



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 29/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r. w sprawie zasadności
zakwalifikowania leku rozuwastatyna (Crestor®) w leczeniu
pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym rodzinna
heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszanej
dyslipidemii (typu IIb) oraz rodzinnej homozygotycznej
hipercholesterolemii, jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku rosuvastatinum (Crestor®) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu II a, w tym rodzinnej hipercholesterolemii) jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie stanowiska

Skrajnie ryzyko wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego pacjentów z genetycznie uwarunkowaną hipercholesterolemią powoduje, że finansowanie rozuwastatyny ze środków publicznych w tych populacjach jest akceptowalne. Jednocześnie, Radzie nie przedstawiono przekonujących danych na wystarczające bezpieczeństwo stosowania rozuwastatyny w szerokiej populacji pacjentów z hipercholesterolemią o dowolnym podłożu, stąd nie jest obecnie uzasadnione finansowanie rozuwastatyny ze środków publicznych w tych populacjach pacjentów.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8152-10/JM/10) z dn. 15 marca 2010r.

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). 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.¹



Pacjenci dotknięci rodzinnymi dyslipidiami, genetycznie uwarunkowanymi schorzeniami, cierpią z powodu przedwczesnego rozwoju chorób sercowo – naczyniowych już w młodości, w skutek konstytutywnie podwyższonego (5-6 razy) stężenia trójglicerydów oraz frakcji LDL-C cholesterolu.²

Obecna standardowa terapia

Pierwszym rzutem leczenia łagodnych postaci hipercholesterolemii jest modyfikacja diety. W praktyce jednak, podstawą leczenia hipercholesterolemii jest farmakoterapia oparta na lekach z grupy statyn, czyli inhibitorów reduktazy HMG-CoA, których efektywność w redukcji stężenia cholesterolu podnosi skojarzenie z ezetymibem. Inne leki, do których należą fibraty, żywice jonowymienne oraz kwas nikotynowy nie wpływają na LDL.³

Proponowana terapia

Rozuwastatyna 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. Wtórnie do zmniejszenia wątrobowej syntezy cholesterolu, rozuwastatyna zwiększa 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.⁴

Rozuwastatyna zarejestrowana jest w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii) lub mieszanej dyslipidemii (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie oraz w leczeniu 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. Wnioskowane wskazania pokrywały się ze wskazaniami rejestracyjnymi.^{4,5}

Rozuwastatynę stosuje się raz dziennie poczynając od dawki 5 lub 10mg, którą następnie można zwiększać co 4 tyg. Dawka 40mg powinna być stosowana jedynie przez lekarza specjalistę.⁴

Efektywność kliniczna

Dane dotyczące efektywności klinicznej rozuwastatyny zaprezentowano w postaci przeglądu systematycznego obejmującego duże badania RCT porównujące rozuwastatynę do placebo za pomocą twardych punktów końcowych oraz analizy porównujące efektywność hipolipemizującą rozuwastatyny, atorwastatyny oraz simwastatyny.⁵

Statystycznie istotny wpływ na twarde punkty końcowe osiągnięto tylko w jednym dużym badaniu JUPITER (n=17802 pacjentów) – dla śmiertelności całkowitej RR 0,80 (95% CI: 0,67-0,96), ale ARR 0,006 (95% CI 0,001-0,01) NNT 180. Było to badanie przeprowadzone na zdrowej populacji bez hiperlipidemii ale z podwyższonym wskaźnikiem hs-CRP. Pozostałe badania, w populacjach ze schyłkową niewydolnością nerek regularnie dializowanych oraz z przewlekłą niewydolnością serca, nie wykazały statystycznie istotnego wpływu na żaden z analizowanych twardych punktów końcowych.⁵

Badania porównujące siłę działania hipolipemizującego wskazują na przewagę rozuwastatyny nad atorwastatyną i simwastatyną w równoważnych masowo dawkach. Wyniki dotyczące atorwastatyny są zbieżne z danymi z literatury.^{5,6}

Jeden z ekspertów klinicznych sugerował, że rozuwastatyna powinna być dostępna dla pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, w szczególności postaciach genetycznie uwarunkowanych

tj. rodzinnej hipercholesterolemii (FH) i rodzinnym defekcie apolipoproteinowym B (apo B), natomiast nie dla wszystkich pacjentów z hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Bezpieczeństwo stosowania

Przedstawiona analiza bezpieczeństwa była lakoniczna, nie koncentrowała się na charakterystycznych dla statyn działaniach niepożądanych. Autorzy analizy konkludowali, że profil bezpieczeństwa rozuwastatyny nie odbiega od profilu pozostałych statyn.⁵

Należy zauważyć, że badania porównujące rozuwastatynę i atorwastatynę były krótkotrwałe, stąd nie mogą być w pełni wiarygodne w ocenie bezpieczeństwa.⁶

Charakterystyka produktu leczniczego podaje, że działania niepożądane charakterystyczne dla statyn: zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz bóle mięśni, występują u pacjentów leczonych rozuwastatyną względnieczęsto.⁴

FDA zwraca uwagę na częstsze niż w przypadku innych statyn występowanie powikłań nerkowych oraz wątrobowych.⁷

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Autorzy analizy ekonomicznej przeprowadzili analizę minimalizacji kosztów 12 tygodniowej terapii rozuwastatyną, atorwastatyną lub simwastatyną, z założeniem stosowania dawki o podobnym klinicznym efekcie w postaci względnej redukcji stężenia frakcji LDL-C. Przy takich założeniach, z punktu widzenia płatnika publicznego, rozuwastatyna jest tańsza od artowastatyny i simwastatyny, odpowiednio o ■■■ i ■■■ złotych, a oszczędność rośnie w miarę eskalacji dawki rozuwastatyny. Odwrotnie, z punktu widzenia pacjenta, rozuwastatyna jest droższa odpowiednio o ■■■ i ■■■ złotych i rośnie w miarę eskalacji dawki rozuwastatyny.⁵

Analiza wpływu na budżet, oparta została na założeniu, że rynek statyn nie powiększy się, a co za tym idzie, refundacja rozuwastatyny będzie obojętna dla budżetu płatnika publicznego.⁵

Piśmiennictwo:

1. Konsensus Rady Redakcyjnej PFP (Polskie Forum Profilaktyki) dotyczący dyslipidemii.
2. 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: 10.1093/eurheart/ehm316.
3. B.Cybulska, W.B. Szostak, L. Kłosiewicz- Latoszek. Zapobieganie chorobom układu krążenia [w] red. A. Szczeklik. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Kraków 2006, T. 1: 123-133
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Crestor
5. Materiały dostarczone przez Producenta
6. Włodarczyk J., Sullivan D., Smith M. Comparison of benefits and risks of rosuvastatin versus atorvastatin from meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. Am J Cardiol 2008; 102: 1654-1662.
7. FDA alert for healthcare professionals – rosuvastatin (marketed as Crestor®) March 2005.