



**Rosulip Plus<sup>®</sup> (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii (LDL-C powyżej 130 mg/dl) utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym**

### **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, styczeń 2015

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: <a href="mailto:centrumhta@centrumhta.com">centrumhta@centrumhta.com</a> telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	██████████	██████	████████████████████ ████████████████████
	██████████	██████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
	██████████ ██████		████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	████████████████████ ████████████████████		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU .....	6
STRESZCZENIE .....	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	10
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	11
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA .....	11
2.2. EPIDEMIOLOGIA HIPERCHOLESTEROLEMII .....	15
2.3. CEL I SPOSOBY LECZENIA HIPERCHOLESTEROLEMII .....	18
2.4. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ).....	21
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	24
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	25
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU) .....	25
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	28
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU HIPERCHOLESTEROLEMII PIERWOTNEJ JAKO TERAPIA SUBSTYTUCYJNA U DOROSŁYCH PACJENTÓW, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDNIĄ KONTROLĘ HIPERCHOLESTEROLEMII PRZY POMOCY POJEDYNCZYCH SUBSTANCJI PODAWANYCH JEDNOCZEŚNIE W POSTACI ODDZIELNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH W TAKICH SAMYCH DAWKACH JAK DAWKI ZAWARTE W PREPARACIE ZŁOŻONYM .....	28
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYŚCISCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	29
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	30
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE .....	33
7.1. WNIOSKOWANY SPOSÓB REFUNDACJI .....	33
7.2. KALKULACJA CEN I LIMITÓW FINANSOWANIA PRODUKTU ROSULIP PLUS® .....	35
7.3. KOSZT OPCJONALNYCH TECHNOLOGII.....	37
7.4. RYNEK SPRZEDAŻY PREPARATÓW EZETYMIBU I ROZUWASTATYNY W POLSCE .....	38
8. BIBLIOGRAFIA .....	41
9. SPIS TABEL.....	45

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACCF	ang. <i>American College of Cardiology Foundation</i> ; Fundacja Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego
AHA	ang. <i>American Heart Association</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne z zakresu praktyki klinicznej
AHQR	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Agencja badań i jakości opieki zdrowotnej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
apoB	ang. <i>Apolipoprotein B</i> ; Apolipoproteina B
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd.	Brak danych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMP	ang. <i>The Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej
EAS	ang. <i>European Atherosclerosis Society</i> ; Europejskie Towarzystwo Miażdżycy
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> ; Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
FH	ang. <i>Hypercholesterolaemia Familiaris, Familial Hipercholesterolemia</i> ; Hipercholesterolemia rodzinna
GAIN	ang. <i>Guidelines &amp; Audit Implementation Network</i> ; Sieć wytycznych i wdrażania audytu
GIN	ang. <i>Guidelines International Network</i> ; Sieć międzynarodowych wytycznych
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HDL	ang. <i>High-density Lipoprotein</i> ; Lipoproteiny o dużej gęstości
HDL-C	ang. <i>High-density Lipoprotein Cholesterol</i> ; Cholesterol LDL
HeFH	ang. <i>Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia</i> ; Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna
HMG-CoA	ang. <i>Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A</i> ; Hydroksymetyloglutarylo-koenzym A
HoFH	ang. <i>Homozygous Familial Hypercholesterolaemia</i> ; Rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ISHLT	ang. <i>International Society of Heart and Lung Transplantation</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
KCE	ang. <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i> ; Belgijskie Centrum Wiedzy ds. Opieki Zdrowotnej
LDL	ang. <i>Low-density Lipoprotein</i> ; Lipoproteiny o małej gęstości
LDL-C	ang. <i>Low-density Lipoprotein Cholesterol</i> ; Cholesterol LDL
mmol	Milimol
MONICA	ang. <i>Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease</i> ; Akronim międzynarodowego badania epidemiologicznego, w którym monitorowano czynniki wpływające na występowanie chorób układu krążenia
NATPOL	Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynników Ryzyka Chorób Układu Krążenia
NATPOL Plus	Badanie epidemiologiczne „Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca” przeprowadzone w Polsce
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIHR	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
NHMRC	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i> ; Narodowa Rada Zdrowia i Badań Medycznych
NVDPA	ang. <i>National Vascular Disease Prevention Alliance</i> ; Narodowy Sojusz Zapobiegania Chorobą Naczyń
NZGG	ang. <i>New Zealand Guidelines Group</i> ; Nowo Zelandzka grupa ekspertów tworząca wytyczne praktyki klinicznej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PCSK9	ang. <i>Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9</i> ; Gen konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexyny typ 9
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
POLKARD	Narodowy Program Wyrównywania Dostępności do Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego
PoI-MONICA	ang. <i>Poland MONitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases</i> ; Akronim polskiego badania epidemiologicznego, w którym monitorowano czynniki wpływające na występowanie chorób układu krążenia
Ptkardio	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> ; Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
UPRL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WLR	Wykaz Leków refundowanych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
WOBASZ	Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności

**ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU**

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib (produkt leczniczy Rosulip Plus®, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii (LDL-C powyżej 130 mg/dl) utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

### SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z hipercholesterolemią (LDL-C powyżej 130 mg/dl) utrzymującą się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy

pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym,

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib (produkt leczniczy Rosulip Plus®, kapsułki twarde),

**(C) komparator** (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi podanie rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii),

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu: skuteczności klinicznej (zmiana średniego stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL, osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu całkowitego (<200 mg/dl – 5,2 mmol/L) oraz cholesterolu LDL (135 mg/dl – 3,5 mmol/L), konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji, zgon z jakichkolwiek przyczyn) oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych [ogółem, ciężkich, poważnych], działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem).

### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Hipercholesterolemię definiuje się jako zwiększone stężenie cholesterolu frakcji LDL (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*; LDL-C) w osoczu. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*; ESC) dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych (2007 i 2012) za nieprawidłowe uznaje się stężenie cholesterolu całkowitego  $\geq 5,0$  mmol/l (190 mg/dl) oraz stężenie cholesterolu LDL ( $\geq 3,0$  mmol/l (115 mg/dl) [6].

Hipercholesterolemia jest bardzo powszechnym zaburzeniem – według danych WHO (ang. *World Health Organization*) opracowanych na podstawie projektu MONICA (ang. *Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*) zaburzenie to



dotyczy od 3–53% populacji mężczyzn i od 2–40% populacji kobiet w zależności od regionu zamieszkania. W badaniu WHO MONICA wykazano, że dane epidemiologiczne dotyczące hipercholesterolemii są wysoce zróżnicowane dla poszczególnych populacji na świecie [18].

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią zalecają stosowanie statyn, jako leki pierwszego wyboru. Zidentyfikowane wytyczne [27], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37] zalecają również stosowanie politerapii za pomocą statyny i ezetymibu. W wyniku przeszukania wytycznych praktyki klinicznej nie zidentyfikowano zaleceń dotyczących zastosowania produktu złożonego rozuwastatyny i ezetymibu oraz politerapii składnikami produktu złożonego w analizowanym wskazaniu. Wszystkie zidentyfikowane wytyczne odnoszące się do politerapii statyną i ezetymibem, przy czym nie wskazują określonych leków z grupy statyn zalecanych w połączeniu z ezetymibem.

Do chwili obecnej (styczeń 2015 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus®** (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej [3].

Światowe agencje oceny technologii medycznych: kanadyjskie CADTH [58], brytyjskie NICE [59], francuskie HAS [63], niemieckie IQWiG [67], szkockie SMC [60], walijskie AWMSG [62] oraz szwedzkie SBU [68] nie oceniały do tej pory (grudzień 2014 rok) zasadności finansowania ze środków publicznych produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem stosowanego w analizowanym wskazaniu, jedynie australijska agencja HTA PBAC [56] rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w leczeniu hipercholesterolemii.

#### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

W opracowaniu rozważono finansowanie produktu leczniczego Rosulip Plus® ze środków w publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”



Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Przy uwzględnieniu rozpatrywanych sposobów refundacji koszt 30-dniowej terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Rosulip Plus® został ustalony na poziomie:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ustalono, że stosowanie składników terapii skojarzonej stanowiącej komparator dla produktu leczniczego Rosulip Plus® jest współfinansowane ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków [4].

[Redacted text block]

Maksymalna dostępność rynkowa tabletek ezetymibu i rozuwastatyny o zawartości jak w produkcie złożonym (10 mg ezetymibu oraz 10 mg lub 20 mg rozuwastatyny), tj. maksymalny, hipotetyczny rynek dla produktu złożonego, został określony na poziomie [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem (produkt leczniczy Rosulip Plus<sup>®</sup>, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii (LDL-C powyżej 130 mg/dl) utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus<sup>®</sup> (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Rosulip Plus<sup>®</sup>, produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA (ang. *Health Technology Assessment*), dotyczących produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, produkt leczniczy Rosulip Plus®, kapsułki twarde) stanowią dorośli pacjenci z hipercholesterolemią (LDL-C powyżej 130 mg/dl) utrzymującą się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.

### 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Stan, w którym stężenie lipidów i lipoprotein w osoczu przekracza wartości ogólnie uznane za pożądane nazywany jest **dyslipidemią**. Obecnie w praktyce klinicznej wyróżnia się trzy główne postacie dyslipidemii – hipercholesterolemię, dyslipidemię aterogenną oraz ciężką hipertriglicydemię [6].

**Hipercholesterolemię** definiuje się jako zwiększone stężenie cholesterolu LDL (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*; LDL-C) w osoczu. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*; ESC) dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych (2007 i 2012) za nieprawidłowe uznaje się stężenie cholesterolu całkowitego  $\geq 5,0$  mmol/l (190 mg/dl) oraz stężenie cholesterolu LDL  $\geq 3,0$  mmol/l (115 mg/dl) [6].

W wytycznych ESC i Europejskiego Towarzystwa ds. Miażdżycy (ang. *European Atherosclerosis Society*; EAS) z 2011 roku, które dotyczą postępowania w dyslipidemii nie sprecyzowano granicznych wartości LDL-C, która definiowałaby hipercholesterolemię. Wyróżniono pięć zakresów stężeń LDL-C, które w zależności od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego wskazują na strategię postępowania – jedynie zmianę stylu życia lub dodatkowo wdrożenie leczenia farmakologicznego (tabela 1).

Tabela 1. Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia cholesterolu LDL w surowicy [7].

Ryzyko zgonu wg SCORE	Stężenie cholesterolu LDL				
	<1,8 mmol/l (<70 mg/dl)	od 1,8 do <2,5 mmol/l (od 70 do <155 mg/dl)	od 2,5 do <4,0 mmol/l (od 100 do <155 mg/dl)	od 4,0 do <4,9 mmol/l (od 155 do <190 mg/dl)	>4,9 mmol/l (>190 mg/dl)
<1% (małe)	Bez interwencji		Zmiana stylu życia		Zmiana stylu życia, rozważ leczenie farmakologiczne w razie nieuzyskania kontroli
Od 1% do <5% (umiarkowane)	Zmiana stylu życia		Zmiana stylu życia, rozważ leczenie farmakologiczne w razie nieuzyskania kontroli		
Od 5% do <10% (duże)	Zmiana stylu życia, rozważ leczenie farmakologiczne		Zmiana stylu życia i niezwłoczne leczenie farmakologiczne		
≥10% <sup>a</sup> (bardzo duże)	Zmiana stylu życia, rozważ leczenie farmakologiczne		Zmiana stylu życia i niezwłoczne leczenie farmakologiczne		

<sup>a</sup>u chorych z zawałem serca zastosowanie statyny należy rozważyć niezależnie od stężenia cholesterolu LDL.

### 2.1.1. ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Hipercholesterolemia w praktyce klinicznej zaliczana jest do dyslipidemii. Wyróżnia się dwie postacie hipercholesterolemii: pierwotną oraz wtórną [6]. Hipercholesterolemia pierwotna dzieli się na postać rodzinną oraz wielogenową.

Hipercholesterolemia rodzinna (ang. *hypercholesterolaemia familiaris*, *familial hypercholesterolemia*; FH) dziedziczona jest jako cecha autosomalna dominująca. Jest ona wywoływana mutacjami genu receptora LDL, które czynią go nieaktywnym. Hipercholesterolemia rodzinna może być też następstwem defektu apolipoproteiny B100 lub bardzo rzadko genu konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexyny typ 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*; PCSK9) [6], [8], [9]. Nieprawidłowa struktura receptorów LDL lub ApoB, która jest dla nich ligandem powoduje zaburzenie wiązania lipoprotein zawierających ApoB z receptorami. W wyniku tego uszkodzenia dochodzi do upośledzenia katabolizmu lipoprotein o małej gęstości w wątrobie [9]. Mutacja genu apoB powoduje zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL do prawidłowego receptora LDL i występuje z częstością 1/700–1000 przypadków [6]. Hipercholesterolemia rodzinna związana jest przede wszystkim z podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL w surowicy, a także występowaniem żółtaków ścięgien i wysokim ryzykiem przedwczesnego rozwoju choroby wieńcowej i miażdżycowej [6], [8]. Postać rodzinna hipercholesterolemii dzieli się na postać heterozygotyczną oraz homozygotyczną [6].

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Postać heterozygotyczna hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*; HeFH) występuje z częstością 1 na 500 osób [6], [9]. W niektórych przypadkach postaci heterozygotycznej obserwuje się umiarkowane zwiększenie stężenia trójglicerydów [6]. Hipercholesterolemia rodzinna homozygotyczna (ang. *homozygous familial hypercholesterolaemia*; HoFH) jest związana z wysokim stężeniem cholesterolu całkowitego, które zazwyczaj wynosi 18–31 mmol/l (700–1200 mg/dl) oraz rozwojem miażdżycy we wczesnym dzieciństwie. Częstość występowania hipercholesterolemii homozygotycznej szacowana jest na 1/1 mln osób [6]. Postać ta jest wynikiem braku ekspresji receptora dla cholesterolu LDL spowodowanego mutacją w obu allelach genu tego receptora [10].

Hipercholesterolemia wielogenowa jest to najczęstsza postać hipercholesterolemii (1/10–20 osób w populacji zależnie od wieku) uwarunkowana licznymi polimorfizmami genowymi i jednoczesną nieprawidłową dietą (zawierającą dużo nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu). Stężenie cholesterolu całkowitego w postaci wielogenowej zazwyczaj jest niższe niż w postaci jednogenowej (rodzinnej). Postać wielogenowa jest również związana z 3–4 krotnie większym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca niż średnia w populacji [6].

Hipercholesterolemia wtórna związana jest z występowaniem innej określonej jednostki chorobowej. Do głównych przyczyn wtórnego zwiększonego stężenia LDL-C w osoczu zalicza się:

- niedoczynność tarczycy,
- zespół nerczycowy,
- choroby wątroby przebiegające z cholestazą,
- stosowanie leków, takich jak: progestageny, kortykosteroidy, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu zakażenia HIV, tiazydowe leki moczopędne, niektóre  $\beta$ -blokery,
- zespół Cushinga,
- jadłowstręt psychiczny [6].

### 2.1.2. OBJAWY

Do charakterystycznych objawów hipercholesterolemii rodzinnej należą żółtaki ścięgna Achillesa, żółtaki prostowników palców ręki oraz rąbek starczy rogówki, które są wynikiem nadmiernego gromadzenia się cholesterolu w tkankach. Objawy te występują jednak rzadko. Pośrednim objawem hipercholesterolemii jednogenowej są przedwczesne objawy miażdżycy (przeważnie choroba niedokrwienne serca) [6].

Wielogenową postać hipercholesterolemii cechuje brak typowych objawów. Pierwsze objawy często wynikają z powikłań hipercholesterolemii, takich jak: choroba niedokrwienna serca, miażdżycy tętnic szyjnych lub tętnic kończyn dolnych [11].

### **2.1.3. ROZPOZNANIE**

Rozpoznanie hipercholesterolemii ustala się na podstawie lipidogramu osocza i wywiadu rodzinnego. Ustalenie mutacji odpowiedzialnej za hipercholesterolemię potwierdza rozpoznanie postaci rodzinnej [7]

Lipidogram osocza ujawnia zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL (stopień hipercholesterolemii zależy od jej postaci), z prawidłowym lub nieco zwiększonym stężeniem triglicerydów. Dane z wywiadu rodzinnego takie jak: ciężka hipercholesterolemia u krewnych pierwszego stopnia oraz przedwczesna choroba sercowo-naczyniowa u chorego i u jego krewnych pierwszego stopnia, również pomagają w ustaleniu rozpoznania klinicznego [6].

Na podstawie obrazu klinicznego i lipidogramu odróżnia się hipercholesterolemię rodzinną od:

- rodzinnej hipercholesterolemii mieszanej (mniejsze stężenie cholesterolu i większe stężenie triglicerydów,
- hipercholesterolemii wielogenowej (mniejsze stężenie cholesterolu całkowitego, niewystępowanie dużego stężenia cholesterolu całkowitego w rodzinie, bez żółtaków ścięgien) [6].

Genetycznie uwarunkowane postaci hipercholesterolemii z powstawaniem żółtaków ścięgien i szybko rozwijającą się miażdżycą wymagają różnicowania z dwoma rzadkimi zaburzeniami: sitosterolemią i ksantomatozą mózgowo-ścięgnistą [6].

### **2.1.4. CZYNNIKI RYZYKA CHORÓB SERCA I NACZYŃ**

Do najważniejszych czynników ryzyka chorób serca i naczyń zaliczamy: duże stężenie cholesterolu (w szczególności zwiększone stężenie cholesterolu LDL), nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, cukrzycę, nieprawidłowe odżywianie, małą aktywność fizyczną, nadwagę i otyłość, występowanie zespołu metabolicznego, nadużywanie alkoholu oraz stres. Należy pamiętać, że im więcej czynników ryzyka współwystępuje u danej osoby, tym większe jest prawdopodobieństwo wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej [8].

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



W celu zmniejszenia ryzyka hipercholesterolemii należy przestrzegać następujących zasad: **zachowywać odpowiednią aktywność fizyczną, eliminować inne czynniki ryzyka (takie jak np. palenie tytoniu) oraz stosować zasady zdrowej diety.** Wszystkie wymienione powyżej zasady wynikają z założeń profilaktyki chorób układu krążenia [11].

#### 2.1.5. ROKOWANIE

Hipercholesterolemia charakteryzuje się różnym przebiegiem w zależności od jej postaci. Zdecydowanie cięższą postacią choroby jest hipercholesterolemia rodzinna homozygotyczna [12]. Chorzy dotknięci tą chorobą zwykle nie dożywają 30. roku życia, chyba że pacjenci ci są leczeni przy zastosowaniu wysoko wyspecjalizowanych metod jak transplantacja wątroby lub afereza LDL [13]. W przypadku hipercholesterolemii homozygotycznej powodem niekorzystnego rokowania są również ograniczone metody leczenia. Poza wysoce wyspecjalizowanymi metodami stosowanie farmakoterapii w postaci statyn jest ograniczone i nie przynosi oczekiwanych efektów terapeutycznych [10], [12]. Skuteczne leczenie hipercholesterolemii może przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania zawałów serca o jedną trzecią jak i o 40% zredukować liczbę zgonów z powodu nagłych zdarzeń sercowo-naczyniowych [10].

### 2.2. EPIDEMIOLOGIA HIPERCHOLESTEROLEMII

Hipercholesterolemia jest bardzo powszechną chorobą – według danych WHO (ang. *World Health Organization*) opracowanych na podstawie projektu MONICA (ang. *Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*), w zależności od regionu zamieszkania dotyczy od 3–53% populacji mężczyzn i od 2–40% populacji kobiet. W badaniu WHO MONICA wykazano, że dane epidemiologiczne dotyczące hipercholesterolemii są wysoce zróżnicowane dla poszczególnych populacji na świecie [18].

#### 2.2.1. EPIDEMIOLOGIA HIPERCHOLESTEROLEMII W POLSCE

Hipercholesterolemia stanowi najbardziej rozpowszechniony, modyfikowalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w Polsce [26]. Wyniki badania NATPOL 2011 wskazują, że stężenie LDL-C  $\geq 3$  mmol/l obserwuje się u 57,8% dorosłych Polaków w wieku 18–79 lat, w tym u 58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet [6]. W badaniu tym wykazano, że u jedynie 8% chorych udaje się osiągnąć docelowe stężenia cholesterolu [26].



Tabela 2. Częstość występowania hipercholesterolemii pierwotnej w populacji [6].

Postać hipercholesterolemii pierwotnej	Częstość występowania
<b>Hipercholesterolemia rodzinna</b>	
Homozygotyczna	1/mln
Heterozygotyczna	1/500 lub więcej
<b>Wywołana mutacją genu apoB</b>	1/700–1000
<b>Hipercholesterolemia wielogenowa</b>	1/10–20 osób w populacji zależnie od wieku

Poniżej przedstawiono opis dwóch badań populacyjnych NATPOL PLUS i WOBASZ, które zostały przeprowadzone w ramach populacyjnego programu POLKARD 2009. Badanie to wykazało, że w zaburzenia lipidowe dotyczą prawie 70%, a nadciśnienie tętnicze 30% dorosłych Polaków [19]. Szacuje się, iż poziom stężenia cholesterolu LDL powyżej wartości optymalnych (<3,0 mmol/l [115 mg/dl]) występuje blisko u 60% dorosłych Polaków czyli około 18 mln osób [6], [20]. Według danych badania NATPOL PLUS hipercholesterolemia zdefiniowana jako stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy >190 mg/dl występuje u 61,7% kobiet i u 59,7% mężczyzn w Polsce [18]. Inne przeprowadzone w Polsce **badanie epidemiologiczne – WOBASZ - Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia przeprowadzone w latach 2003–2005 w Polsce, wykazało, że hipercholesterolemia występuje u 67% mężczyzn i 64% kobiet**, natomiast postać ciężka hipercholesterolemii występowała u odpowiednio 2% i 3%. Dyslipidemia została stwierdzona u 74% mężczyzn i 64% kobiet. Stężenie cholesterolu frakcji LDL  $\geq 115$  mg/dl zaobserwowano u 60% mężczyzn i 55% kobiet. Zastosowane leczenie farmakologiczne lub dieta przyczyniła się do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego u 3% mężczyzn i 2% kobiet z hipercholesterolemią [18], [19], [25]. Dodatkowo badanie WOBASZ SENIOR (osoby po 74. roku życia) wykazało, że hipercholesterolemia dotyczy 43% mężczyzn i 62% kobiet, a podwyższone stężenie cholesterolu LDL odpowiednio 51% i 42% w analizowanej populacji [19].

Z kolei dane z badania Pol-MONICA (1983–1994), którym objęta była populacja Warszawy (ośrodek warszawski), Krakowa wraz z populacją byłego województwa tarnobrzeskiego (ośrodek krakowski), wskazują, że hipercholesterolemia w 1984 roku występowała u 65% badanych w grupie warszawskiej i 53% w grupie krakowskiej. W roku 1993 hipercholesterolemię stwierdzono u 70% mężczyzn i 67% kobiet w grupie warszawskiej oraz u 54% badanych w grupie krakowskiej. W badaniu Pol-MONICA BIS (2001 r.) będącym kontynuacją badania Pol-MONICA nie zaobserwowano istotnych zmian w częstości występowania hiperlipidemii w grupie krakowskiej i warszawskiej [18].

Rozpowszechnienie hipercholesterolemii w Polsce jest bardzo duże. Większość chorych żyje w nieświadomości swojej choroby, ze względu na niską jej wykrywalność. W Polskim Projekcie 400 Miast (PP400M) realizowanym w latach 2003–2005 uczestniczyło 2 900 osób pochodzących z 311 polskich miast i otaczających je wsi (liczących do 8 000 mieszkańców). Podwyższonego poziomu cholesterolu zdiagnozowano u 74% pacjentów, z czego 85% osób nie było świadomych istniejących

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



zaburzeń gospodarki lipidowej. U 62,5% pacjentów obserwowano wartość ciśnienia skurczowego  $\geq 140$  mm Hg i rozkurczowego  $\geq 90$  mm Hg (podczas pierwszej wizyty). Niemal połowa analizowanych mężczyzn (49%) należała do grupy podwyższonego ryzyka z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, wśród kobiet odsetek ten był ponad 4-krotnie mniejszy (11%). Potencjalne obniżenie poziomu cholesterolu do wartości 189 mg/dl u wszystkich osób z hipercholesterolemią mogłoby przyczynić się do obniżenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych do 38% u mężczyzn i 7% u kobiet. Wyniki badania wskazują, iż większość z analizowanych pacjentów po próbie modyfikacji stylu życia będzie wymagała również farmakoterapii [22], [23].

Nie odnaleziono badań epidemiologicznych prowadzonych na terenie Polski, które dotyczyłyby występowania poszczególnych form hipercholesterolemii pierwotnej. Szacunkowe dane wskazują, że w Polsce żyje około 80 tysięcy osób obciążonych heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną [9]. Według innych źródeł problem ten może dotyczyć nawet 160 tysięcy osób [10].

## 2.2.2. EPIDEMIOLOGIA HIPERCHOLESTEROLEMII NA ŚWIECIE

**Częstość występowania poszczególnych postaci hipercholesterolemii jest różna. Najczęściej występuje hipercholesterolemia pierwotna wielogenowa, z częstością 42/1 000 osób. Hipercholesterolemia rodzinna homozygotyczna występuje rzadko (1/1 mln osób), natomiast postać heterozygotyczna dotyczy w krajach europejskich średnio 1/500 przypadków [9], [18], [27].**

Postać rodzinna hipercholesterolemii pierwotnej powoduje przyspieszone ryzyko wystąpienia miażdżycy oraz wczesne występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Objawy choroby wieńcowej pojawiają się u ponad połowy mężczyzn z postacią heterozygotyczną hipercholesterolemii rodzinnej przed 50. rokiem życia i 30% kobiet przed 60. rokiem życia. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z hipercholesterolemią rodzinną między 20. i 39. rokiem życia jest 100-krotnie większa niż w populacji ogólnej [9]. Dodatkowo należy zaznaczyć, że około 45% populacji męskiej i 20% kobiet dotkniętych hipercholesterolemią rodzinną doznaje ostrego incydentu wieńcowego przed 50. rokiem życia, a ryzyko zawału serca u pacjentów z hipercholesterolemią heterozygotyczną w wieku 50 lat wynosi około 50% [10].

W tabeli poniżej przedstawiono statystykę występowania hipercholesterolemii rodzinnej homozygotycznej w podziale na kraje. Należy podkreślić, że poniższe dane są szacunkami, opartymi na rozpowszechnieniu hipercholesterolemii homozygotycznej na terenie Stanów Zjednoczonych przy uwzględnieniu wskaźników częstości jej występowania (1 przypadek na 1 mln osób w USA) [28].

**Tabela 3. Szacowana częstość występowania hipercholesterolemii rodzinnej homozygotycznej w podziale na wybrane kraje [28].**

Kraj	Szacowana częstość występowania [liczba osób]	Szacowana liczebność populacji uwzględnionej w analizie [liczba osób]*
Stany Zjednoczone	293	293 655 405**
Kanada	32	32 507 874
Dania	5	5 413 392
Finlandia	5	5 214 512
Szwecja	8	8 986 400
Wielka Brytania	60	60 270 708
Belgia	10	10 348 276
Francja	60	60 424 213
Holandia	16	16 318 199
Austria	8	8 174 762
Czechy	1	1 246 178
Niemcy	82	82424 609
<b>Polska</b>	<b>38</b>	<b>38 626 349</b>
Słowacja	5	5 423 567
Słowenia	2	2 011 473
Białoruś	10	10 310 520
Lotwa	2	2 306 306
Estonia	1	1 341 664
Rosja	143	143 974 059
Ukrania	47	47 732 079
Portugalia	10	10 524 145
Hiszpania	40	40 280 780
Grecja	10	10 647 529
Włochy	58	58 057 477
Szwajcaria	7	7 450 867
Japonia	127	127 333 002
Chiny	1 298	1 298 847 624
Australia	19	19 913 144

\*Populacja szacowana na podstawie międzynarodowej bazy z roku 2004 roku - *US Census Bureau*; \*\*Populacja oszacowana na podstawie danych z 2004 roku - *US Census Bureau*; tylko USA

### 2.3. CEL I SPOSOBY LECZENIA HIPERCHOLESTEROLEMII

Leczenie hipercholesterolemii obejmuje zarówno postępowanie nefarmakologiczne do którego należy modyfikacja diety (ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych, zwiększenie spożycia kwasów wielonasyconych) czy zwiększenie aktywności fizycznej oraz w przypadku, kiedy dieta oraz zmiana trybu życia nie prowadzą do osiągnięcia założonych celów leczenia, stosuje się farmakoterapię [6].

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



W leczeniu farmakologicznym stosuje się statyny, żywice jonowymienne i ezetymib. Leki podaje się w monoterapii, a w razie nieskuteczności w skojarzeniu [6]. W związku z tym, że celem terapii zaburzeń lipidowych jest przede wszystkim obniżenie poziomu cholesterolu LDL, głównymi stosowanymi lekami są statyny, które najsilniej redukują poziom tej frakcji cholesterolu. Innymi lekami stosowanymi w połączeniu ze statynami są np. ezetymib lub koleselelam (w hipercholesterolemii) czy też fibraty lub kwas nikotynowy (w hiperlipidemii mieszanej) [14]. W przypadku braku osiągnięcia pożądanego poziomu LDL-C przy zastosowaniu statyn lub statyn z dodatkowym lekiem, możliwe jest również zastosowanie terapii 3 różnymi lekami.

Tabela 4. Zasady farmakoterapii w hipercholesterolemii [6].

Monoterapia	Terapia złożona
Statyny	Statyna + żywica
Żywice jonowymienne	Statyna + ezetymib
Ezetymib	Statyna + żywica (lub ezetymib)+ kwas nikotynowy

**Statyny** należą do grupy inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA), kluczowego enzymu w produkcji cholesterolu LDL. Statyny są lekami pierwszego wyboru w leczeniu hipercholesterolemii. Zmniejszają przede wszystkim stężenie LDL-C, ich wpływ na stężenie triglicerydów i HDL-C jest umiarkowany. Statyny mogą wykazywać działania plejotropowe (dodatkowe korzystne działania) takie jak: poprawa czynności śródbłonna, stabilizacja blaszki miażdżycowej, ograniczenie odczynu zapalnego w ścianie naczyń, efekty przeciwzakrzepowe i profibrynolityczne, a także zmniejszenie stresu oksydacyjnego [6].

Największy spadek stężenia LDL-C powoduje pierwsza dawka statyny, zwykle 20 mg/dzień a podwojenie dawki nie podwaja efektu hipolipemizującego. Statyny wykazują skuteczność zarówno w profilaktyce pierwotnej jak i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych oraz zmniejszają, bez względu na wiek i płeć, ryzyko wystąpienia incydentów wieńcowych, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z rozwiniętą chorobą niedokrwinną serca i bez niej, u chorych na cukrzycę oraz u chorych na nadciśnienie tętnicze. Zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych nie jest zależne od wyjściowego stężenia LDL-C, ale od stężenia osiągniętego w wyniku zastosowanego leczenia (im jest ono mniejsze, tym większe korzyści), stopnia (%) zmniejszenia stężenia oraz od czasu leczenia [6].

Wyróżnia się następujące typy statyn [6], [15]:

- statyny naturalne (metabolity grzybów): lowastatynę, simwastatynę, prawastatynę,
- statyny syntetyczne: atorwastatynę, fluwastatynę oraz rozuwastatynę.

Najsilniejsze działanie hipolipemizujące spośród dostępnych statyn charakteryzuje rozuwastatynę, a następnie atorwastatynę oraz simwastatynę [14]. Pozostałe statyny (fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna) wykazują słabsze działanie hipolipemizujące. Przegląd systematyczny 27 badań z randomizacją wskazuje na najwyższy potencjał hipolipemizujący rozuwastatyny oraz atorwastatyny. Wyniki przeglądu wskazują, że obniżenie wyjściowego poziomu cholesterolu LDL we krwi o około 30–40% można osiągnąć przez terapię 10 mg atorwastatyny, 20 mg simwastatyny, 40–80 mg lowastatyny i 80 mg fluwastatyny. Natomiast 10 mg dawka simwastatyny, 10–20 mg dawka lowastatyny, 20–40 mg prawastatyny oraz 40 mg fluwastatyny obniża poziom LDL-C o około 20–30%. Jedynie rozuwastatyny oraz atorwastatyna, w dawce 20 mg lub wyższej, są w stanie zredukować stężenie cholesterolu frakcji LDL o ponad 40% [16]. Równoważność według siły działania poszczególnych statyn została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 5. Równoważność dawek statyn (atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, simwastatyna, rozuwastatyna) [17].

Statyna	Dawka
Lowastatyna	40
Prawastatyna	40
Simwastatyna	20
Atorwastatyna	10
Fluwastatyna	80
Rozuwastatyna	5

**Żywice jonowymienne** słabiej niż statyny zmniejszają stężenie LDL-C. Stosuje się w monoterapii, gdy statyny są przeciwwskazane (np. u kobiet w ciąży) lub nietolerowane oraz w terapii skojarzonej w razie niepełnej skuteczności statyn. Dodanie żywicy do statyny powoduje addytywne zmniejszenie stężenia LDL-C [6].

**Ezetymib** zmniejsza stężenie cholesterolu w surowicy poprzez wybiórcze hamowanie w jelicie wchłaniania cholesterolu pochodzenia pokarmowego i zawartego w żółci, ale w odróżnieniu od żywic jonowymiennych działa w sposób wybiórczy, nie zaburzając przy tym wchłaniania innych substancji [11]. W efekcie prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu napływającego do wątroby. Lek ten stosuje się głównie w leczeniu skojarzonym ze statyną u chorych ze znaczną hipercholesterolemią. Celem leczenia jest osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C. Może być również użyteczny w monoterapii u pacjentów źle tolerujących statyny, ale wykazuje od nich słabsze działanie [6].

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



W poniższej tabeli przedstawiono leki hipolipemizujące stosowane w leczeniu hipercholesterolemii wraz z ich dawkowaniem i wpływem na lipidy i lipoproteiny osocza [6].

Tabela 6. Leki hipolipemizujące (tylko leki dostępne w Polsce) [6].

Grupa	Dawkowanie	Wpływ na lipidy i lipoproteiny osocza
<b>Statyny</b>		
<b>Atorwastatyna</b>	10–80 mg/dobę	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie stężenia LDL-C o 18–60%</li> <li>• zwiększenie stężenia HDL-C o 5–16%</li> <li>• zmniejszenie stężenia triglicerydów o 10–30%</li> </ul>
<b>Fluwastatyna</b>	20–80 mg/dobę	
<b>Lowastatyna</b>	20–80 mg/dobę	
<b>Prawastatyna</b>	10–40 mg/dobę	
<b>Rozuwastatyna</b>	5–40 mg/dobę	
<b>Simwastatyna</b>	5–40 mg/dobę	
<b>inhibitory wchłaniania cholesterolu</b>		
<b>Ezetymib</b>	10 mg/dobę	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie stężenia LDL-C o 15–25%</li> <li>• zwiększenie stężenia HDL-C o 2–5%</li> </ul>
<b>Żywyce jonowymienne</b>		
<b>Kolesewelam</b>	w monoterapii 1,875 g (3 tabl.) 2 x dzień lub 3,75 g 1 x dzień (maks. 4,375 g/dobę) w leczeniu skojarzonym 2,5–3,75 g/dobę (maks. 3,75 g/dobę)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie stężenia LDL-C o 15–30%</li> <li>• zwiększenie stężenia HDL-C o 3–5%</li> <li>• zwiększenie stężenia triglicerydów lub triglicerydy bez zmian</li> </ul>
<b>Fibraty</b>		
<b>Ciprofibrat</b>	100 mg 1 x dzień	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie stężenia LDL-C o 5–20%</li> <li>• zwiększenie stężenia HDL-C o 10–20%</li> <li>• zmniejszenie stężenia triglicerydów o 20–50%</li> </ul>
<b>Fenofibrat</b>	200 mg/dobę (200 M), 267 mg/dobę (267 M), 215 mg/dobę (supra), 160 mg/dobę (supra), 145 mg/dobę (nanocząsteczka)	

#### 2.4. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej.

Tabela 7. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia hipercholesterolemii (grudzień 2014 rok).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[27]	Polska	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (Ptkardio)	2011	Zidentyfikowane wytyczne opracowane przez Grupę Roboczą do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego dotyczące leczenia dyslipidemii, <b>zalecają stosowanie statyn jako podstawową metodę farmakoterapii w hipercholesterolemii</b> . Przytoczone rekomendacje wspominają o możliwości stosowania politerapii w leczeniu hipercholesterolemii, która opiera się na połączeniu statyn i leków wiążących kwasy żółciowe lub statyn i inhibitorów wchłaniania cholesterolu – simwastatyna i ezetymib. <b>Wytyczne nie poruszają kwestii stosowania produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib w analizowanym wskazaniu.</b>
[29]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	2007	Rekomendacje zalecają między innymi stosowanie w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej <b>politerapii ezetymibem i statyną</b> w przypadku gdy: - całkowite stężenie cholesterolu lub cholesterolu LDL w surowicy nie jest odpowiednio kontrolowane albo w przypadku pierwotnej nietolerancji statyn, - planowana jest modyfikacja obecnie stosowanej statyny na inną.
[30]			2008	<b>Wytyczne nie poruszają kwestii stosowania produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib w analizowanym wskazaniu</b>
[31]	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2007	W wytycznych odnaleziono zalecenia dotyczące stosowania <b>terapii skojarzonej statynami i ezetymibem w leczeniu hipercholesterolemii</b> w przypadku: - braku skuteczności leczenia pomimo wysokich dawek statyn, - nietolerancji wysokich dawek statyn, - występowania ciężkiej postaci hipercholesterolemii genetycznej. <b>Wytyczne nie poruszają kwestii stosowania produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib w analizowanym wskazaniu.</b>
[32], [33]	Stany Zjednoczone	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	2009, 2010	Wytyczne poruszają kwestie związane m.in. z leczeniem dyslipidemii. Autorzy <b>rekomendują stosowanie statyn</b> lub kombinację statyny i ezetymibu lub statyny i żywicy jonowymiennej <b>w leczeniu hipercholesterolemii</b> . Do zalecanych statyn należą: atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, simwastatyna. <b>Wytyczne nie poruszają kwestii stosowania produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib w analizowanym wskazaniu.</b>
[34]		American Heart Association (AHA)	2013	Wytyczne nie zawierają rekomendacji dotyczących stosowania politerapii statyną i ezetymibem, jednak Autorzy wspominają o możliwości stosowania wyżej wymienionego połączenia leków. <b>Wytyczne nie poruszają kwestii stosowania produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib w analizowanym wskazaniu.</b>
[35]	Australia	Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)	2008	Zidentyfikowane wytyczne poruszają kwestie leczenia dyslipidemii. Autorzy zaznaczają o możliwości stosowania ezetymibu w połączeniu ze statynami. <b>Wytyczne nie poruszają kwestii stosowania produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib w analizowanym wskazaniu.</b>



Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[36]		National Vascular Disease Prevention Alliance (NVDPA)	2012	Zidentyfikowane wytyczne informują o skuteczności stosowania politerapii statyną i ezetymibem w leczeniu hipolipemizującym. Należy zaznaczyć, że Autorzy wytycznych oparli swoje wnioski na wynikach badania, w którym stosowano kombinację simwastatyny i ezetymibu. <b>Wytyczne nie poruszają kwestii stosowania produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib w analizowanym wskazaniu.</b>
[37]	Europejskie	European Society of Cardiology (ESC) i European Atherosclerosis Society (EAS)	2011	Zidentyfikowane wytyczne opracowano w ramach wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Ptkardio).

LDL – Lipoproteiny o małej gęstości.

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią zalecają stosowanie statyn, jako leki pierwszego wyboru. Zidentyfikowane wytyczne zalecają również stosowanie politerapii statyną i ezetymibem [27], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37]. W wyniku przeszukania wytycznych praktyki klinicznej nie zidentyfikowano zaleceń w analizowanym wskazaniu dotyczących zastosowania produktu złożonego rozuwastatyny i ezetymibu oraz politerapii składnikami analizowanego produktu złożonego. Wszystkie zidentyfikowane wytyczne odnoszące się do politerapii statyną i ezetymibem, przy czym nie wskazują określonych leków z grupy statyn zalecanych w tym połączeniu.

W celu odnalezienia dodatkowych wytycznych postępowania terapeutycznego w przypadku leczenia pierwotnej hipercholesterolemii, przeszukano również strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw i organizacji: Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce [38], Brytyjskiego Narodowego Instytutu Badań i Zdrowia Publicznego (ang. *National Institute for Health and Research*; NIHR) [39], Narodowej Rady Zdrowia i Badań Medycznych (ang. *National Health and Medical Research Council*; NHMRC) [40], ECRI Institute [41], Fundacji Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego (ang. *American College of Cardiology Foundation*; ACCF) [42], Belgijskiego Centrum Wiedzy ds. Opieki Zdrowotnej (ang. *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre*; KCE) [43], Nowozelandzkiej grupy ekspertów tworzącej wytyczne praktyki klinicznej (ang. *New Zealand Guidelines Group*; NZGG) [44], Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO) [45], Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc (ang. *International Society of Heart and Lung Transplantation*; ISHLT) [46] oraz: sieć międzynarodowych wytycznych (ang. *Guidelines International Network*; GIN) [47], sieć wytycznych i wdrażania audytu (ang. *Guidelines & Audit Implementation Network*; GAIN) [48], kanadyjskiej organizacji wydającej wytyczne praktyki klinicznej (ang. *Alberta Health Services*; AHS) [49], niemniej nie zidentyfikowano odpowiednich wytycznych/rekomendacji dotyczących analizowanego wskazania.

### 3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem w formie kapsułek twardych (produkt leczniczy Rosulip Plus®).

Informacje dotyczące: formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem znajdują się w Charakterystyce produktu Leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) [5].

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w taki sposób, jak zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

#### **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – produkt złożony zawierający rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem, (produkt leczniczy Rosulip Plus®, kapsułki twarde) stosowanej w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym, brano pod uwagę przede wszystkim finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, a w dalszej kolejności: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTM [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

##### **4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)**

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 [2] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Na tej podstawie w pierwszej kolejności jako komparatory dla produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią (LDL-C powyżej 130 mg/dl), u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym wybrano te substancje czynne które są refundowane i zalecane w analizowanym wskazaniu.

W skład produktu leczniczego Rosulip Plus® wchodzi dwie substancje czynne: rozuwastatyna (należąca do grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA – statyn) i ezetymib.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

Obecnie (styczeń 2015 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 stycznia 2015 roku [4], znajdują się następujące produkty lecznicze zawierające:

- rozuwastatynę (Ridlip® [50], Roswera® [51], Suvaridio® [52], Zahron® [53], Zaranta® [54], Rosutrox® [88]),
- ezetymib (Ezetrol® [55]).

Zgodnie z powyższym w Polsce na rynku leków refundowanych dostępne są następujące prezentacje produktów leczniczych zawierających [4]:

- rozuwastatynę: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg,
- ezetymib: 10 mg.

W tabeli poniżej przedstawiono zakresy wskazań objętych refundacją (styczeń 2015 rok) dla produktu leczniczego zawierającego ezetymib, rozuwastatynę oraz produktu złożonego Rosulip Plus®.

**Tabela 8. Zakres wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego zawierającego ezetymib, rozuwastatynę oraz produktu złożonego Rosulip Plus®.**

Substancja czynna (produkt leczniczy)	Refundowane wskazanie
<p><b>Ezetymib (Ezetrol®) [55]</b></p>	<p>Wskazania do stosowania:</p> <p><b>Hipercholesterolemia pierwotna</b> – Ezetrol® podawany w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA (statyną) jest wskazany jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których nie jest możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów przy zastosowaniu samej statyny. Ezetrol® w monoterapii jest wskazany jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których stosowanie statyny jest niewskazane lub lek ten nie jest tolerowany.</p> <p><b>Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna</b> – Ezetrol® w skojarzeniu ze statyną jest wskazany jako lek wspomagający wraz z dietą u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza LDL).</p>
<p><b>Rozuwastatyna (Roswera®) [51]</b></p>	<p><b>Leczenie hipercholesterolemii</b></p> <p>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 nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.</p> <p>Rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią - jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub, jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.</p>

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Substancja czynna (produkt leczniczy)	Refundowane wskazanie
<b>Rozuwastatyna + ezetymib (Rosulip Plus®) [5]</b>	Wskazany dodatkowo do diety w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym

**Za podstawowy komparator (technologię opcjonalną) dla produktu leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) uznano politerapię (terapię skojarzoną) opartą na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w oddzielnych produktach.** Takie podejście jest zasadne ze względu na wskazanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Rosulip Plus®, w którym populację docelową stanowią dorośli chorzy z hipercholesterolemią (LDL-C powyżej 130 mg/dl) utrzymującą się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Dodatkowo, **obecnie (styczeń 2015 rok) na światowym rynku leków brak jest zarejestrowanych złożonych produktów leczniczych stanowiących połączenie rozuwastatyny i ezetymibu. W związku z faktem, że na rynków leków refundowanych (styczeń 2015 rok) dostępny jest tylko jeden produkt leczniczy zawierający ezetymib (produkt leczniczy Ezetrol®), produkt ten będzie stanowił składową komparatora (terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem) – stąd wykorzystanie nazwy handlowej produktu leczniczego przy stwierdzeniu braku uwzględnienia innych nierefundowanych produktów leczniczych zawierających ezetymib [4].**

Ponadto z puli potencjalnych komparatorów do porównania z produktem leczniczym Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Za odpowiednie komparatory dla produktu leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym, wybrano: rozuwastatynę i ezetymib podawane w ramach terapii skojarzonej (politerapii).**

Proponowane komparatory zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) są zalecane w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii [27], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37].

## **5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)**

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia hipercholesterolemii, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - zmiana średniego stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL,
  - osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu całkowitego (<200 mg/dl – 5,2 mmol/L) oraz cholesterolu LDL (135 mg/dl – 3,5 mmol/L),
  - konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji,
  - zgon z jakichkolwiek przyczyn.
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
  - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
  - zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## 6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU HIPERCHOLESTEROLEMII PIERWOTNEJ JAKO TERAPIA SUBSTYTUCYJNA U DOROSŁYCH PACJENTÓW, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDNIĄ KONTROLĘ HIPERCHOLESTEROLEMII PRZY POMOCY POJEDYNCZYCH SUBSTANCJI PODAWANYCH JEDNOCZEŚNIE W POSTACI ODDZIELNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH W TAKICH SAMYCH DAWKACH JAK DAWKI ZAWARTE W PREPARACIE ZŁOŻONYM

### 6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w leczeniu hipercholesterolemii (LDL-C powyżej 130 mg/dl) utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym.

Tabela 9. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym (grudzień 2014 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
<b>Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib</b> (produkt leczniczy Rosulip Plus®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].
Rozuwastatyna + ezetymib podawane w ramach politerapii [Komparator]	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].
<b>Produkt złożony: statyna + ezetymib</b>	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].



6.1. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych



6.2. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych

[Komparator] Lowastatyna/prawastatyna/simwastatyna/ atorwastatyna/fluwastatyna + ezetymib			
---	--	--	--

## 6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) oraz komparatorów (politerapia rozuwastatyną i ezetymibem) stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Ocenia interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym (grudzień 2014 rok).**

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib (Rosulip Plus®)	<b>Pozytywna rekomendacja [56].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowane ze środków publicznych produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib.	2013
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia)	Brak rekomendacji [57].	-
		Produkt złożony: statyna + ezetymib (lowastatyna/prawastatyna/simwastatyna/atorwastatyna/fluwastatyna + ezetymib)		
		Politerapia: statyna + ezetymib (simwastatyna + ezetymib)	<b>Pozytywna rekomendacja [69], [71], [72], [77], [79], [80].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkt leczniczy Vytarin® w leczeniu m.in. pacjentów z	2005 2009 2011 2012

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w taki sposób, jak to jest zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji			
			heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii.	2009 2012			
			<b>Negatywna rekomendacja [73], [74], [75], [78].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produkt leczniczy Vytorin® w leczeniu obniżającym stężenie lipidów z powodu braku wystarczających dowodów skuteczności.				
			<b>Pozytywna rekomendacja [70].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkt leczniczy Atozet® w leczeniu podwyższonego stężenia cholesterolu.		2013		
		Politerapia: statyna + ezetymib (atorwastatyna+ ezetymib)	<b>Negatywna rekomendacja [76].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produkt leczniczy Ezetrol® Plus Atorva w leczeniu obniżającym stężenie cholesterolu z powodu braku wystarczających dowodów skuteczności.	2012			
			<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib (Rosulip Plus®)	Brak rekomendacji [58].	-
			Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia) Produkt złożony: statyna + ezetymib (lowastatyna/prawastatyna/simwastatyna/atorwastatyna/fluwastatyna + ezetymib)			
<b>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</b>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib (Rosulip Plus®)	Brak rekomendacji [59].	-			
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia)					
		Produkt złożony: statyna + ezetymib (lowastatyna/prawastatyna/simwastatyna/atorwastatyna/fluwastatyna + ezetymib)					
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib (Rosulip Plus®)	Brak rekomendacji [60].	-			
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia)					

		Produkt złożony: statyna + ezetymib (lowastatyna/prawastatyna/simwastatyna/ atorwastatyna/fluwastatyna + ezetymib)	<b>Pozytywna rekomendacja [61].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkt leczniczy Inegy® (produkt złożony: ezetymib + simwastatyna) w analizowanym wskazaniu.	2005
<b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</b>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib (Rosulip Plus®)	Brak rekomendacji [62].	-
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia) Produkt złożony: statyna + ezetymib (lowastatyna/prawastatyna/simwastatyna/ atorwastatyna/fluwastatyna + ezetymib)		
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib (Rosulip Plus®)	Brak rekomendacji [63].	-
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia)	Brak rekomendacji [63].	-
		Produkt złożony: statyna + ezetymib (lowastatyna/prawastatyna/simwastatyna/ atorwastatyna/fluwastatyna + ezetymib)	<b>Pozytywna rekomendacja [64], [65], [66].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkt leczniczy Inegy® (produkt złożony: ezetymib + simwastatyna) w analizowanym wskazaniu.	2005 2009 2010
<b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</b>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib (Rosulip Plus®)	Brak rekomendacji [67].	-
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia) Produkt złożony: statyna + ezetymib (lowastatyna/prawastatyna/simwastatyna/ atorwastatyna/fluwastatyna + ezetymib)		
<b>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</b>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib (Rosulip Plus®)	Brak rekomendacji [68].	-
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia) Produkt złożony: statyna + ezetymib (lowastatyna/prawastatyna/simwastatyna/ atorwastatyna/fluwastatyna + ezetymib)		

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## 7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

### 7.1. WNIOSKOWANY SPOSÓB REFUNDACJI

Zarejestrowane wskazanie do stosowania wnioskowanej technologii (Rosulip Plus®, produkt złożony ezetymibu i rozuwastatyny) obejmuje leczenie hipercholesterolemii pierwotnej u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym (terapia substytucyjna stanowiąca dodatek do diety) [5].

Wnioskowane wskazanie zawiera się w ramach rejestracyjnego, przy czym sprecyzuje definicję hipercholesterolemii i zawężą docelową populację chorych do pacjentów mających możliwość stosowania refundowanego ezetymibu – uwzględnia zakres wskazania objętego refundacją dla produktu Ezetrol® (EAN 5909990221066; jedyny refundowany odpowiednik ezetymibu), tj. hipercholesterolemię zdefiniowaną jako LDL-C powyżej 130 mg/dl i utrzymującą się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, czy hipercholesterolemii rodzinnej [4].

W chwili obecnej nie są refundowane żadne produkty lecznicze zawierające w swym składzie statynę i ezetymib [4].

Zgodnie z dostępnymi informacjami aktualnie jedynym dostępnym na rynku preparatem złożonym zawierającym ezetymib i rozuwastatyna jest produkt leczniczy Rosulip Plus® (por. portal Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <http://urpl.gov.pl/>; portal Centrum Informacji o Leku, <http://leki-informacje.pl/>).

Produkty zawierające składniki ocenianego produktu złożonego (ezetymib lub rozuwastatynę) finansowane są ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” [4].

Informacje na temat sposobu refundacji składników ocenianego produktu złożonego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Informacje na temat sposobu refundacji ezetymibu i rozuwastatyny [4].

	Ezetymib	Rozuwastatyna
<b>Grupa limitowa</b>	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA
<b>Poziom odpłatności</b>	30%	30%
<b>Substancje czynne w grupie (łac.)</b>	<i>Ezetimibum</i>	<i>Atorvastatinum, Fluvastatinum, Lovastatinum, Rosuvastatinum, Simvastatinum</i>
<b>Lek wyznaczający limit w grupie</b>	Ezetrol® (ezetymib, EAN 5909990221066)	Ridlip® (rozuwastatyna, EAN 5909991000165)
<b>Liczba leków zawierających substancję czynną</b>	1	21
<b>Dostępne dawki substancji czynnych</b>	10 mg	5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg

W opracowaniu rozważono finansowanie produktu leczniczego Rosulip Plus® ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” przy uwzględnieniu następujących wariantów:



W analizie nie uwzględniono możliwości refundacji wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy 46.0, w której współfinansowany jest tańszy składnik produktu złożonego – rozuwastatyna. Zgodnie z art. 5. ustawy o refundacji leków [81] w przypadku, gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń (związanych z limitem finansowania i poziomem odpłatności świadczeniobiorcy) przyjmuje się cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD (koszt 1 DDD składników analizowanego produktu złożonego przedstawiono w tabeli poniżej).

Powyższe podejście jest zgodne ze stanowiskiem Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przedstawionym w analizie weryfikacyjnej dla produktów złożonych stosowanych w nadciśnieniu tętniczym: Egiramlon® [86] i Tertens-AM® [87].

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



**Tabela 12. Koszt 1 DDD ezetymibu i rozuwastatyny.**



\* bez uwzględnienia marży hurtowej i marży detalicznej

Zgodnie z art. 2 pkt. 13 lit. a ustawy o refundacji odpowiednikiem leku jest „lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej” [81].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7.2. KALKULACJA CEN I LIMITÓW FINANSOWANIA PRODUKTU ROSULIP PLUS®

[Redacted text block]

W niniejszym rozdziale przedstawiono koszty stosowania produktu leczniczego Rosulip Plus® w oparciu o zdefiniowane w poprzednim rozdziale warianty finansowania ocenianego preparatu złożonego ze



środków publicznych [redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted] jeżeli droższa prezentacja wyznacza limit w grupie, limity finansowania obydwu prezentacji będą ustalone na poziomie własnych cen detalicznych, zgodnie z art. 15 ust. 6 ustawy o refundacji leków [81]; jeżeli limit wyznacza tańsza prezentacja zwiększeniu ulega odpłatność świadczeniobiorcy za droższą prezentację o różnicę między limitem finansowania a ceną detaliczną, zgodnie z art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji leków [81].

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]



Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Obliczenia cen i limitów finansowania poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Rosulip Plus® przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Kalkulacja cen i limitów poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Rosulip Plus®. Wartości zaokrąglone, w PLN.**

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że koszt 30-dniowej terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Rosulip Plus® wyniesie:

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### 7.3. KOSZT OPCJONALNYCH TECHNOLOGII

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 4. do grona opcjonalnych technologii lekowych zaliczono wyłącznie stosowanie ezetymibu i rozuwastatyny w terapii skojarzonej (podawanie dwóch osobnych preparatów).

Na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [4] oraz komunikatu NFZ w zakresie oceny wykorzystania leków okresie od stycznia do końca września 2014 roku [83] oszacowano aktualny kształt rynku i koszt stosowania opcjonalnej technologii refundowanej.

Przedstawiono koszt dziennej dawki na poziomie tabletki dla tabletek o danej mocy oraz koszt DDD w przypadku analizy całego rynku sprzedaży analizowanej substancji czynnej.

W przypadku ezetymibu koszt dziennej dawki i koszt DDD jest taki sam (tabletki Ezetrol<sup>®</sup>, jedynego leku ezetymibu refundowanego w Polsce, zawiera 10 mg substancji czynnej co odpowiada DDD [85]).

Tabela 14. Średni ważony koszt dawek ezetymibu i rozuwastatyny [4], [83].



\* uwzględnia wszystkie prezentacje niezależnie od zawartości substancji czynnej w tabletkach.

Opcjonalną technologię refundowaną stanowi podawanie ezetymibu w dawce 10 mg/d w skojarzeniu z rozuwastatyną podawaną w dawce 10 lub 20 mg/d.

Zakładając stosowanie jednej tabletki ezetymibu i jednej tabletki rozuwastatyny, koszt 30-dniowego stosowania opcjonalnej technologii refundowanej wynosi:


#### 7.4. RYNEK SPRZEDAŻY PREPARATÓW EZETYMIBU I ROZUWASTATYNY W POLSCE

Na podstawie danych z Komunikatu NFZ [83] ustalono wykorzystanie produktów wybranych jako komparatory dla Rosulip Plus<sup>®</sup> tj. ezetymibu i rozuwastatyny – składników politerapii.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów



Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wykorzystanie ezetymibu i rozuwastatyny – składowych politerapii stanowiącej technologię opcjonalną dla Rosulip Plus®, w Polsce w okresie styczeń-wrzesień 2014 roku zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Przedstawiono wykorzystanie tabletek o poszczególnej mocy oraz liczbę refundowanych DDD danej substancji czynnej.

Tabela 15. Rynek sprzedaży preparatów ezetymibu i rozuwastatyny w Polsce, w sty-wrz 2014 roku [83].

Substancja czynna	Dawka	Liczba refundowanych dawek
Ezetymib	1 tabl. 10 mg (DDD)	1 750 434
Rozuwastatyna	1 tabl. 5 mg	14 507 138
Rozuwastatyna	1 tabl. 10 mg	40 296 172
Rozuwastatyna	1 tabl. 15 mg	11 673 822
Rozuwastatyna	1 tabl. 20 mg	30 335 964
Rozuwastatyna	1 tabl. 30 mg	3 995 306
Rozuwastatyna	1 tabl. 40 mg	2 759 260
Rozuwastatyna	1 DDD (cały rynek)*	148 755 360

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem produkt Rosulip Plus® będzie przejmował przede wszystkim część rynku rozuwastatyny w dawce 10 mg i 20 mg oraz ezetymibu w dawce 10 mg.

Maksymalna dostępność rynkowa tabletek składników produktu złożonego (ezetymibu, rozuwastatyny) o zawartości substancji czynnej jak w produkcie złożonym (10 mg ezetymibu oraz 10 mg lub 20 mg rozuwastatyny)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe kalkulacje przeprowadzono w ramach analizy wpływu na budżet.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf) (grudzień 2014 rok).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/> (grudzień 2014 rok).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 roku.
- [5] ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego Rosulip Plus®.
- [6] Gajewski P. [red]. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna. Kraków 2014.
- [7] Gajewski P. [red]. Interna Szczeklika – mały podręcznik. Medycyna Praktyczna. Kraków 2014.
- [8] Krajowe Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii Rodzinnej, Hiercholesterolemia rodzinna – poradnik dla pacjentów.
- [9] Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M. i wsp. Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. Kardiologia Polska 2013; 71(1): 107–111.
- [10] Węgrzyn A, Lewandowski P, Taszner M. i wsp. Hipercholesterolemia rodzinna – problemy diagnostyczne i terapeutyczne chorych z bardzo wysokim ryzykiem. Przewodnik Lekarza 2011; 1: 30–37.
- [11] MP, Medycyna Praktyczna <http://www.mp.pl/pacjent/choroby/show.html?id=88295> (grudzień 2014 rok).
- [12] Idzior-Waluś B, Sanak M, Starzyk J. i wsp. Autosomalna dominująca hipercholesterolemia – niedoceniony problem diagnostyczny i kliniczny. Kardiol Pol 2009; 67: 1015–1022.
- [13] Kłosiewicz-Latoszek L, Cybulska B. Rodzinna hipercholesterolemia – patogeneza, klinika i postępowanie. Przewodnik Lekarski 2006; 3: 80–86.
- [14] Kłosiewicz-Latoszek L, Cybulska B. Statyny w leczeniu hipercholesterolemii. Medycyna Metaboliczna 2009; 13(2): 80–84.
- [15] Górczyca M. Leki zmniejszające stężenie lipidów (leki hipolipemiczne), w: Zejc A, Górczyca M. (red.) Chemia leków. Wydawnictwo PZWL 2009.
- [16] Weng TC, Yang YH, Lin SJ. i wsp. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. Journal Clinical Pharmacology and Therapeutics 2010; 35(2): 139–151.
- [17] Vancouver Coastal Health, <http://www.vhpharmsci.com/vhformulary/Tools/HMGCOA-equivalence.htm> (grudzień 2014 rok).
- [18] Ezetrol® (ezetimibium) w leczeniu hipercholesterolemii. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTM-OT-0245. Warszawa 2010.
- [19] Minister Zdrowia, Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego na rok 2009, POLKARD, Warszawa 2009.
- [20] Woźniakowska-Kapłon B, Barylski M, Salwa P. i wsp. Zalecenia postępowania w dyslipidemii – propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych. Wybrane problemy kliniczne 2012; 261–282.
- [21] Pająk A, Wiercińska E, Polakowska M. i wsp. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20–74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. Kardiologia Polska 2005; 63: 6(4): 1–6.
- [22] Zarzeźna-Baran MA, Zdrojewski T, Pęgiel-Kamrat J. i wsp. Polski projekt 400 miast – strategia i oczekiwania. Zdrowie Publiczne 2004; 114(2): 219–223.
- [23] Wierucki Ł, Zdrojewski T, Mogilnaya I. i wsp. Polski projekt 400 miast – wyniki badań pilotażowych. Nadciśnienie tętnicze 2004; 8(5): 307–317.
- [24] Gnacińska M, Zdrojewski T, Wierucki Ł. i wsp. Współwystępowanie zaburzeń lipidowych i nadciśnienia tętniczego w populacji osób w wieku 50 lat. Nadciśnienie Tętnicze 2004; 8(2): 97–102.

- [25] Lewandowski J. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego oraz badanie chorego na nadciśnienie tętnicze. *Przewodnik Lekarski* 2010; 3(4): 30–35.
- [26] Jankowski P. Leczenie hipercholesterolemii w 2013 roku. *Choroby Serca i Naczyń* 2013; 10(3): 141–150.
- [27] Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach 2011. *Kardiologia Polska* 2011; 69(4): 143–200.
- [28] Right Diagnosis [http://www.rightdiagnosis.com/h/homozygous\\_familial\\_hypercholesterolemia/stats-country.htm](http://www.rightdiagnosis.com/h/homozygous_familial_hypercholesterolemia/stats-country.htm) (grudzień 2014 rok).
- [29] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence, Identification and management of familial hypercholesterolaemia. NICE 2008.
- [30] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence, Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. NICE 2007.
- [31] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. SIGN 2007.
- [32] AHQR, Agency for Healthcare Research and Quality, Screening and management of lipids - NCG-7216. 2009.
- [33] AHQR, Agency for Healthcare Research and Quality, Treatment of dyslipidaemias - guideline summary NCG-8187. 2010.
- [34] AHA, American Heart Association. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129[suppl 2]: S1–S45.
- [35] RACGP, Royal Australian College of General Practitioners, Management of dyslipidaemia - Evidence and practical recommendations. *Australian Family Physician* 2008; 37(7): 521–527.
- [36] NVDPA, National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of Absolute cardiovascular disease risk. National Stroke Foundation 2012.
- [37] ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011; 32: 1769–1818.
- [38] Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, <http://www.klrwp.pl/> (grudzień 2014 rok).
- [39] NIHR, National Institute for Health and Research, <http://www.nihr.ac.uk/Pages/default.aspx> (grudzień 2014 rok).
- [40] NHMRC, National Health and Medical Research Council, <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications> (grudzień 2014 rok).
- [41] ECRI Institute, <http://www.elmmb.nhs.uk/guidelines/> (grudzień 2014 rok).
- [42] ACCF, American College of Cardiology Foundation <http://www.cardiosource.org/> (grudzień 2014 rok).
- [43] KCE, Belgian Federal Health Care Knowledge Centre, <http://kce.fgov.be/> (grudzień 2014 rok).
- [44] NZGG, New Zealand Guidelines Group, <http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group> (grudzień 2014 rok).
- [45] WHO, World Health Organization, <http://www.who.int/publications/guidelines/en/index.html> (grudzień 2014 rok).
- [46] ISHLT, International Society of Heart and Lung Transplantation, <http://www.isHLT.org/> (grudzień 2014 rok).
- [47] GIN, Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/> (grudzień 2014 rok).
- [48] GAIN, Guidelines & Audit Implementation Network, <http://www.gain-ni.org/> (grudzień 2014 rok).
- [49] AHS, Alberta Health Services, <http://www.albertahealthservices.ca/default.asp> (grudzień 2014 rok).
- [50] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ridlip®.
- [51] Charakterystyka Produktu Leczniczego Roswera®.
- [52] Charakterystyka Produktu Leczniczego Suvadion®.
- [53] Charakterystyka Produktu Leczniczego Zahron®.
- [54] Charakterystyka Produktu Leczniczego Zaranta®.
- [55] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ezetrol®.
- [56] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2013 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations.
- [57] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.health.gov.au/> (grudzień 2014).
- [58] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <http://www.cadth.ca/en> (grudzień 2014).

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- [59] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/> (grudzień 2014).
- [60] SMC, Scottish Medicines Consortium, <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (grudzień 2014).
- [61] SMC, Scottish Medicines Consortium, Ezetimibe/simvastatin (Inegy) (No. 182/05). SMC 2005.
- [62] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/> (grudzień 2014).
- [63] HAS, Haute Autorité de Santé, [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc\\_1249588/fr/accueil-2012](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012) (grudzień 2014).
- [64] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Avis, 21 septembre 2005. Inegy® 10 mg/20 mg, comprimé B/30; B/50; B/90; Inegy® 10 mg/40 mg, comprimé B/30; B/50; B/90.
- [65] HAS, Haute Autorité de Santé, Transparency Committee, Opinion, 27 May 2009. Inegy® 10 mg/20 mg, tablet B/30 (CIP code: 369 613-7); Inegy® 10 mg/40 mg, tablet B/30 (CIP code: 369 616-6).
- [66] HAS, Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Avis, 22 septembre 2010. Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 5 décembre 2005 (JO du 15 décembre 2005). Inegy® 10 mg/20 mg, comprimé B/30, code CIP : 369 613-7; Inegy® 10 mg/40 mg, comprimé B/30, code CIP : 369 616-6.
- [67] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <https://www.iqwig.de/de/startseite.2724.html> (grudzień 2014).
- [68] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, <http://www.sbu.se/sv/> (grudzień 2014).
- [69] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-11/positive-recommendations> (grudzień 2014 rok).
- [70] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. July 2013 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendation.
- [71] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. July 2005 PBAC Outcomes – Positive Recommendations.
- [72] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. July 2012 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations.
- [73] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. March 2009 PBAC OUTCOMES – 1st time decisions not to recommend.
- [74] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. March 2012 PBAC Meeting Outcomes - 1st time decisions not to recommend.
- [75] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. November 2009 PBAC Meeting Outcomes – 1st time decisions not to recommend.
- [76] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. July 2012 PBAC Meeting Outcomes - 1st time decisions not to recommend.
- [77] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-07/a-positive-recommend> (grudzień 2014 rok)
- [78] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. November 2012 PBAC Outcomes - 1st time decisions not to recommend.
- [79] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Recommendations made by THE PBAC in March 2005.
- [80] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. March 2011 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations.
- [81] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95, 742 i Dz.U. 2013 poz. 766, 1290.
- [82] Komunikat DGL z 07.07.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [83] Komunikat DGL z 19.12.2014 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do września 2014 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [84] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. Dz.U. 2014 nr 0 poz. 1220.



- 
- [85] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: 13 stycznia 2015).
- [86] Analiza Weryfikacyjna AOTM Egiramlon. AOTM-DS.-4350-06/2012.
- [87] Analiza Weryfikacyjna AOTM Tertens-AM. AOTM-OT-4350-23/2014.
- [88] Charakterystyka produktu leczniczego Rosutrox®.

Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## 9. SPIS TABEL

Tabela 1. Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia cholesterolu LDL w surowicy [7].	12
Tabela 2. Częstość występowania hipercholesterolemii pierwotnej w populacji [6].	16
Tabela 3. Szacowana częstość występowania hipercholesterolemii rodzinnej homozygotycznej w podziale na wybrane kraje [28].	18
Tabela 4. Zasady farmakoterapii w hipercholesterolemii [6].	19
Tabela 5. Równoważność dawek statyn (atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, simwastatyna, rozuwastatyna) [17].	20
Tabela 6. Leki hipolipemizujące (tylko leki dostępne w Polsce) [6].	21
Tabela 7. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia hipercholesterolemii (grudzień 2014 rok).	22
Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym (grudzień 2014 rok).	29
Tabela 9. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w analizowanym preparacie złożonym (grudzień 2014 rok).	30
Tabela 10. Informacje na temat sposobu refundacji ezetymibu i rozuwastatyny [4].	34
Tabela 11. Koszt 1 DDD ezetymibu i rozuwastatyny.	35
Tabela 12. Kalkulacja cen i limitów poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Rosulip Plus®. Wartości zaokrąglone, w PLN.	37
Tabela 13. Średni ważony koszt dawek ezetymibu i rozuwastatyny [4], [83].	38
Tabela 14. Rynek sprzedaży preparatów ezetymibu i rozuwastatyny w Polsce, w sty-wrz 2014 roku [83].	39

## Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl))**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę problemu decyzyjnego,
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.