

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 8/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.  
w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Zaranta  
(rosuvastatinum) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia  
(typu IIa, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej  
hipercholesterolemii), jako świadczenia gwarantowanego**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku „Zaranta” (rosuvastatinum) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii), jako świadczenia gwarantowanego z odpłatnością 30% limitu finansowania.*

**Uzasadnienie**

Produkt leczniczy Zaranta (rozuwastatyna) jest najmocniejszą z aktualnie dostępnych na rynku statyn. Jest lekiem o dobrze udokumentowanej skuteczności klinicznej. Jej stosowanie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podobnej skali i nasileniu jak w przypadku innych leków z grupy statyn. Terapia z wykorzystaniem rozuwastatyny jest tańsza w porównaniu z komparatorami, przy zapewnieniu porównywalnej skuteczności klinicznej.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie oceny raportu „Zaranta® (rozuwastatyna) w leczeniu pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii)” nr AOTM-OT-433-13.<sup>1</sup>

**Problem zdrowotny**

Choroby sercowo-naczyniowe są jedną z głównych przyczyn śmiertelności w Polsce. Najczęstszym czynnikiem ryzyka tych schorzeń w populacji polskiej są zaburzenia lipidowe, stwierdzone u ponad 60% dorosłych Polaków (prawie 18 mln). Hipercholesterolemia to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C)  $\geq 115$  mg/dl ( $\geq 3$  mmol/l) oraz cholesterolu całkowitego  $\geq 190$  mg/dl ( $\geq 5$  mmol/l) w osoczu. Redukcja stężenia cholesterolu całkowitego w osoczu o 10% powoduje zmniejszenie zapadalności na chorobę wieńcową o 25% po 5 latach, natomiast redukcji stężenia frakcji LDL-C o 1 mmol/l (40 mg/dl) towarzyszy zmniejszenie incydentów wieńcowych o 20%. Również pacjenci, u których nie osiągnięto docelowych wartości lipidogramu, odnoszą korzyść z leczenia hipolipemizującego.<sup>1,2</sup>

Pacjenci dotknięci rodzinnymi dyslipidemiami, schorzeniami uwarunkowanymi genetycznie, cierpią z powodu przedwczesnego rozwoju chorób sercowo-naczyniowych już w młodości, wskutek konstytutywnie podwyższonego (5-6 razy) stężenia triglicerydów oraz frakcji LDL-C cholesterolu.<sup>1,3</sup>

**Obecna standardowa terapia**

Rodzaj leczenia wybiera się w zależności od ustalonego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Pierwszym rzutem leczenia łagodnych postaci hipercholesterolemii jest modyfikacja diety. Powinno się ograniczyć spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych ( $< 7\%$  zapotrzebowania energetycznego tj.  $< 15$  g/d) oraz spożycie cholesterolu ( $< 200$  mg/dl). Zaleca się spożycie jedno- i wielonasyconych kwasów tłuszczowych, które zmniejszają stężenie LDL-C i zwiększają stężenie HDL-C. W cięższych przypadkach hipercholesterolemii stosuje się farmakoterapię:

- Statyny tj.: atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, simwastatyna, rozuwastatyna – stanowią leki z wyboru.
- żywice jonowymienne tj.: kolestypol, cholestyramina, kolesewelam, stosowane w sytuacjach przeciwwskazań, nietolerancji lub nieskuteczności leczenia statynami (dodanie żywic do statyn powoduje addytywne zmniejszenie stężenia LDL-C);
- inhibitor wchłaniania cholesterolu – ezetymib stosowany jako monoterapia w przypadku nietolerancji statyn, a u osób z ciężką hipercholesterolemią jako leczenie skojarzone ze statyną;
- kwas nikotynowy.

Jest możliwe również leczenie z pomocą aferezy LDL, czyli pozaustrojowego usuwania LDL-C. Technika ta jest stosowana u osób z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną. Metoda najskuteczniejsza, lecz bardzo droga. Dodatkowo chorzy powinni przyjmować silną statynę w dużej dawce.<sup>4,5</sup>

### Opis świadczenia

Rozuwastatyna (ROZ; kod ATC: C10A A07; inhibitory reduktazy HMG-CoA) jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu. Zwiększa ona ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości LDL i VLDL.<sup>6</sup>

Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia pacjent powinien stosować dietę mającą na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu. Dawkowanie leku należy ustalić indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie. Dawka początkowa to 5 lub 10 mg/dobę zarówno dla wcześniej nieleczonych, jak i leczonych innymi statynami. Po 4 tyg. leczenia dawkę można zwiększyć. Lek ma postać farmaceutyczną doustnych tabletek powlekanych (okrągłe, obustronnie wypukłe, białe lub prawie białe).<sup>6</sup>

Produkt leczniczy Zaranta dopuszczono do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w dniu 13.04.2010 r. Numery pozwoleń to: 16721 (dla dawki 5 mg), 16722 (dla 10 mg), 16723 (dla 20 mg), 16724 (dla 40 mg).<sup>6</sup>

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Zaranta® może być stosowany we wskazaniach:<sup>6</sup>

- pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych (typu IIa, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.
- rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.
- zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, jako dodatek do działań mających na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka

Niniejsze stanowisko dotyczy wskazania: pierwotna hipercholesterolemia typu IIa, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii.

Rozuwastatyny, w postaci preparatów Crestor oraz Rosucard, były już przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej, uzyskując pozytywną rekomendację do finansowania ze środków publicznych we wskazaniu:

- leczenie pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszanej dyslipidemii (typu IIb) oraz rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii – dla leku Crestor;
- leczenie pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa bez heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej) lub mieszanej dyslipidemii (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające, oraz rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe – dla leku Rosucard.

### **Efektywność kliniczna**

[Redacted text block]

### **Bezpieczeństwo stosowania**

[Redacted text block]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego stosowanie rozuwastatyny często ( $\geq 1/100$  do  $1/10$ ) powoduje wystąpienie: cukrzycy, zawrotów głowy, bólów głowy, zapań, bólu brzucha, nudności, bólów mięśni i osłabienia.<sup>6</sup>

Po zastosowaniu ROZ obserwowano występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego i stwierdzano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, zależne od zastosowanej dawki (w większości łagodne, bezobjawowe i przemijające). Po dawce 40 mg częściej występowała rabdomioliza, ciężkie działania niepożądane ze strony nerek i wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz).

#### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Celem analizy była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych ROZ (Zaranta®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii), w odniesieniu do terapii ATO lub SYM.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński

Wiceprzewodniczący Rady Konsultacyjnej

#### **Piśmiennictwo**

1. Ocena raportu w sprawie oceny leku „Zaranta® (rozuwastatyna) w leczeniu pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii)” nr AOTM-OT-433-13. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, styczeń 2012
2. Cybulska B., Szostak W.B. Dyslipidemia jako ważny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Metody postępowania- Konsensus Rady Redakcyjnej PFP. Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia (PFP), (2008); 2, (11) str 1-12, <http://www.pfp.edu.pl/download/Forum11.pdf>
3. ESC guidelines – European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Heart Journal (2007) 28, 2375-2414;
4. Kłosiewicz-Latoszek L. Rodzinna hipercholesterolemia – patogeneza, klinika i postępowanie. Przew Lek (2006); 3, 80-86;
5. Szczeklik Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Zapobieganie chorobom układu krążenia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010, str. 140-148;
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zaranta® (z dnia 31.12.2011 r.)