



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 13/2011 z dnia 30 stycznia 2012 r.  
w zakresie zasadności zakwalifikowania  
leku Roswera (*rosuvastatinum*) we wskazaniach rejestracyjnych  
jako świadczenia gwarantowanego**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Roswera (*rosuvastatinum*) we wskazaniu: leczenie hipercholesterolemii: pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) - jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych niefarmakologicznych 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 lub, jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe; zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże wraz z działaniami mającymi na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka; jako świadczenia gwarantowanego.*

**Uzasadnienie**

Przedmiotem oceny Rady był produkt leczniczy Roswera, będący preparatem generycznym rozuwastatyny. Rozuwastatyna jest najmocniejszą z aktualnie dostępnych na rynku statyn. Skuteczność kliniczna rozuwastatyny jest dobrze udokumentowana i porównywalna do skuteczności innych statyn. Stosowanie rozuwastatyny wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podobnej skali i nasileniu jak w przypadku innych statyn. Zaproponowana cena produktu Roswera jest korzystna z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Terapia z wykorzystaniem rozuwastatyny jest tańsza od leczenia innymi, powszechnie stosowanymi statynami.

Aktualnie żaden z produktów zawierających rozuwastatynę nie znajduje się w wykazach leków refundowanych, ale inne produkty lecznicze zawierające rozuwastatynę były już przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej (Crestor - Stanowisko nr 29/10/2010 z dn. 26 kwietnia 2010 r.; Rosucard - Stanowisko nr 76/23/2010 z dn. 8 listopada 2010 r.; Zaranta - Stanowisko nr 8/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.). Produkty Crestor, Rosucard i Zaranta uzyskały pozytywne stanowiska Rady w sprawie finansowania ze środków publicznych, we wskazaniach określonych w poszczególnych stanowiskach. Poszczególne produkty lecznicze zawierające rozuwastatynę różnią się pod względem wymienionych w charakterystykach produktów leczniczych wskazań do stosowania, występowały również różnice w zakresie wskazań będących przedmiotem poszczególnych wniosków o objęcie refundacją. Wydając niniejsze stanowisko Rada miała jednak na uwadze, że badania kliniczne, stanowiące dowody naukowe efektywności klinicznej rozuwastatyny, przeprowadzono z zastosowaniem produktu oryginalnego i obecnie nie ma podstaw do zróżnicowanego stosowania poszczególnych preparatów rozuwastatyny w praktyce klinicznej. Pozytywna opinia Rady dotycząca zakwalifikowania produktu leczniczego Roswera jako świadczenia gwarantowanego odnosi się do wszystkich wskazań stanowiących przedmiot właściwego wniosku o refundację – są to wszystkie wskazania aktualnie zarejestrowane dla tego produktu.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie oceny raportu „Roswera® (rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz zapobieganiu dużym zdarzeniom



sercowonaczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże” nr AOTM-OT-433-16/2011.<sup>1</sup>

### **Problem zdrowotny**

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. Zaburzenia lipidowe, stwierdzone u ponad 60% dorosłych Polaków (prawie 18 mln), są w polskiej populacji najczęstszym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, stanowiących w Polsce jedną z głównych przyczyn zgonów.<sup>1</sup>

Wniosek o refundację, którego dotyczy niniejsze stanowisko, odnosi się do wskazań rejestracyjnych produktu leczniczego Roswera:

- leczenie hipercholesterolemii: pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia); 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 lub, jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe;
- zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym: zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże wraz z działaniami mającymi na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka.<sup>1,2</sup>

Hipercholesterolemia pierwotna jest najczęściej uwarunkowana genetycznie i obejmuje: hipercholesterolemię rodzinną, w postaci homozygotycznej (związanej z bardzo dużym stężeniem cholesterolu i rozwojem miażdżycy we wczesnym dzieciństwie) i heterozygotycznej (niższe stężenie cholesterolu niż postaci homozygotycznej, późniejszy rozwój miażdżycy); rodzinny defekt apolipoproteiny B100 (stężenie LDL-C podobne do występującego w rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej, przedwczesny rozwój miażdżycy) oraz hipercholesterolemię wielogenową (stężenie LDL-C mniejsze niż w hipercholesterolemii jednogenej; ryzyko chorób sercowo-naczyniowych 3-4 krotnie wyższe od średniej w populacji ogólnej). Termin „dyslipidemia mieszana (typu IIb)” odnosi się do postaci dyslipidemii, w której podwyższonemu stężeniu cholesterolu całkowitego towarzyszy podwyższone stężenie trójglicerydów.<sup>1,3-5</sup>

Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej ocenia się na 1/1 mln osób, rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej – 1/500-700 osób, rodzinnego defektu apolipoproteiny B100 – 1/700-1000 osób, hipercholesterolemii wielogenowej – 1/10-20 osób (w zależności od wieku).<sup>1</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. W cięższych postaciach hipercholesterolemii stosuje się farmakoterapię:

- statyny: atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, simwastatyna, rozuwastatyna – leki z wyboru;
- żywice jonowymiennie: kolestypol, cholestyramina, kolesewelam, stosowane w sytuacjach przeciwwskazań, nietolerancji lub nieskuteczności leczenia statynami;
- inhibitor wchłaniania cholesterolu – ezetymib, stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji statyn, a u osób z ciężką hipercholesterolemią w skojarzeniu ze statyną;
- kwas nikotynowy.<sup>1</sup>

Możliwe jest również leczenie z pomocą aferezy LDL, czyli pozaustrojowego usuwania LDL-C. Technika ta jest stosowana u osób z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną. Jest to metoda najskuteczniejsza, lecz bardzo droga. Dodatkowo chorzy powinni przyjmować silną statynę w dużej dawce.<sup>1</sup>

## Opis świadczenia

Rozuwastatyna (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 poprzez zwiększenie ilości 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>2</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 doustnych tabletek powlekanych.<sup>2</sup>

Złożone przez podmiot odpowiedzialny wnioski o refundację, do których odnosi się niniejsze stanowisko, dotyczą umieszczenia produktu leczniczego Roswera, tabletki 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg opakowania po 28 tabl. w wykazie leków uzupełniających wydawanych z odpłatnością 30% limitu.<sup>1</sup>

Produkt leczniczy Roswera jest lekiem generycznym, dopuszczonym do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w 2011 roku.<sup>1</sup>

## Efektywność kliniczna

Do analizy klinicznej (przeglądu systematycznego) przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny włączono 5 badań z randomizacją, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rozuwastatyny w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, w porównaniu z placebo, z których 4 przeprowadzono w populacjach pacjentów z dyslipidemią, a jedno w populacji pacjentów z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego (hsCRP $\geq$ 2 mg/l - populacja ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych).<sup>1</sup>

W przedstawionym przeglądzie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją wnioskowaną a placebo w zakresie punktów końcowych dotyczących ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu, w populacjach pacjentów z dyslipidemią i następującymi schorzeniami współwystępującymi: łagodną lub umiarkowaną stenozą aortalną, niewydolnością serca, schyłkową niewydolnością nerek.<sup>1</sup>

W metaanalizie trzech badań, do których włączono pacjentów z dyslipidemią i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy rozuwastatyną a placebo pod względem szansy wystąpienia: zgonu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu, rewaskularyzacji oraz złożonego punktu końcowego uwzględniającego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu. Stwierdzono istotnie mniejszą szansę wystąpienia zawału serca w grupie otrzymujących rozuwastatynę w porównaniu grup kontrolnych [OR=0,84 (95% CI: 0,71; 0,98)].<sup>1</sup>

Wyniki badania przeprowadzonego w populacji pacjentów z hsCRP $\geq$ 2 mg/l (LDL-C $<$ 130 mg/dl, TG $<$ 500 mg/dl (5,6 mmol/l) wskazują na istotną statystycznie przewagę rozuwastatyny nad placebo w zakresie szansy wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [OR=0,80; (95% CI: 0,66; 0,96); NNT=182], zawału serca [OR=0,45 (95% CI: 0,30; 0,69); NNT=241]; zawału niezakończonego zgonem [OR=0,35 (95% CI: 0,22; 0,58); NNT=223], udaru mózgu [OR=0,51 (95% CI: 0,34; 0,78); NNT=288]; udaru mózgu niezakończonego zgonem [OR=0,52 (95% CI: 0,33; 0,80); NNT=318], rewaskularyzacji [OR=0,54 (95% CI: 0,40; 0,72); NNT=149] oraz kilku złożonych punktów końcowych. Odsetek hospitalizowanych z powodu niestabilnej dławicy piersiowej nie różnił się znamiennej pomiędzy porównywanymi grupami.<sup>1</sup>

Rozpatrując efektywność kliniczną wnioskowanego produktu leczniczego Rada miała na uwadze również wnioski z oceny innych preparatów rozuwastatyny.

## Bezpieczeństwo stosowania

W analizie przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badania z randomizacją włączone do przeglądu systematycznego oraz informacje

znajdujące się na stronach *Europejskiej Agencji Leków (EMA)*, *Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA)* i w charakterystyce produktu leczniczego Roswera.<sup>1</sup>

Na podstawie wyników badań klinicznych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy rozuwastatyną a placebo:

- u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną stenozą aortalną - pod względem szansy wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, ponadto w badaniu z udziałem tych pacjentów nie zarejestrowano przypadków rabdomiolizy;
- u pacjentów z niewydolnością serca - pod względem szansy wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE), SAE skutkującego przerwaniem leczenia, zdarzenia niepożądanego związanego z mięśniami, a prowadzącego do przerwania leczenia i zaburzenia mięśniowo-szkieletowego;
- u pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca - pod względem szansy wystąpienia: ciężkiego działania niepożądanego, ciężkiego działania niepożądanego skutkującego przerwaniem leczenia, zdarzenia niepożądanego, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych, rabdomiolizy;
- w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym - pod względem szansy wystąpienia: ciężkiego działania niepożądanego, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych;
- w populacji pacjentów z  $hsCRP \geq 2$  mg/l - pod względem szansy wystąpienia: ciężkiego działania niepożądanego, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych, miopatii, rabdomiolizy.<sup>1</sup>

Na stronach FDA i EMA odnaleziono informację, że statyny mogą zwiększać ryzyko: rabdomiolizy, niewydolności serca, wystąpienia cukrzycy (u pacjentów przedcukrzycowych z FPG: 8,6-6,9 mmol/l), depresji, śródmiąższowej choroby płuc, zaburzeń snu, pamięci oraz zaburzeń funkcji seksualnych.<sup>1</sup>

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Roswera najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: cukrzyca, ból głowy, zawroty głowy, zaparcia, nudności, ból brzucha, ból mięśni, osłabienie, natomiast miopatia w tym zapalenie mięśni a także rabdomioliza występują rzadko.<sup>1</sup>

Rozpatrując bezpieczeństwo wnioskowanego produktu leczniczego Rada miała na uwadze również wnioski z oceny innych preparatów rozuwastatyny.

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

Analiza ekonomiczna przedłożona przez podmiot odpowiedzialny opierała się na założeniu, że efektywność kliniczna rozuwastatyny jest porównywalna do efektywności klinicznej innych, aktualnie finansowanych statyn. Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów, w której koszty stosowania rozuwastatyny w populacji pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (w tym m.in. z hipercholesterolemią pierwotną, dyslipidemią mieszaną, hipercholesterolemią rodzinną homozygotyczną) porównano do kosztów leczenia atorwastatyną, fluwastatyną, lowastatyną i symwastatyną (statyny aktualnie finansowane ze środków publicznych). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), pacjenta i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent), w rocznym horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem kosztów nabycia leków.<sup>1</sup>

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) najtańszą terapią było leczenie rozuwastatyną – ok. 99 zł rocznie (w przeliczeniu na jednego pacjenta). Pozostałe statyny generowały koszty na zbliżonym poziomie - ok. 173 zł rocznie. Z perspektywy pacjenta, najtańszą terapią było leczenie atorwastatyną - ok. 150 zł rocznie lub rozuwastatyną – ok. 164 zł rocznie. Pozostałe statyny charakteryzowały się znacznie wyższymi kosztami dla pacjenta - od ok. 267 zł rocznie (symwastatyna), poprzez ok. 586 zł rocznie (lowastatyna), aż do ok. 932 zł rocznie (fluwastatyna). Z perspektywy wspólnej najtańsze było stosowanie rozuwastatyny, a w drugiej kolejności - atorwastatyny.<sup>1</sup>

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, włączenie substancji czynnej rozuwastatyna do listy uzupełniającej leków refundowanych wydawanych pacjentowi za odpłatnością 30% ceny leku do wysokości ustalonego limitu, najprawdopodobniej będzie związane z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego, szacowanymi na 35,91 mln - 42,70 mln zł (od pierwszego do trzeciego roku od wprowadzenia do wykazów) oraz oszczędnościami dla pacjentów, szacowanymi na od 92,72 mln zł - 157,04 mln zł.<sup>1</sup>

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

### Piśmiennictwo

1. Ocena raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego „Roswera® (rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz zapobieganiu dużym zdarzeniom sercowonaczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże.” nr AOTM-OT-433-16/2011. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, styczeń 2012
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Roswera
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., Rodzina 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