma pewności, że takie postępowanie zapobiegnie miopatii.</p> <p>Leczenie symwastatyną należy przerwać na kilka dni przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym lub w przypadku wystąpienia poważnej choroby wymagającej leczenia internistycznego lub chirurgicznego.</p>
Jednoczesne leczenie z innymi produktami leczniczymi:	<p>Ryzyko wystąpienia rhabdomyolizy rośnie podczas stosowania atorwastatyny, lowastatyny jednocześnie z lekami, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub inhibitory transportera (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, erytromycyny, niacyny oraz ezetym bu. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków (nie</p>	<p>Ryzyko wystąpienia miopatii/rhabdomyolizy jest większe, jeśli lowastatynę stosuje się jednocześnie z następującymi substancjami:</p> <ul style="list-style-type: none"> - silne inhibitory CYP3A4: cyklosporyna, mibefradil, itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV lub nefazodon, zwłaszcza, jeśli są stosowane duże dawki lowastatyny. - leki zmniejszające stężenie lipidów (same mogą spowodować miopatię): gemfibrozyl i inne fibraty oraz niacyna w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (>1 g na dobę) zwłaszcza, jeśli stosowane duże dawki lowastatyny. - inne substancje: jednoczesne stosowanie amiodaronu lub werapamilu (lecz nie innych substancji blokujących kanał 	<p>Ryzyko miopatii i rhabdomyolizy znacznie wzrasta podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, nefazodon), jak również gemfibrozyl, cyklosporyna i danazol. Stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane.</p> <p>Ryzyko miopatii i rhabdomyolizy wzrasta również podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z dużymi dawkami symwastatyny. Ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy, może zwiększyć się podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego ze statynami.</p>

	<p>wchodzących w interakcje) zamiast wymienionych powyżej.</p> <p>W przypadkach konieczności jednoczesnego stosowania wymienionych leków z atorwastatyną należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. Jeśli pacjent otrzymuje leki zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny. W przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjenta.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego, dlatego też należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania atorwastatyny podczas terapii kwasem fusydowym.</p>	<p>wapniowy) z dużymi dawkami leków z grupy inhibitorów reduktazy HGM-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest zależne od dawki.</p>	<p>Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z inhibitorami CYP3A4: itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodone. Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (substancjami, które zwiększają AUC około pięciokrotnie lub więcej razy) jest konieczne, należy w tym czasie przerwać stosowanie symwastatyny (i zastosować inną statynę). Należy ponadto zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny z inhibitorami CYP3A4 o słabszym działaniu: flukonazolem, werapamilem, diltiazemem. Należy unikać jednoczesnego przyjmowania symwastatyny i soku grejpfrutowego.</p> <p>Stosowanie symwastatyny z gemfibrozylem jest przeciwwskazane. Ze względu na zwiększone ryzyko miopatii i rabdomiolizy, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg na dobę u pacjentów przyjmujących symwastatynę z innymi fibratami, z wyjątkiem fenofibratu.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania fenofibratu z symwastatyną, gdyż każdy z tych leków podawany w monoterapii może spowodować miopatię.</p> <p>Symwastatyna nie może być podawana z kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o rabdomiolizie (w tym ki ka śmiertelnych) u pacjentów otrzymujących takie połączenie leków). U pacjentów, u których stosowanie kwasu fusydowego ogólnoustrojowo jest konieczne, leczenie statynami, należy przerwać na okres leczenia kwasem fusydowym. Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie zasięgnął porady lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy osłabienia mięśni, ból lub tkliwość. Statyny mogą być ponownie wprowadzone siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, w których jest konieczne długotrwałe stosowanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego stosowania symwastatyny i kwasu fusydowego powinna być rozpatrywana indywidualnie dla każdego przypadku i pod ścisłym nadzorem lekarza.</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę z amiodaronem, amlodypiną, werapamilem lub diltiazemem.</p> <p>U pacjentów przyjmujących inne leki, mające umiarkowany wpływ hamujący na CYP3A4, jednocześnie z symwastatyną, (szczególnie w większych dawkach) może wzrosnąć ryzyko miopatii. Jeśli pacjent przyjmuje symwastatynę jednocześnie z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (substancje, które</p>
--	--	---	---

			<p>zwiększają AUC około 2-5 krotnie), może być konieczne dostosowanie dawki symwastatyny. W przypadku niektórych umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 np. diltiazemu, zalecane jest stosowanie 20 mg symwastatyny jako dawki maksymalnej.</p> <p>Obserwowano rzadkie przypadki rozwoju miopatii/rabdomiolizy podczas jednoczesnego przyjmowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę), z których każdy stosowany oddzielnie może powodować miopatię.</p> <p>Rozważając leczenie skojarzone symwastatyny z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach obniżających stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko oraz dokładnie monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych bólu mięśni, tkliwości lub osłabienia, szczególnie podczas pierwszych miesięcy leczenia oraz w przypadku zwiększenia dawki jednego z leków.</p> <p>Na podstawie wyników analizy tymczasowej przeprowadzonej przez niezależną komisję monitorującą bezpieczeństwo ujawniono, że częstość występowania miopatii jest wyższa u pacjentów z Chin leczonych symwastatyną w dawce 40 mg w skojarzeniu z kwasem nikotynowym/laropiprantem w dawkach wynoszących 2 000 mg/40 mg. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania symwastatyny u pacjentów z Chin (zwłaszcza w dawce wynoszącej 40 mg lub wyższej) jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach obniżających stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę. Ponieważ ryzyko rozwoju miopatii zależy od wielkości dawki, nie zaleca się stosowania symwastatyny w dawce 80 mg jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach obniżających stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę u pacjentów z Chin. Nie wiadomo, czy u innych pacjentów z Azji ryzyko rozwoju miopatii jest zwiększone w przypadku skojarzenia symwastatyny z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę.</p>
Stosowanie u dzieci i młodzieży	Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na rozwój dzieci.	W ograniczonej liczbie kontrolowanych badań nie stwierdzono wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców lub na długość cyklu miesięczkowego u dziewcząt. Dorastające dziewczęta należy poinformować o stosowaniu odpowiednich metod zapobiegania ciąży w trakcie leczenia lowastatyną. Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących stosowania lowastatyny i dzieci niedojrzałych	Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniano w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki. Profil działań niepożądanych u pacjentów leczonych symwastatyną był na ogół podobny do

		<p>plciowo lub u dziewcząt przed wystąpieniem pierwszego krwawienia miesiączkowego ani u pacjentów w wieku poniżej 10 lat.</p>	<p>profilu u pacjentów, którym podawano placebo. Dawek większych niż 40 mg nie badano w tej populacji. W tym ograniczonym, kontrolowanym badaniu nie stwierdzono wykrywalnego wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe u chłopców i dziewcząt ani jakiegokolwiek wpływu na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt. Dziewczęta należy poinformować o odpowiednich metodach zapobiegania ciąży podczas leczenia symwastatyną. U pacjentów w wieku < 18 lat nie przeprowadzono badań skuteczności ani bezpieczeństwa w odniesieniu do okresu leczenia > 48 tygodni i długotrwały wpływ leku na dojrzewanie fizyczne, umysłowe i płciowe jest nieznan. Nie badano stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku poniżej 10 lat ani dzieci w wieku przed dojrzewaniem i dziewcząt przed pierwszą miesiączką.</p>
Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku	-	<p>W badaniach klinicznych poświęconych stosowaniu lowastatyny i pacjentów powyżej 60 lat stwierdzono podobną skuteczność produktu leczniczego jak u pacjentów młodszych oraz nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania objawów niepożądanych ani odchyłeń w wynikach badań laboratoryjnych.</p>	-
Substancje pomocnicze biologicznie czynne	<p>Atoris, Lovastatin, Simvastatin zawierają laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>		

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

Aktualizacja

W dniu 11.01.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych komunikatów dotyczących stosowania ocenianych statyn na stronach URPL i FDA.

W wyniku wyszukiwania na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące zmian w ulotkach informacyjnych w zakresie działań niepożądanych dla leków:

- 1) Zocor (*simvastatinum*), Mevacor (*lovastatinum*), Lipitor (*atorvastatinum*), na podstawie danych porejestacyjnych, dodano niewydolność wątroby bez skutku śmiertelnego lub zakończona zgonem. Rzadko raportowano zaburzenia poznawcze (FDA październik 2011, FDA luty i kwiecień 2012).
- 2) Zocor (*simvastatinum*) według danych z badania klinicznego obejmującego 12 064 pacjentów z historią choroby – zawał mięśnia sercowego, którzy byli leczeni produktem leczniczym Zocor, częstość miopatii (niewyjaśnione osłabienie mięśni lub ich ból z CK w surowicy >10 raza) po dawce 80 mg/dzień wyniosła ok 0,9% w porównaniu do 0,01% dla dawki 20 mg/dzień. Częstość rhabdomyolizy (miopatia z CK > 40 raza GGN) u pacjentów przyjmujących 80 mg/dzień simwastatyny wyniosła ok 0,4% w porównaniu do 0% do dawki 20 mg/dzień. Częstość miopatii, w tym rhabdomyolizy, była wyższa podczas pierwszego roku, a następnie znacząco spadała podczas kolejnych lat leczenia. W badaniu tym pacjenci byli dokładnie monitorowani i niektóre interakcje między lekami były wyłączone (FDA czerwiec 2011). Na podstawie danych porejestacyjnych w zakresie działań niepożądanych dodano: zaburzenia erekcji i śródmiąższowe choroby płuc (FDA listopad 2010).
- 3) m.in.: Altoprev (*lovastatinum*), Mevacor (*lovastatinum*), Lipitor (*atorvastatinum*), Zocor (*simvastatinum*) na podstawie danych porejestacyjnych, raportowano rzadkie przypadki immunologicznej martwiczej miopatii związanej z zastosowaniem statyn (FDA październik 2012).
- 4) Altoprev (*lovastatinum*) na podstawie danych z badań klinicznych (467 pacjentów ze średnią ekspozycją na badany lek ok 11,6 tygodni), w których 3,2% pacjentów przerywało leczenie z powodu reakcji niepożądanych. To było podobne do przerywania leczenia w grupie placebo (2/34; 5,9%) i grupie lowastatyny (3,3%). Podwyższony poziom transaminaz powodował przerwanie leczenia u 6 (0,2%) z 3 304 pacjentów leczonych lowastyną i 4 (0,1%) z 3 301 z grupy placebo (FDA kwiecień 2014).
- 5) Lipitor (*atorvastatinum*) dodano zapalenie mięśni (marzec 2015). Na podstawie danych porejestacyjnych do reakcji niepożądanych zaliczono: anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy, pęcherzykowe wysypki (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, toksyczną martwicę naskórka), rhabdomyolizę, zmęczenie, zerwanie ścięgna, zawroty głowy, depresję, neuropatię obwodową i zapalenie trzustki (FDA luty 2012), a także niewydolność wątroby (FDA marzec 2009).
- 6) Do ulotek statyn dodano informacje o potencjalnych, nieciężkich i odwracalnych poznawczych działaniach niepożądanych (utrata pamięci, zagubienie itp.) oraz raportowano wzrost cukru we krwi i poziomu hemoglobiny glikowanej. FDA poinformowała, że wierzy, iż korzyść sercowo-naczyniowa związana ze stosowaniem statyn przewyższa nieduży wzrost ryzyka (FDA luty 2012).

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tab. 5 Oceniane substancje czynne wg aktualnego obwieszczenia MZ 2016

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Atorvastatinum										
Apo-Atorva, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990787586	7,94	8,34	9,64	4,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	6,78
Apo-Atorva, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990787609	14,74	15,48	17,94	8,18			30%	12,21
Apo-Atorva, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990787647	26,68	28,01	32,13	16,36			30%	20,68
Atorgamma, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990792290	4,32	4,54	5,84	4,09			30%	2,98
Atorgamma, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990792573	8,64	9,07	11,53	8,18			30%	5,8
Atorgamma, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990792887	17,28	18,14	22,25	16,36			30%	10,8
Atoris, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990336647	23,81	25	28,44	12,27			30%	19,85
Atoris, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	5909990419173	32,72	34,36	39,77	24,54			30%	22,59
Atoris, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990623464	21,6	22,68	26,79	16,36			30%	15,34
Atoris, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	5909990623471	46,12	48,43	54,85	32,72			30%	31,95
Atoris, tabl. powł., 40 mg	90 tabl.	5909990623488	75,6	79,38	87,76	49,08			30%	53,4
Atoris, tabl. powł., 30 mg	30 tabl.	5909990885282	14,36	15,08	18,52	12,27			30%	9,93
Atoris, tabl. powł., 30 mg	60 tabl.	5909990885299	28,62	30,05	35,47	24,54			30%	18,29
Atoris, tabl. powł., 60 mg	30 tabl.	5909990885336	35,53	37,31	42,73	24,54			30%	25,55
Atoris, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	5909990885374	46,14	48,45	54,87	32,72			30%	31,97
Atoris, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990991815	7,94	8,34	9,64	4,09			30%	6,78
Atoris, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990991914	10,91	11,46	13,92	8,18			30%	8,19
Atoris, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5909991013806	22,68	23,81	27,92	16,36			30%	16,47
Atorvagen, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990938926	7,78	8,17	10,62	8,18			-	30%
Atorvagen, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990938995	15,55	16,33	20,44	16,36	-	30%	8,99	

Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990887262	3,56	3,74	5,04	4,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	2,18	
Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990887279	6,38	6,7	9,16	8,18			30%	3,43	
Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990887286	12,31	12,93	17,04	16,36			30%	5,59	
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990899920	7,07	7,42	9,88	8,18			30%	4,15	
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990900053	3,54	3,72	5,02	4,09			30%	2,16	
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990900275	14,14	14,85	18,96	16,36			30%	7,51	
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 80 mg	30 tabl.	5909990900459	25,68	26,96	33,38	32,72			30%	10,48	
Atorvastatin Vitama, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909991200787	6,16	6,47	8,93	8,18			30%	3,2	
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990848904	4,31	4,53	5,83	4,09		ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	2,97	
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990849086	8,23	8,64	11,1	8,18			30%	5,37	
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990849246	16,5	17,33	21,44	16,36			30%	9,99	
Atorvasterol, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990077847	7,99	8,39	9,69	4,09			30%	6,83	
Atorvasterol, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990077939	15,98	16,78	19,24	8,18			30%	13,51	
Atorvasterol, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990078028	31,97	33,57	37,68	16,36			30%	26,23	
Atorvasterol, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	5909991041298	28,26	29,67	36,09	32,72			-	30%	13,19
Atorvox, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573400	7,34	7,71	9,01	4,09			ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia	30%	6,15
Atorvox, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573530	12,42	13,04	15,5	8,18	30%			9,77	
Atorvox, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573547	23,22	24,38	28,49	16,36	30%			17,04	
Atorvox, tabl. powl., 80 mg	30 tabl.	5909990849390	51,3	53,87	60,29	32,72	30%	37,39			
Atractin, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078141	6,03	6,33	7,63	4,09	30%	4,77			

Atractin, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078264	11,88	12,47	14,93	8,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	9,2
Atractin, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078356	23,76	24,95	29,06	16,36		30%	17,61	
Atrox, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909991011383	32,83	34,47	40,89	32,72		30%	17,99	
Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	5907695215137	6,38	6,7	9,16	8,18		-	30%	3,43
Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5907695215144	12,77	13,41	17,52	16,36		-	30%	6,07
Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	5907695215151	25,53	26,81	33,23	32,72		-	30%	10,33
Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991124618	7,75	8,14	9,44	4,09		ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	6,58
Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991124717	12,05	12,65	15,11	8,18		30%	9,38	
Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991124816	24,17	25,38	29,49	16,36		30%	18,04	
Corator, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991150914	7,14	7,5	8,8	4,09		30%	5,94	
Corator, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991151010	12,04	12,64	15,1	8,18		30%	9,37	
Corator, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991151119	20,49	21,51	25,62	16,36		30%	14,17	
Lambrinex, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990905508	4,86	5,1	6,4	4,09		30%	3,54	
Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990905638	8,21	8,62	11,08	8,18		30%	5,35	
Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990905782	16,19	17	21,11	16,36		30%	9,66	
Larus, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078530	6,19	6,5	7,8	4,09		30%	4,94	
Larus, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078707	6,66	6,99	9,45	8,18		30%	3,72	
Larus, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078790	19,04	19,99	24,1	16,36		30%	12,65	
Pharmastatin, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990745340	16,2	17,01	21,12	16,36		30%	9,67	
Pharmastatin, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990745579	8,64	9,07	11,53	8,18		30%	5,8	
Pharmastatin, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990745807	4,32	4,54	5,84	4,09	30%	2,98		

Storvas CRT, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909991042097	4,16	4,37	5,67	4,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	30%	2,81
Storvas CRT, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909991042103	8,32	8,74	11,2	8,18			30%	5,47
Storvas CRT, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909991042134	16,63	17,46	21,57	16,36			30%	10,12
Storvas CRT, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	5909991042141	33,26	34,92	41,34	32,72			30%	18,44
Torvacard, tabl. powl., 80 mg	30 tabl.	5909990957071	40,4	42,42	48,84	32,72		ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	25,94
Torvacard 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338290	7,86	8,25	9,55	4,09			30%	6,69
Torvacard 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338368	11,34	11,91	14,37	8,18			30%	8,64
Torvacard 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338436	19,98	20,98	25,09	16,36			30%	13,64
Torvacard 40, tabl. powl., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990338443	59,94	62,94	71,32	49,08			30%	36,96
Torvalipin, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990053179	7,29	7,65	8,95	4,09			30%	6,09
Torvalipin, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990053230	11,34	11,91	14,37	8,18			30%	8,64
Torvalipin, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990053278	19,44	20,41	24,52	16,36			30%	13,07
Tulip, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990998814	7,99	8,39	9,69	4,09			30%	6,83
Tulip, tabl. powl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990998821	15,98	16,78	19,24	8,18			30%	13,51
Tulip, tabl. powl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990998838	23,76	24,95	28,39	12,27			30%	19,8
Tulip, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990998913	12,96	13,61	16,07	8,18			30%	10,34
Tulip, tabl. powl., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990998920	23,22	24,38	28,49	16,36			30%	17,04
Tulip, tabl. powl., 20 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990998937	34,02	35,72	41,14	24,54			30%	23,96
Tulip 80 mg, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	5909990810208	51,8	54,39	60,81	32,72			30%	37,91
Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990810161	23,76	24,95	29,06	16,36			30%	17,61
Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	5909990810178	28,27	29,68	36,1	32,72	30%	13,2		
Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	90 tabl.	5909990810185	42,4	44,52	52,9	49,08	30%	18,54		
Lovastatinum										
Lovasterol, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990422159	14,04	14,74	15,82	3,39	We wszystkich zarejestrowanych	-	30%	13,45

Liprox, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990842315	12,85	13,49	14,57	3,39	wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	12,2
Lovastin, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990756629	11,99	12,59	13,67	3,39			30%	11,3
Simvastatinum										
Apo-Simva 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990618279	6,43	6,75	7,62	2,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,71
Apo-Simva 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990618286	11,39	11,96	13,7	5,45			30%	9,89
Apo-Simva 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990618293	18,9	19,85	22,96	10,91			30%	15,32
Simcovas, tabl. powl., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990649532	6,86	7,2	8,82	5,09			30%	5,26
Simcovas, tabl. powl., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990649655	14,25	14,96	17,9	10,18			30%	10,77
Simcovas, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909991048488	2,38	2,5	4,23	4,23			30%	1,27
Simcovas, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909991048495	4,75	4,99	8,1	8,1			30%	2,43
Simgal, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990860210	5,94	6,24	7,05	2,54			30%	5,27
Simgal, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990860319	11,88	12,47	14,09	5,09			30%	10,53
Simgal, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990860418	23,76	24,95	27,89	10,18			30%	20,76
Simorion, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990793853	3,62	3,8	4,61	2,54			30%	2,83
Simorion, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909990794089	14,47	15,19	18,12	10,18			30%	10,99
Simorion, tabl. powl., 40 mg	98 tabl.	5909990794096	50,76	53,3	60,07	35,63			30%	35,13

Simorion, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990794140	7,26	7,62	9,24	5,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	5,68
Simorion, tabl. powł., 20 mg	98 tabl.	5909990794157	25,38	26,65	30,99	17,81			30%	18,52
Simratio 10, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991019723	5,94	6,24	7,05	2,54			30%	5,27
Simratio 20, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991019822	11,88	12,47	14,09	5,09			30%	10,53
Simratio 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991019945	22,68	23,81	26,75	10,18			30%	19,62
SimvaHEXAL 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990623273	6,32	6,64	7,51	2,73			30%	5,6
SimvaHEXAL 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990623297	12,64	13,27	15,01	5,45			30%	11,2
SimvaHEXAL 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990623334	21,6	22,68	25,79	10,91			30%	18,15
Simvacard 10, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990940110	5,86	6,15	6,96	2,54			30%	5,18
Simvacard 20, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990940219	10,8	11,34	12,96	5,09			30%	9,4
Simvacard 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990940318	22,03	23,13	26,07	10,18			30%	18,94
Simvachol, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990941025	3,67	3,85	4,65	2,54			30%	2,87
Simvachol, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990941124	7,34	7,71	9,33	5,09			30%	5,77
Simvachol, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990941223	14,69	15,42	18,36	10,18			30%	11,23
Simvacor, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990336623	5,4	5,67	6,54	2,73			30%	4,63
Simvacor, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990336630	10,8	11,34	13,08	5,45			30%	9,27
Simvagama 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991146016	4,1	4,31	5,18	2,73			30%	3,27
Simvagama 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991146115	8,1	8,51	10,25	5,45			30%	6,44
Simvagama 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991146214	17,82	18,71	21,82	10,91			30%	14,18
Simvagen 20, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990743650	5,35	5,62	7,24	5,09			30%	3,68
Simvagen 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990743667	10,69	11,22	14,16	10,18	30%	7,03		
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990723591	3,19	3,35	4,16	2,54	30%	2,38		
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990723812	4,86	5,1	6,72	5,09	30%	3,16		
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990723829	5,18	5,44	7,18	5,45	30%	3,37		
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909990724031	9,61	10,09	13,03	10,18	30%	5,9		

Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5907553016012	5,4	5,67	7,29	5,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	3,73
Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5907553016029	10,85	11,39	14,33	10,18			30%	7,2
Simvastatin Krka, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990436316	5,29	5,55	6,36	2,54			30%	4,58
Simvastatin Krka, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990436415	11,72	12,31	13,93	5,09			30%	10,37
Simvastatinum 123ratio, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990635597	5,34	5,61	7,23	5,09			30%	3,67
Simvastatinum 123ratio, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909990635658	10,68	11,21	14,15	10,18			30%	7,02
Simvastatinum Accord, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990706396	1,57	1,65	2,46	2,46			30%	0,74
Simvastatinum Accord, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990706532	2,16	2,27	3,89	3,89			30%	1,17
Simvastatinum Accord, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909990706631	4,32	4,54	7,48	7,48			30%	2,24
Simvasterol, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990927616	6,05	6,35	7,16	2,54			30%	5,38
Simvasterol, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990927715	12,1	12,71	14,33	5,09			30%	10,77
Simvasterol, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990927838	24,19	25,4	28,34	10,18			30%	21,21
Vasilip, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990914012	5,29	5,55	6,36	2,54			30%	4,58
Vasilip, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990914111	11,72	12,31	13,93	5,09			30%	10,37
Vasilip, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909990982714	18,25	19,16	22,1	10,18			30%	14,97
Vastan, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991073114	5,27	5,53	6,34	2,54			30%	4,56
Vastan, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991073213	10,67	11,2	12,82	5,09			30%	9,26
Ximve, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990055722	10,69	11,22	12,84	5,09			30%	9,28
Ximve, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990935116	5,83	6,12	6,99	2,73			30%	5,08
Ximve, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990935215	11,45	12,02	13,76	5,45			30%	9,95
Ximve, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990935314	19,01	19,96	23,07	10,91	30%	15,43		
Zocor 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990365913	9,5	9,98	10,79	2,54	30%	9,01		
Zocor 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990366026	15,52	16,3	17,92	5,09	30%	14,36		
Zocor 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990769124	23,98	25,18	28,11	10,18	30%	20,98		

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Pismem z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał dane dotyczące finansowania ocenianych technologii. W piśmie zastrzeżono, że przekazane dane są niekompletne, a ich pozyskanie wiązało się z przyjęciem pewnych uproszczeń. Poniżej zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ. Dane NFZ dotyczą dwóch z trzech ocenianych substancji. Pismo NFZ ze szczegółowym opisem ograniczeń znajduje się w załączniku do niniejszego opracowania.

Tab. 6. Liczba pacjentów i kwota refundacji niektórych ocenianych substancji czynnych na podstawie pisma NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

Substancja czynna	Liczba pacjentów 03.2014 – 02.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2014 – 02.2015	Liczba pacjentów 03.2015 – 08.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2015 – 08.2015
Atorvastatinum	179	3 403,13	88	1 285,17
Simvastatinum	78	785,56	37	277,34

7. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne: *atorvastatinum*, *lovastatinum* i *simvastatinum* we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj: ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzyca typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów.

W ramach niniejszej oceny przeprowadzono aktualizację opracowania AOTM-OT-434-14-2013, które przygotowano dla podobnego problemu zdrowotnego (wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia).

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia oznacza zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu. U dzieci i młodzieży za wysoki poziom LDL-C uznaje się ≥ 130 mg/dl. Hipercholesterolemia wtórna występuje w szeregu schorzeń (np. choroby metaboliczne, zapalne, wątroby, nerek, infekcje, spowodowane lekami) stąd częstość jej występowania jest pochodną występowania choroby podstawowej - wartość ta jest trudna do oszacowania. Do głównych czynników wysokiego ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej u dzieci i młodzieży należą: ≥ 97 percentyl BMI, wysokie ciśnienie krwi z lekami, aktualne palenie, choroba Kawasaki z obecnym tętniakiem wieńcowym, cukrzyca typu I lub II, po przeszczepieniu serca, przewlekłe choroby nerek/choroba ostatniego stadium nerek/po przeszczepieniu nerki.

Oceniane technologie medyczne

Wszystkie oceniane substancje należą do grupy statyn, tj. inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, hamując kompetycyjnie aktywność reduktazy HMG-CoA. Obniżenie wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu stymuluje ekspresję receptorów dla lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni komórek hepatocytów, co w efekcie powoduje zwiększenie usuwania LDL-C z krwi oraz zmniejszenie stężeń krążącego LDL-C i innych lipoprotein zawierających apo B, w tym cząstek bogatych w trójglicerydy (TG).

Ww. statyny zarejestrowane są do stosowania w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL w pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii oraz w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne kliniczne odnoszą się generalnie do stosowania statyn, bez wyszczególnienia konkretnych substancji czynnych. W związku z czym alternatywną technologią dla ocenianych substancji czynnych może być inna statyna. Aktualnie w refundacji w analizowanym wskazaniu nie są refundowane inne leki niż te zawierające *atorvastatinum*, *lovastatinum* i *simvastatinum*.

Wyniki analizy klinicznej

W wyniku pierwotnego wyszukiwania odnaleziono 4 badania:

- Schanberg 2012 (pacjenci w wieku 10-12 lat z toczniem rumieniowatym układowym),
- Haller 2009 (chorzy w wieku 10-21 lat z cukrzycą typu I),
- de la Puente 2009 (osoby w wieku 4-17 lat z hiperlipidemią wtórną związaną z chorobami nerek: uporczywy zespół nerczycowy lub proteinuria, nawet po właściwym leczeniu, przewlekła niewydolność nerek lub transplantacja nerki),
- Sanjad 1997 (dzieci od 8 miesięcy do 15 lat z zespołem nerczycowym opornym na leczenie kortykosteroidami i różne modyfikacje terapii cytotoksycznych oraz normalnym lub łagodnym uszkodzeniem czynności nerek).

Jednak tylko 3 z nich odpowiadają aktualnemu problemowi zdrowotnemu, tj.: badanie Haller 2009, de la Puente 2009, Sanjad 1997. Badanie Schanberg 2012 dotyczy pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym, który należy do umiarkowanych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

W RCT (*cross-over*) Haller 2009 w grupie atorwastatyny 20 mg/dzień w porównaniu do placebo (n=45) wykazano znamienne statystycznie obniżenie poziomu zarówno cholesterolu całkowitego, jak i LDL-C oraz brak istotnych zmian w HDL-C i TG w 12 tygodniowym okresie obserwacji. W RCT (*cross-over*) de la Puente 2009 w 12 miesięcznym okresie obserwacji stosowanie diety i 5-20 mg (w zależności od masy ciała) symwastatyny powodowało istotne statystycznie obniżenie poziomu cholesterolu, LDL-C i TG oraz brak znamienych różnic w poziomie HDL-C. W badaniu Sanjad 1997 w wyniku zastosowania lowastatyny max

40 mg/dzień (n=7) i symwastatyny max 20 mg/dzień (n=4) stwierdzono obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego, LDL-C oraz TG oraz brak istotnych zmian poziomu HDL-C w okresie obserwacji 1-5 lat (średnia 2,7 lat).

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono nowych badań.

Bezpieczeństwo

W badaniu de la Puente 2009 nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie: zdarzeń niepożądanych. W badaniu Sanjad 1997 podano, że leczenie było dobrze tolerowane.

Do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) w populacji dzieci i młodzieży wg ChPL Atoris (*atorvastatinum*) należą: ból głowy, ból brzucha, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i fosfokinazy kreatynowej we krwi. Wg ChPL Lovastin (*lovastatinum*) są to zaburzenia: układu pokarmowego (ból brzucha, zaparcia, biegunka, niestrawność, wzdęcia, nudności), mięśniowo-szkieletowego (mimowolne skurcze mięśni, bóle mięśniowe), nerwowego (zawroty głowy, bóle głowy), widzenia oraz osłabienie czy wysypka. W ChPL Simvastatin nie raportowano częstych działań niepożądanych.

Na podstawie głównie danych porejestracyjnych po leczeniu statynami mogą wystąpić: niewydolność wątroby bez skutku śmiertelnego lub zakończona zgonem, hiperglikemia oraz rzadko: zaburzenia poznawcze, immunologiczna martwiczka miopatia związana z leczeniem. Ponadto po terapii *simvastatinum* obserwowano przypadki rhabdomyolizy, *lovastatinum* – podwyższonego poziomu transaminaz (podobnie jak po innych statynach), a po *atorvastatinum* – zapalenia mięśni, rhabdomyolizy, pęcherzykowej wysypki, anafilaksji, obrzęku naczynioruchowego (w ChPL Lovastin określono je jako ciężkie działania niepożądane), zapalenia trzustki, neuropatii obwodowej, zmęczenia, zerwania ścięgna, zawrotów głowy, depresji.

Rekomendacje kliniczne

Wytyczne kliniczne odnalezione w pierwotnym wyszukiwaniu podają, że jeśli pomimo leczenia choroby podstawowej dyslipidemia nadal występuje, pacjent wymaga postępowania dietetycznego, a terapii farmakologicznej w sytuacji niewystarczającej odpowiedzi na zmianę stylu życia. W polskiej wytycznej PTD 2013 poinformowano, że statyny mogą być zastosowane u dzieci >10 r.ż., z cukrzycą z współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka miażdżycy przy stężeniu LDL-C >130 mg/dl. W amerykańskiej wytycznej NHLBI 2011 podano, że wdrożenie terapii statynami można rozważyć u dzieci w wieku ≥ 10 lat, jeżeli obniżenia LDL-C nie udało się uzyskać wcześniej zastosowanymi metodami, z czynnikami zaliczanymi do wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, m.in.: cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek/chorobą nerek w ostatnim stadium/po przeszczepieniu nerki, w celu osiągnięcia celu terapeutycznego jakim jest LDL-C ≤ 100 mg/dl. Leczenie obejmujące, m.in. statyny można rozpocząć u wszystkich pacjentów w wieku ≥ 1 rok, po transplantacji serca oraz rozważyć u chorych ≥ 10 lat z chorobą Kawasaki z jednoczesnym tętniakiem wieńcowym, aby osiągnąć cel terapeutyczny³.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania, odnaleziono 2 wytyczne kliniczne. W zaleceniach amerykańskich NLA 2015 podano, że statyny można rozważyć u osób ≥ 8 r.ż., kiedy poziom LDL-C ≥ 190 mg/dl i lub nie-HDL-C ≥ 220 mg/dl, natomiast w sytuacji dodatkowych czynników ryzyka rekomendują postępowanie opisane w wytycznych NHLBI 2011. W międzynarodowych wytycznych KDIGO 2013 można stosować statyny u osób < 18 r.ż. (chłopcy w wieku >10 lat i miesiączkujące dziewczynki) z poważnym podwyższeniem LDL-C, szczególnie gdy mają wiele dodatkowych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie, tj.: przedwczesna choroba wieńcowa, cukrzyca, nadciśnienie, palenie papierosów i choroba nerek w ostatnim stadium.

³ Cel terapeutyczny określono jako BMI ≤ 85 percentyla dla wieku/płci; ciśnienie krwi ≤ 90 percentyla dla wieku/płci; poziom LDL-C ≤ 100 mg/dl, TG < 90 mg/dl, nie-HDL-C < 120 mg/dl; stężenie glukozy na czczo < 100 mg/dl, HbA1c $< 7\%$.

8. Załączniki

8.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna we wskazaniu: wtórna hipercholesterolemia u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-OT-434-14/2013. Warszawa, 28 listopada 2013 r.

8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych

Pismo NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

8.3. Strategie wyszukiwania publikacji

Baza Cochrane Library

Lp	Hasła	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Lovastatin] explode all trees	1537
#2	MeSH descriptor: [Simvastatin] explode all trees	1226
#3	atorvastatin or lovastatin or simvastatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5380
#4	Enter terms for search #1 or #2 or #3	5380
#5	Enter terms for search hypercholesterolemia or hipercholesterolemia or hypercholesterolaemia or hipercholesterolaemia or cholesterol	24016
#6	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	2463
#7	MeSH descriptor: [Cholesterol] explode all trees	8512
#8	Enter terms for search #5 or #6 or #7	24022
#9	Enter terms for search secondary or acquired	72542
#10	Enter terms for search child or children or adolescent* or juvenile* or youth or pediatric	169882
#11	Enter terms for search #4 and #8 and #9 and #10	29

Data wyszukiwania: 04.01.2015 r.

Embase

Lp	Hasła	Wyniki
1	(atorvastatin or simvastatin or lovastatin).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	51033
2	exp atorvastatin/	27913
3	exp simvastatin/	30273
4	exp lovastatin/	13613
5	1 or 2 or 3 or 4	54369
6	(hypercholesterolemia or hipercholesterolemia or hypercholesterolaemia or hipercholesterolaemia or cholesterol).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	306229
7	exp hypercholesterolemia/	51776
8	exp cholesterol/	200791
9	6 or 7 or 8	307128
10	(secondary or acquired).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	924566
11	5 and 9 and 10	2890
12	limit 11 to (school child <7 to 12 years> or adolescent <13 to 17 years>)	27
13	(child or children or adolescent\$ or juvenile\$ or youth or pediatric).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	2182229
14	5 and 9 and 10 and 13	78

Data wyszukiwania: 04.01.2015 r.

PubMed

Lp	Hasła	Wyniki
#38	Search (#28 AND #32 AND #33) Filters: Child: birth-18 years	26

#37	Search (#28 AND #32 AND #33)	763
#36	Search (#34 AND #35)	30
#35	Search (child OR children OR adolescent* OR juvenile* OR youth OR pediatric)	3179690
#34	Search (#28 AND #32 AND #33)	763
#33	Search (secondary OR acquired)	1106019
#32	Search (#25 OR #26 OR #27)	256683
#28	Search (#18 OR #21 OR #22 OR #23 OR #19 OR #24)	17844
#27	Search cholesterol[MeSH Terms]	141127
#26	Search hypercholesterolemia[MeSH Terms]	23085
#25	Search (hypercholesterolemia OR hipercholesterolemia OR hypercholesterolaemia IR hipercholesterolaemia OR cholesterol)	256683
#24	Search simvastatin[MeSH Terms]	6292
#19	Search atorvastatin[Supplementary Concept]	0
#23	Search lovastatin[MeSH Terms]	9382
#22	Search lovastatin[Supplementary Concept]	4243
#21	Search simvastatin[Supplementary Concept]	6292
#18	Search (atorvastatin or lovastatin or simvastatin)	17844

Data wyszukiwania: 04.01.2015 r.

9. Piśmiennictwo

ChPL Atoris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atoris (atorwastatyna) http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Atoris_tab_pow_10_20_40.pdf
ChPL Lovastatin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lovastin (lowastatyna) http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Lovastin_tabl.pdf
ChPL Simvastatin Genoptim	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simvastatin (symwastatyna) http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Simvastatin_Genoptim.pdf
De la Puente 2009	García-de-la-Puente S i in. Efficacy of simvastatin in children with hiperlipidemia secondary to kidney disorders. <i>Pediatr Nephrol</i> (2009) 24:1205–1210
FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration http://www.fda.gov/
Haller 2009	Haller MJ, Stein JM, Shuster JJ, et al. Pediatric Atorvastatin in Diabetes Trial (PADIT): a pilot study to determine the effect of atorvastatin on arterial stiffness and endothelial function in children with type 1 diabetes mellitus. <i>J Pediatr Endocrinol Metab</i> 2009;22:65-8
KDIGO 2013	Eknoyan G., et al., Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. <i>Kidney International Supplements</i> , November 2013.
NLA 2015	Jacobson TA, et al., National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. National Lipid Association Recommendations - Part 2. <i>Journal of Clinical Lipidology</i> (2015) 9, S1–S122
Obwieszczenie MZ 2016	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86) http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0009/37944/Zalaczn_k-do-obwieszczenia.pdf
Obwieszczenie URPL 2015	Obwieszczenie Prezesa Urzędu Reejstracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych I Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf
Sanjad 1997	Sanjad SA, al-Abbad A, al-Shorafa S. Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. <i>J Pediatr</i> 1997;130:470-4
Schanberg 2012	Schanberg LE i in. Use of Atorvastatin in Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. <i>ARTHRITIS & RHEUMATISM</i> Vol. 64, No. 1, January 2012, pp 285–296
URPL	Strona internetowa Urzędu Reejstracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych I Produktów Biobójczych http://urpl.gov.pl/