



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 4/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.

w zakresie zakwalifikowania leku Zahron® (rozuwastatyna) we wskazaniach: „pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia jest niewystarczające” i „rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów, lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe”, jako świadczenia gwarantowanego

Rada uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Zahron® (rozuwastatyna), tabletki powlekane: 5 mg 10 mg, 20 mg, 40 mg (opakowania po 28 tabletek powlekanych), we wskazaniach: „pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) 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” i „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”, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Jest to jedna z najsilniej działających statyn, o udowodnionym działaniu w leczeniu różnego typu hipercholesterolemii.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie wydania stanowiska Rady Przejrzystości dotyczy wniosku o umieszczenie produktu leczniczego Zahron® (rozuwastatyna), tabletki powlekane: 5 mg 10 mg, 20 mg, 40 mg (opakowania po 28 tabletek powlekanych) w wykazie leków refundowanych, wydawanych za odpłatnością 30% limitu.

W rozpatrywanym wniosku o refundację wymieniono dwa zarejestrowane wskazania, w których miałyby być finansowany wnioskowany lek:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) 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.



Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego produkt Zahron może być również stosowany we wskazaniu: zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka.

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.; Roswera – Stanowisko nr 13/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r.). Produkty Crestor, Rosucard, Zaranta i Roswera 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.

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) ≥ 115 mg/dl (≥ 3 mmol/l) oraz cholesterolu całkowitego ≥ 190 mg/dl (≥ 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.

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 jednogenowej; 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.

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).

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 jonowymiennne: 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.

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.

Opis ocenianego świadczenia

Rozuwastatyna (kod ATC: C10A A07; inhibitory reduktazy HMG-CoA) jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3 hydrokso-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.

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.

Produkt leczniczy Zahron jest lekiem generycznym, dopuszczonym do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w 2010 r.

Alternatywne świadczenia

Obecnie ze środków publicznych są finansowane inne statyny: atorwastatyna, symwastatyna, lowastatyna i fluwastatyna. Leki te finansowane są „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, poziom odpłatności pacjenta: 30% limitu. Wszystkie refundowane statyny znajdują się we wspólnej grupie limitowej „46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA”.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił przegląd systematyczny badań klinicznych, do którego – w części dotyczącej oceny skuteczności – włączano badania z randomizacją, ocenione w skali Jadad na co najmniej 2 punkty (na 5 możliwych). W przeglądzie uwzględniano badania, w których porównywano rozuwastatynę w monoterapii (ROZ) do atorwastatyny w monoterapii (ATO), symwastatyny w monoterapii (SYM) oraz placebo, w zakresie wybranych punktów końcowych, w tym ryzyka zgonu, w populacji pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej hipercholesterolemii typu IIa, mieszanej dyslipidemii typu IIb lub rodzinnej hipercholesterolemii (jednak w przeglądzie uwzględniono również badanie JUPITER, niespełniające wymienionych kryteriów, dotyczących rozpoznania).

W opracowaniu Agencji wyniki przedstawionego przeglądu systematycznego podsumowano następująco:

W populacji pacjentów głównie z pierwotną hipercholesterolemią IIa i IIb/hipercholesterolemią:

- ROZ vs ATO, w zależności od porównywanych dawek była równie skuteczna lub istotnie skuteczniejsza, w obniżeniu stężenia frakcji: LDL-C, TC, nie-HDL-C, TG i zwiększeniu stężenia frakcji HDL-C. Z wyjątkiem porównań niskich dawek ROZ do wysokich dawek ATO, kiedy to ATO istotnie skuteczniej redukowała stężenie LDL-C, TC i nie-HDL-C oraz najwyższych dawek ROZ do wysokich dawek ATO, gdy ATO zamiennie skuteczniej redukowała stężenie TG.
- ROZ vs SYM była istotnie skuteczniejsza w odniesieniu do redukcji stężenia frakcji: LDL-C (5-40 vs 10-80 mg) i TC (z wyjątkiem dawki 10 vs 40 mg) oraz w zależności od porównywanych dawek była równie skuteczna lub istotnie skuteczniejsza w redukcji stężenia frakcji nie-HDL-C, TG oraz wzrostu frakcji HDL-C.
- wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ROZ vs placebo (5-40 mg) w odniesieniu do: redukcji stężenia LDL-C, TC, nie-HDL, TG (wyjątek 1 RCT dla 10 mg) oraz wzrostu HDL (wyjątek 20 mg).
- W grupie ROZ vs ATO, ROZ vs SYM i ROZ vs placebo większy odsetek pacjentów osiągał założone cele terapeutyczne dotyczące redukcji LDL-C i TC wg zaleceń klinicznych europejskich (JFEOS z 1998 r. i 2003 r.) oraz amerykańskich (NCEP ATP II i III).

W populacji pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią ROZ 80 mg (dawka niezarejestrowana do stosowania w Polsce) wykazywała skuteczność porównywalną do ATO 80 mg w zmniejszaniu stężenia LDL-C, TC i zwiększaniu HDL-C oraz istotnie mniejszą skuteczność od ATO 80 mg w redukcji stężenia TG.

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę ocenę bezpieczeństwa wykonano na podstawie badań z randomizacją włączonych do analizy skuteczności oraz badań niższej jakości (bez randomizacji).

W pojedynczych badaniach z randomizacją, w populacji pacjentów głównie z pierwotną hipercholesterolemią IIa i IIb/hipercholesterolemią, odnotowano następujące istotne statystycznie różnice względem interwencji opcjonalnych:

- większe ryzyko wystąpienia: działań niepożądanych ogółem (odpowiednio po 12 i 8 tyg. obserwacji) w grupie ROZ vs ATO i ROZ vs SYM; rezygnacji z udziału w badaniu, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych (po 12 tyg. obserwacji), krwiomoczu (po 24 tyg. obserwacji) w grupie ROZ vs ATO; poważnych działań niepożądanych (po 12 tyg. obserwacji) w grupie ROZ vs SYM; oraz nudności (po 12 tyg. obserwacji) i wzrostu stężenia ALT (po 2 lata obserwacji) w grupie ROZ vs placebo;
- mniejsze ryzyko wystąpienia: poważnych działań niepożądanych w grupie ROZ vs ATO (po 8 i 12 tyg. obserwacji) i ROZ vs placebo (po 12 tyg. obserwacji); rezygnacji z udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych ogółem (po 6 tyg. obserwacji), bólów głowy (po 12 tyg. obserwacji), wzrostu stężenia ALT i wzrostu stężenia AST (po 52 tyg. obserwacji) w grupie ROZ vs ATO; bólów stawów, nadciśnienia (po 12 tyg. obserwacji) w grupie ROZ vs SYM; oraz sztywności mięśni (po 2 lata obserwacji) w grupie ROZ vs placebo.

Ponadto istotną różnicę odnotowano w populacji pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią (po 6 tyg. okresie leczenia – 1 RCT): stosowanie ROZ 80 mg (dawka niezarejestrowana w Polsce) było związane z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w porównaniu z ATO 80 mg.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, opartą na porównaniach kosztów rozuwastatyny (Zahron) do kosztów stosowania atorwastatyny i symwastatyny, w dawkach równoważnych, tj. pozwalających na uzyskanie podobnej redukcji LDL-C, w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa), mieszanej dyslipidemii (typu IIb) oraz rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii. Analizę przeprowadzono w 12-tygodniowym horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem kosztów nabycia leków. Zgodnie z przedstawionymi wynikami, stosowanie produktu leczniczego Zahron w dawce 5 mg, 10 mg, 20 mg, jest tańsze z perspektywy NFZ od stosowania równoważnych dawek atorwastatyny, o – odpowiednio - █████; █████ i █████ zł, w przeliczeniu na 1 pacjenta. Stosowanie produktu Zahron w dawkach 5 mg i 10 mg jest również tańsze dla NFZ, w porównaniu ze stosowaniem równoważnych dawek symwastatyny, o odpowiednio █████ zł i █████ zł, w przeliczeniu na 1 pacjenta. Wszystkie przedstawione porównania wskazują również, że leczenie produktem Zahron w ww. dawkach jest tańsze również z perspektywy pacjenta.

Nie przedstawiono analizy minimalizacji kosztów dla produktu Zahron w dawce 40 mg (wnioskodawca uzasadnił takie postępowanie brakiem równoważnych klinicznie dawek atorwastatyny i symwastatyny); 12-tygodniowa terapia produktem Zahron w dawce 40 mg jest droższa od mniej skutecznego leczenia atorwastatyną w dawce 60 mg o █████ zł i o █████ zł droższa od mniej skutecznego leczenia symwastatyną w dawce 60 mg (perspektywa NFZ). Nie analizowano kosztów uzyskania dodatkowego efektu rozuwastatyny stosowanej w dawce 40 mg, w porównaniu do leczenia mniej skutecznego, ani nie przeprowadzono minimalizacji kosztów rozuwastatyny stosowanej w dawce 40 mg w porównaniu do innego komparatora, dającego porównywalny efekt kliniczny.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ), zgodnie z którą wprowadzenie produktu leczniczego Zahron do wykazu leków refundowanych, wydawanych z odpłatnością 30% limitu, będzie związane z oszczędnościami rządu od █████ (w pierwszym roku refundacji), do █████ zł (w 3 roku refundacji); prognozuje się również oszczędności po stronie pacjentów. W cytowanej analizie nie wzięto pod uwagę możliwości jednoczesnego objęcia refundacją

innych preparatów rozuwastatyny – rozpatrzono jedynie scenariusz, w którym refundacją zostaje objęty produkt Zahron, jako jedyna rozuwastatyna.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

W rekomendacjach praktyki klinicznej rozuwastatyna jest wymieniana jako jedna z opcji leczniczych w hipercholesterolemii, razem z pozostałymi statynami. We wspólnych wytycznych *European Society of Cardiology* i *European Atherosclerosis Society* (2011) wskazano rozuwastatynę i atorwastatynę jako zalecane do stosowania u chorych z rozpoznaniem heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii, ze szczególnie wysokim poziomem LDL-C. Z kolei w opinii *Prescrire* (2004) rozuwastatyna nie wnosi nowych korzyści do terapii, a w przeciwieństwie do znanych wcześniej statyn (simwastatyna, prawastatyna i atorwastatyna) nie ma udowodnionej skuteczności dla twardych punktów końcowych; podkreślono również ryzyko wystąpienia rabdomiolizy. W celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z hipercholesterolemią *Prescrire* zaleca stosowanie statyn o lepiej udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie.

Odnalezione przez Agencję zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych, są w większości pozytywne wobec finansowania dla pacjentów z hipercholesterolemią (Francja – HAS 2009; Australia – PBAC 2006; Holandia – CVZ 2003; Szkocja – SMC 2003). Negatywną rekomendację wydała jedna z instytucji brytyjskich (Anglia - *East Lancashire Medicines Management Board*, 2010), w odniesieniu do stosowania rozuwastatyny w leczeniu dorosłych pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, powołując się na brak przewagi klinicznej nad dotychczas stosowaną atorwastatyną, ograniczenia związane ze stosowaniem rozuwastatyny w dawce 40 mg (konieczny nadzór specjalisty) oraz wysokie koszty leczenia, w związku z patentem (ostatni z przytoczonych argumentów nie odnosi się do obecnej sytuacji na Polskim rynku, na którym dostępne są generyczne preparaty rozuwastatyny). Agencja szwedzka (TLV 2011) wydała rekomendację pozytywną wobec dawek 10 mg i 20-40 mg, z dodatkowymi ograniczeniami (finansowanie rozuwastatyny w dawce 10 mg zalecono u pacjentów, u których tańsze opcje terapeutyczne nie zapewniły osiągnięcia celu terapeutycznego, a w dawce 20-40 mg – u pacjentów wymagających znacznego obniżenia poziomu LDL-C); nie rekomendowano finansowania dawki 5 mg, ze względu na brak efektywności kosztów (względem simwastatyny w dawce 40 mg, której zastosowanie pozwala na uzyskanie podobnego efektu klinicznego niższym kosztem).

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

.....
[Redacted] Rady Przejrzystości

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31i ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem oceny raportu raportu ws. oceny leku nr AOTM-OT-433-29/2011 „Zahron® (rozuwastatyna) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) oraz rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia”, luty 2012.

Inne wykorzystane źródła danych (oprócz ww. materiałów, wraz z załącznikami):

1. Opinie ekspertów przedstawione podczas posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 lutego 2012 r.