





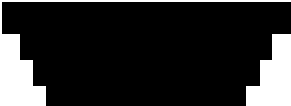


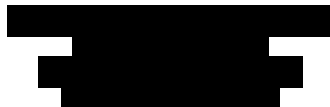

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, sierpień 2018

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com 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.		

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)	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	12
2.1.1. HIPERCHOLESTEROLEMIA A CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO	12
2.1.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA HIPERCHOLESTEROLEMII	13
2.1.3. ROZPOZNANIE HIPERCHOLESTEROLEMII	14
2.1.4. ROKOWANIE W HIPERCHOLESTEROLEMII	15
2.2. EPIDEMIOLOGIA.....	16
2.2.1. EPIDEMIOLOGIA DYSLIPIDEMII I CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH W POLSCE.....	16
2.2.2. EPIDEMIOLOGIA CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH NA ŚWIECIE	17
2.3. OCENA RYZYKA I PREWENCJA CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH	19
2.4. CEL I METODY LECZENIA	21
2.4.1. CEL TERAPEUTYCZNY	21
2.4.2. STRATEGIE INTERWENCJI W ZALEŻNOŚCI OD RYZYKA.....	23
2.4.3. POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE	25
2.5. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>)	35
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	38
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	39
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	39
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	42
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI	43
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	43
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	46
7. BIBLIOGRAFIA	50
8. SPIS TABEL	52
9. ANEKS	53
9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO EZEHRON DUO	53

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACC	ang. <i>American College of Cardiology</i> ; Amerykański Instytut Kardiologii
AHA	ang. <i>American Heart Association</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne
AACE	ang. <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych
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
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHD	ang. <i>Coronary heart disease</i> ; Choroba niedokrwienna serca
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CVD	ang. <i>Cardiovascular disease</i> ; Choroby układu sercowo-naczyniowego
EAS	ang. <i>European Atherosclerosis Society</i> ; Europejskie Towarzystwo ds. 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
G-Ba	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GFR	ang. <i>Glomerular filtration rate</i> ; Wskaźnik filtracji kłębuszkowej
FH	ang. <i>Hypercholesterolaemia Familiaris, Familial Hipercholesterolemia</i> ; Hipercholesterolemia rodzinna
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 frakcji HDL
HMG-CoA	ang. <i>Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A</i> ; Hydroksymetyloglutarylo-koenzym A
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
LDL	ang. <i>Low-density Lipoprotein</i> ; Lipoproteiny o małej gęstości

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
LDL-C	ang. <i>Low-density Lipoprotein Cholesterol</i> ; Cholesterol frakcji LDL
LIPIDOGRAM	Ogólnopolskie badanie epidemiologiczne zaburzeń lipidowych oraz wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w warunkach Podstawowej Opieki Zdrowotnej
mmol	Milimol
NATPOL	Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynn timery 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
NVDPA	ang. <i>National Vascular Disease Prevention Alliance</i> ; Narodowy Sojusz Zapobiegania Chorobą Naczyń
OZW	Ostry zespół wieńcowy
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/keksyny typ 9
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
Pol-MONICA	ang. <i>Poland MONitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases</i> ; Akronim polskiego badania epidemiologicznego, w którym monitorowano czynn timery 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
SCORE	ang. <i>Systematic Coronary Risk Estimation</i> ; Narzędzie do oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytucznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
TC	Ang. <i>Total cholesterol</i> ; Cholesterol całkowity
TG	Triglicerydy
UPRL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WOBASZ	Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności
VLDL	ang. <i>Very-low-density Lipoprotein</i> ; Lipoproteiny o bardzo małej gęstości

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.

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 Ezehron Duo®, tabletki) stosowanego:

- w pierwotnej hipercholesterolemii, w substytucyjnym leczeniu pacjentów dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym,
- w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. *coronary heart disease*, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) w ramach wykazu leków refundowanych 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 pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, a także pacjenci z chorobą niedokrwienną serca (ang. *coronary heart disease*, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując

jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podawanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib (produkt leczniczy Ezehron Duo®, tabletki),

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu) którą stanowi jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej,

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu oceny: skuteczności klinicznej (osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL (osiągnięcie celu terapeutycznego w zależności od oszacowanego ryzyka sercowo-naczyniowego), zmiana średniego stężenia cholesterolu frakcji LDL względem wartości początkowych, zmiana średniego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów lub apolipoproteiny B względem wartości początkowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, wystąpienie przemijającego ataku niedokrwiennego, wystąpienie udaru mózgu, nagły zgon sercowy, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgon z jakichkolwiek przyczyn) oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek, ciężkich (ang. *serious*), nasilonych działań/zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu, zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Hipercholesterolemię definiuje się jako zwiększone stężenie cholesterolu o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*) - LDL-C (≥ 115 mg/dl [3,0 mmol/l]) i zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (ang. *total cholesterol*) - TC (≥ 190 mg/dl [5,0 mmol/l]) w surowicy krwi [8].

W zależności od doboru badanej populacji częstość występowania zaburzeń lipidowych (w tym także hipercholesterolemii) w Polsce szacowana jest na 60–70% osób w populacji powyżej 18. roku życia [9].

W populacji polskiej, hipercholesterolemia pozostaje najczęściej występującym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular disease*; CVD) dystansując pod względem częstości występowania zarówno nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, jak i zaburzenia gospodarki węglowodanowej [8].

Do zaburzeń/ chorób układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym zalicza się m.in.: chorobę wieńcową (chorobę niedokrwienną serca), zawał mięśnia sercowego lub ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny mózgu, przemijający atak niedokrwienny, miażdżycową chorobę naczyń obwodowych [19].

Według statystyk Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*; WHO) choroby układu krążenia są pierwszą przyczyną zgonów na świecie; z ich powodu umiera rocznie około 17 000 000 osób co stanowi 49% wszystkich zgonów z powodu chorób niezakaźnych. Jest to niemal dwukrotnie więcej niż wynosi śmiertelność z powodu chorób nowotworowych, drugiej wiodącej przyczyny zgonów na świecie [7]. Poza śmiertelnością, choroby sercowo-naczyniowe stanowią także podstawową przyczynę chorobowości, hospitalizacji, a także inwalidztwa; generują ponadto duże obciążenia dla systemu poprzez absencję chorobową oraz koszty leczenia, rehabilitacji i inwalidztwa [7].

W 2014 roku choroby układu krążenia odpowiadały za 45% zgonów ogółem w Polsce (40% wśród mężczyzn oraz 50% wśród kobiet) stanowiąc pierwszą, przed nowotworami złośliwymi, przyczynę zgonów w populacji. Oznacza to średnio 476 zgonów dziennie z przyczyn sercowo-naczyniowych, z czego co piąty występuje przedwcześnie [7].

W szeregu badań udokumentowano ścisły, niezależny związek między stężeniem cholesterolu w surowicy krwi, głównie cholesterolu LDL, ale także triglicerydów i cholesterolu non-HDL-C, a rozwojem miażdżycy i ryzykiem występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca, udar mózgu i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych [9], [11], [16]. Wykazano również, że **redukcja stężenia LDL-C o każdy 1 mmol wiąże się z około 25% redukcją względnego ryzyka**

wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w czasie 5 lat obserwacji [22].

Głównym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest więc zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL-C (klasa i poziom zaleceń: IA) [16]. Znaczenie redukcji stężenia LDL-C w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych o etiologii miażdżycowej u osób dorosłych zdecydowanie podkreślano zarówno w wytycznych *European Society of Cardiology* oraz *European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) z 2016 roku [16], wytycznych *American College of Cardiology* oraz *American Heart Association* (ACC/AHA) z 2013 roku [17], a także w wytycznych *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) z 2017 roku [18] dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych/ hipercholesterolemii w celu zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego.

Grupa Robocza ESC/EAS określiła **leczenie zaburzeń lipidowych jako wyznaczenie i dążenie do osiągnięcia założonych celów terapeutycznych** [11], **przy czym wybór określonego docelowego stężenia LDL-C będący głównym celem terapeutycznym powinien być zindywidualizowany** w oparciu o kategorię oszacowanego ryzyka sercowo-naczyniowego [16], [19].

W terapii hipercholesterolemii lekami pierwszego rzutu są statyny. Poza redukcją stężenia LDL-C leki te wpływają na redukcję stężenia triglicerydów, a także mogą prowadzić do wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL. Statyny wykazują działanie plejotropowe polegające na poprawie funkcji śródbłonna, stabilizacji blaszki miażdżycowej, a także działają przeciwzakrzepowo i przeciwzapalnie; obserwowano, że leki te spowalniają progresję lub nawet sprzyjają regresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [9], [10]. **Statyny mają najlepiej udokumentowaną skuteczność w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych.** W wielu dużych badaniach klinicznych wykazano, że statyny istotnie zmniejszają chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych zarówno w prewencji pierwotnej, jak i prewencji wtórnej u obu płci oraz we wszystkich grupach wiekowych. Im niższe stężenie LDL-C osiągnięto w czasie leczenia, tym mniejsze było ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych [9], [10], [16].

Z tej grupy leków rozuwastatyna wykazuje największą skuteczność, a jej zastosowanie w wysokich dawkach wiąże się z redukcją stężenia cholesterolu LDL nawet o około 50% lub więcej [27].

Zastosowanie ezetymibu – preparatu hamującego wchłanianie cholesterolu w jelicie cienkim w skojarzeniu ze statynami w wyniku komplementarnego działania, skutkuje większym stopniem redukcji stężenia cholesterolu LDL-C niż w przypadku stosowania każdego z tych leków z monoterapii, co udokumentowano w szeregu randomizowanych badań klinicznych. **Dołączenie więc do rozuwastatyny ezetymibu umożliwia dalsze zmniejszenie stężenia LDL-C we krwi i tym samym ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zostaje dodatkowo zminimalizowane.** Jednocześnie umożliwia to zastosowanie pośrednich dawek statyny bez obawy przed działaniami niepożądanymi, jakie mogą pojawić się w przypadku stosowania dawek maksymalnych.

Połączenie ezetymibu ze rozuwastatyną stanowi najskuteczniejsze i dobrze tolerowane skojarzenie leków hipolipemizujących, a zastosowanie obu związków w postaci jednej tabletki nie tylko zapewnia uzyskanie korzystnych efektów klinicznych, ale także powinno wpłynąć na lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów (compliance), co może istotnie wpływać na skuteczność terapii hipolipemizujących [9], [10] [27].

Zastosowanie połączenia rozuwastatyny z ezetymibem w postaci złożonego produktu leczniczego Ezehron Duo® (tabletki) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii oraz w profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych stanowi interwencję wnioskowaną w ramach niniejszej analizy.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz zalecenia światowych towarzystw i grup ekspertów, a także ze względu na zarejestrowane wskazania do stosowania analizowanej technologii (Ezehron Duo®) obejmujące leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii u dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze 2 substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, jak i zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u

pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, **jedynym odpowiednim komparatorem (technologią opcjonalną)** do porównania z preparatem Ezehron Duo® **będzie stosowanie terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach.**

Do chwili obecnej (sierpień 2018 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ezehron Duo® stosowanego w analizowanych wskazaniach** [3]. Na stronach AOTMiT zidentyfikowano stanowiska i opinie dotyczące dwóch preparatów złożonych tj. Rosulipu Plus® oraz Atozetu® stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii [3].

Rada Przejrzystości przy AOTMiT w stanowisku nr 55/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 roku uważała za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Rosulip Plus (będącego połączeniem rozuwastatyny z ezetymibem)** we wskazaniu: *„hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca 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”* [48]. Biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji wskazał, że objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii może być zasadne z uwagi na fakt, że oceniana technologia stanowi połączenie dwóch terapii o poznanej już skuteczności i stanowi opcję tańszą niż aktualnie finansowane leczenie [49].

Dodatkowo, w Rekomendacji nr 50/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku, Prezes AOTMiT rekomendował objęcie

refundacją złożonego produktu leczniczego Atozet (atorwastatyna z ezetymibem), we wskazaniu: *Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przeżytkowej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej** [51].

W przypadku światowych agencji oceny technologii medycznych, współfinansowanie ze środków publicznych produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę oraz ezetymib (Rosuzet®) w leczeniu hipercholesterolemii rekomenduje australijska agencja PBAC [32]. Agencja ta wydała również pozytywną rekomendację w odniesieniu do finansowania produktu leczniczego Rosuzet® Composite Pack, którego opakowanie zawiera oddzielnie blistry tabletek ze statyną i blistry tabletek z ezetymibem [33] (co w znacznym stopniu odpowiada zdefiniowanemu w niniejszym dokumencie komparatorowi do porównania z wnioskowanym produktem złożonym, jakkolwiek w Polsce nie są dostępne takie formy terapii skojarzonej).

W odniesieniu do zasadności współfinansowania ze środków publicznych preparatów złożonych zawierających obok ezetymibu inny rodzaj statyny, pozytywne opinie wydały agencje takie jak: australijska PBAC (Atozet® zawierający połączenie atorwastatyny i ezetymibu) [34], szkocka SMC (Inegy® zawierający połączenie simwastatyny z ezetymibem) [39] oraz francuska HAS (Inegy® zawierający połączenie simwastatyny z ezetymibem oraz Liptruzet® zawierający połączenie atorwastatyny z ezetymibem) [43], [44].

Światowe agencje oceny technologii medycznych, tj. kanadyjska CADTH [36], brytyjska NICE [37], szkocka SMC [38], walijska AWMSG [40], francuska HAS [42], niemiecka G-Ba [45] oraz IQWiG [47] oraz szwedzka SBU [46] nie opublikowały do tej pory (sierpień 2018 rok) żadnych rekomendacji dotyczących zasadności finansowania ze środków publicznych złożonego produktu leczniczego zawierającego połączenie rozuwastatyny z ezetymibem, wskazanego do stosowania w leczeniu hipercholesterolemii i/lub zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

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 Ezehron Duo®, tabletki) stosowanego w leczeniu substytucyjnym u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, a także w leczeniu substytucyjnym u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca (ang. *coronary heart disease*; CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Ezehron Duo® (produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem, tabletki) w ramach wykazu leków refundowanych 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 Ezehron Duo®, produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, tabletki) 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 i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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 stosowanych w analizowanym wskazaniu.

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 leczniczy Ezechron Duo® zawierający rozuwastatinę z ezetymibem, tabletki) stanowią dorośli pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, a także pacjenci z chorobą niedokrwienną serca (ang. *coronary heart disease*; CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

2.1.1. HIPERCHOLESTEROLEMIA A CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Stan, w którym stężenie lipidów i lipoprotein w osoczu krwi przekracza wartości ogólnie uznane za pożądane nazywany jest **dyslipidemią** [6].

Według grupy ekspertów wspartych przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Deklaracja Sopocka 2014 r.) [8], klasyfikacja kliniczna zaburzeń lipidowych – dyslipidemii, obejmuje:

- hipercholesterolemię [zwiększone stężenie cholesterolu o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*) - LDL-C ≥ 115 mg/dl (3,0 mmol/l), stężenie cholesterolu całkowitego (ang. *total cholesterol*) - TC ≥ 190 mg/dl (5,0 mmol/l) w osoczu krwi];
- aterogenną dyslipidemię [złożone zaburzenia lipidowe obejmujące współistnienie zwiększonego stężenia triglicerydów - TG ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l), małego stężenia cholesterolu o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*) -HDL-C < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn i < 45 mmol/dl (1,2 mmol/l) u kobiet oraz nieprawidłowych cząstek LDL, tzw. małych gęstych LDL-C. Stężenie LDL-C może być w tym przypadku prawidłowe lub podwyższone, co określa się wówczas jako dyslipidemię mieszaną lub złożoną. Aterogenna dyslipidemia jest ważnym czynnikiem sprzyjającym ryzyku rezydualnemu powstawania zmian makroangiopatycznych];
- hipertriglicerydemię [charakteryzująca się różnego stopnia zwiększonym stężeniem triglicerydów - TG, poczynając od wartości > 150 mg/dl (1,7 mmol/l), przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu LDL-C. Podwyższenie stężenia TG stanowi składową aterogenicnej dyslipidemii i zespołu metabolicznego, może być markerem przewlekłego stanu zapalnego, insulinooporności, stanu prozakrzepowego i zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych] [8].

Dyslipidemia stanowi jeden z podstawowych modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*; CVD). Poza zaburzeniami gospodarki lipidowej, innymi głównymi i modyfikowalnymi czynnikami ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia są: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej (cukrzyca), niewłaściwe nawyki żywieniowe, nadwaga i otyłość, palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej oraz stres psychospołeczny [28].

Do zaburzeń/ chorób układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym zalicza się m.in.: chorobę wieńcową (chorobę niedokrwinną serca), zawał mięśnia sercowego lub ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwieny mózgu, przemijający atak niedokrwieny, miażdżycową chorobę naczyń obwodowych [19].

2.1.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA HIPERCHOLESTEROLEMII

Hipercholesterolemia może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Hipercholesterolemia pierwotna występuje w jednej z trzech postaci:

- o hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *familial hypercholesterolemia*; FH);
- o rodzinnego defektu apolipoproteiny B-100;
- o hipercholesterolemii wielogenowej (rodzinna hipercholesterolemia mieszana) [8], [16].

Tabela 1. Rodzaje hipercholesterolemii pierwotnej [8].

Postać hipercholesterolemii	Częstość występowania
Hipercholesterolemia rodzinna homozygotyczna	1/160 000 do 1/1 000 000
Hipercholesterolemia rodzinna heterozygotyczna	1/200 do 1/500
Hipercholesterolemia wywołana mutacją genu apoB	1/700–800
Hipercholesterolemia rodzinna mieszana (wielogenowa)	1/10–20

Hipercholesterolemia rodzinna (ang. *familial hypercholesterolemia*; FH) jest chorobą dziedziczną jako cecha autosomalna dominująca. Jest ona wywoływana mutacją genu receptora LDL, która czyni go nieaktywnym. Hipercholesterolemia rodzinna może być też następstwem mutacji genu białka LDL - apolipoproteiny B-100 lub bardzo rzadko (1-3%) - mutacji genu odpowiedzialnego za syntezę enzymu konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9) [9]. Nieprawidłowa struktura receptorów LDL albo apo B, która jest dla nich ligandem, zaburza wiązanie się lipoprotein zawierających apo B z receptorami. Skutkiem tego jest upośledzenie katabolizmu lipoprotein o niskiej gęstości w wątrobie. Z kolei, obecność mutacji genu *PCSK9* wiąże się ze zwiększoną aktywnością degradacyjną tego białka w stosunku do receptorów LDL. Hipercholesterolemia rodzinna występuje najczęściej w postaci heterozygotycznej. Postać homozygotyczna jest rzadziej spotykana [13].

Hipercholesterolemia rodzinna związana jest przede wszystkim z podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego, jak i frakcji LDL (w przypadku postaci homozygotycznej stężenie TC może wynosić 700–1200 mg/dl, a w postaci heterozygotycznej i rodzinnym defekcie apoB-100 stężenie TC wynosi 350–500 mg/dl, a stężenie LDL najczęściej przekracza 200 mg/dl, nierzadko 300 mg/dl), a także występowaniem żółtaków ścięgien, rąbka starczego rogówki i wysokim ryzykiem przedwczesnego rozwoju choroby wieńcowej i miażdżycowej. W Polsce na podstawie metaanalizy sześciu dużych badań obserwacyjnych częstość hipercholesterolemii rodzinnej oszacowano w przybliżeniu na 1 przypadek na 250 osób w wieku 20–79 lat [8], [9], [13].

Hipercholesterolemia wielogenowa zwana inaczej rodzinną hipercholesterolemią mieszaną jest najczęstszą postacią hipercholesterolemii i istotną przyczyną przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca. Jej fenotyp zależy od interakcji wielu genów podatności i czynników środowiskowych. Postać ta charakteryzuje się zwiększonym stężeniem LDL-C, TG lub obu tych parametrów, a także nakładaniem się fenotypu z cukrzycą typu 2 i zespołem metabolicznym [6], [16].

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

- niedoczynność tarczycy,
- zespół nerczycowy z hiperalbuminemią,
- choroby wątroby przebiegające z cholestazą, przewlekła żółciowa marskość wątroby,
- zespół Cushinga,
- jadłowstręt psychiczny (w wyniku błędów żywieniowych oraz upośledzenia katabolizmu LDL w następstwie przewlekłego głodzenia się),
- stosowanie leków, takich jak: progestageny, estrogeny (hormonalna terapia zastępcza, antykoncepcja hormonalna), kortykosteroidy, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu zakażenia HIV, tiazydowe leki moczopędne, niektóre β -blokery [6].

2.1.3. ROZPOZNANIE HIPERCHOLESTEROLEMII

Wczesne wykrycie zaburzeń lipidowych, jak i monitorowanie efektów podjętego leczenia i/lub profilaktyki umożliwiają przesiewowe badania lipidogramu. Podstawowa ocena profilu lipidowego powinna obejmować oznaczenie stężenia: cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu frakcji LDL (LDL-C), cholesterolu frakcji (HDL-C) oraz triglicerydów (TG) obliczane za pomocą wzoru Friedewalda, jeżeli stężenie TG nie jest znacznie zwiększone ($>4,5$ mmol/l, czyli >400 mg/dl) lub oznaczane metodą

bezpośrednią, a także stężenie cholesterolu pozostałych frakcji oprócz HDL (non-HDL-C; stężenie cholesterolu całkowitego minus stężenie cholesterolu frakcji HDL) [10], [16].

Poza podstawowym panelem badań obejmującym stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji cholesterolu LDL i HDL oraz triglicerydów (TG) u osób charakteryzujących się zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym lub obciążonych rodzinnie można rozważyć oznaczanie apolipoproteiny B (apoB), stężenie Lp(a), stosunek stężenia apoB do stężenia apoA1 oraz stosunek stężenia non-HDL-C do stężenia HDL-C [8], [16].

Ocena lipidogramu jest wskazana u osób z już rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, przewlekłą chorobą nerek, rodzinną dyslipidemią w wywiadzie, chorobą autoimmunologiczną (m.in. reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczeniem rumieniowatym układowym lub łuszczycą) a także u osób palących tytoń oraz ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m². Dodatkowo, wskaźnikami ryzyka u kobiet są cukrzyca lub nadciśnienie tętnicze podczas ciąży, a u mężczyzn zaburzenia erekcji. Określenie lipidogramu można rozważyć również u mężczyzn w wieku ≥ 40 lat oraz u kobiet w wieku ≥ 50 lat lub w okresie pomenopauzalnym [10], [11].

Dane z wywiadu rodzinnego takie jak, m.in.: ciężka hipercholesterolemia u krewnych pierwszego stopnia oraz przedwczesna choroba/ incydent sercowo-naczyniowy o etiologii miażdżycowej u chorego i u jego krewnych pierwszego stopnia, również są istotne w ustaleniu rozpoznania klinicznego, szczególnie w przypadku hipercholesterolemii rodzinnej [8].

2.1.4. ROKOWANIE W HIPERCHOLESTEROLEMII

W populacji polskiej hipercholesterolemia pozostaje najczęściej występującym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób serca i układu krążenia, dystansując pod względem częstości występowania zarówno nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, jak i zaburzenia gospodarki węglowodanowej [8]. Najcięższą postacią zaburzeń jest hipercholesterolemia rodzinna (FH), która wyjątkowo usposabia do przedwczesnej miażdżycy i choroby wieńcowej serca. Objawy choroby wieńcowej pojawiają się u ponad połowy mężczyzn z heterozygotyczną postacią FH przed 50. rokiem życia oraz 30% kobiet przed 60. rokiem życia, a śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z FH w wieku między 20. a 39. rokiem życia może być nawet 100-krotnie większa niż w tej samej populacji bez choroby. Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej jest już chorobą zagrażającą życiu. U większości pacjentów przed osiągnięciem 20. roku życia rozwijają się choroba wieńcowa i stenoza aortalna, a przed osiągnięciem wieku 30 lat większość chorych umiera [9], [13], [16].

2.2. EPIDEMIOLOGIA

2.2.1. EPIDEMIOLOGIA DYSLIPIDEMII I CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH W POLSCE

W Polsce, w 2014 roku choroby układu krążenia odpowiadały za 45% zgonów ogółem (40% wśród mężczyzn oraz 50% wśród kobiet) stanowiąc pierwszą, przed nowotworami złośliwymi, przyczynę zgonów w populacji. Oznacza to średnio 476 zgonów dziennie, z czego co piąty występuje przedwcześnie [7].

Wyniki badań epidemiologicznych jednoznacznie wskazują, że spośród czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w populacji polskiej najbardziej rozpowszechniona jest hipercholesterolemia [7], [8].

W zależności od doboru badanej populacji częstość występowania dyslipidemii w Polsce szacowana jest na 60–70% osób w populacji powyżej 18. roku życia. Pierwsze dane dotyczące rozpowszechnienia hiperlipidemii (badanie Pol-MONICA realizowane w latach 1984–1993) wskazywały na występowanie hipercholesterolemii u nieco ponad 70% kobiet i prawie 73% mężczyzn. Należy jednak podkreślić, że raportowane wyniki nie miały zasięgu ogólnopolskiego zasięgu, a ograniczone były do terenu byłego województwa warszawskiego i tarnobrzesckiego. Kolejne dane dotyczące częstości występowania dyslipidemii w Polsce pochodzą z dwóch ogólnopolskich badań z losowym doбором próby tj. badania o akronimie NATPOL III PLUS (2002 rok) oraz badania WOBASZ realizowanego w latach 2003–2005. Oszacowana w badaniu NATPOL częstość występowania hipercholesterolemii wynosiła 59,5% wśród mężczyzn i 62% wśród kobiet, zaś w badaniu WOBASZ odpowiednio: 67% i 64%. Na podstawie wyników badania NATPOL stwierdzono, że hipertriglicydemia występuje u 30% badanych, częściej wśród mężczyzn niż kobiet (38% vs. 23%). Zwiększone stężenie triglicerydów w badaniu WOBASZ raportowano u 31% mężczyzn oraz 20% kobiet [9].

Oszacowane w kolejnym badaniu o akronimie NATPOL 2011, odsetki chorych, u których przekroczone normy, wynosiły odpowiednio: dla LDL-C >115 mg/dl (3,0 mmol/l) – 57,8%; cholesterol całkowity >190 mg/dl (4,9 mmol/l) – 54,3% oraz dla triglicerydów >150 mg/dl (1,7 mmol/l) – 21,1% [9]. Porównując te dane z wynikami badania NATPOL z 2002 roku należy stwierdzić, że rozpowszechnienie hipercholesterolemii w ciągu dekady zmniejszyło się nieznacznie, bo o 1%, a stężenie cholesterolu u mieszkańców Polski w latach 1991–2005 zmniejszyło się średnio o 16 mg/dl (0,4 mmol/l) [8].

Z przeprowadzonego w latach 2013-2014 badania WOBASZ II wynika, że problem zaburzeń lipidowych dotyczy większej populacji niż wynikało to z badania NATPOL 2011; występowanie co najmniej jednego rodzaju dyslipidemii potwierdzono u 81,0% mężczyzn i 74,0% kobiet. Hipercholesterolemię stwierdzono u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet w wieku >20 lat czyli u 67,1% ogółu badanej populacji. Aż 60,6%

badanych z hipercholesterolemią nie było świadomych istnienia u siebie zaburzeń lipidowych, 17% wiedziało o zaburzeniach, ale nie stosowało żadnej formy leczenia, a 15% leczyło się, ale nieskutecznie. Tylko 6% pacjentów było skutecznie leczonych i osiągnęło referencyjne stężenie parametrów lipidogramu [7], [9]. W porównaniu z wynikami NATPOL 2011 obserwowano się wzrost liczby osób poddanych terapii hipolipemizującej (z 8%) przy spadku odsetka osiągających sukces terapeutyczny (z 11%) [7].

W Polsce od 2003 roku przeprowadzano także badania o akronimie LIPIDOGRAM z udziałem pacjentów korzystających z podstawowej opieki zdrowotnej [9]. W czasie ogólnopolskiego, kohortowego badania LIPIDOGRAM 5 LAT przeprowadzonego w latach 2004–2010 w populacji 1841 pacjentów POZ leczonych z powodu dyslipidemii, stwierdzono brak skuteczności w redukcji parametrów profilu lipidowego wśród blisko 50% osób z przekroczonymi stężeniami cholesterolu całkowitego oraz u ponad 30% osób ze zwiększonymi stężeniami LDL-C i triglicerydów. Brak wystarczającej skuteczności leczenia zaburzeń lipidowych raportowano również we wcześniejszych przesiewowych badaniach LIPIDOGRAM2004 oraz LIPIDOGRAM2006. Niestety badania realizowane w ciągu ostatnich dwudziestu lat sugerują, że częstość osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca nie uległa istotnej zmianie w porównaniu z wynikami obserwowanymi końcem XX wieku [9]. Jednocześnie średnia długość życia Polaków w czasie ostatnich 20 lat uległa wydłużeniu o 6 lat, za co w dużej mierze odpowiada redukcja śmiertelności z powodu choroby wieńcowej. Analiza przeprowadzona w Polsce w latach 1991-2005 wykazała, że za 54% redukcji umieralności z powodu choroby wieńcowej odpowiadało obniżenie poziomu czynników ryzyka w populacji dorosłych Polaków, 37% było wynikiem poprawy dostępności metod terapii kardiologicznej i kardiochirurgicznej oraz, co istotne, do spadku umieralności w latach 1991–2005 aż w 39% przyczyniło się zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi [7], [8]. Niemniej, wstępne wyniki zakończono niedawno badania LIPIDOGRAM2015 realizowanego w latach 2015-2016 nadal wskazują na zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego tj. >190 mg/dl (4,9 mmol/l) u wysokiego odsetka osób tj. u 58% aktywnych pacjentów POZ w wieku >18. roku życia. Zwiększone stężenie TG tj. >150 mg/dl (1,7 mmol/l) zaobserwowano z kolei u 33% pacjentów [9]. Mimo, że od 1991 roku obserwuje się stopniową redukcję umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych, to CVD stanowią nadal przyczynę obniżonej o 3–7 lat długości życia mieszkańców Polski w porównaniu do mieszkańców 15 krajów tzw. starej Unii Europejskiej [7].

2.2.2. EPIDEMIOLOGIA CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH NA ŚWIECIE

Według statystyk Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*; WHO) choroby układu krążenia są pierwszą przyczyną zgonów na świecie; z ich powodu umiera rocznie około 17 000 000 osób co stanowi 49% wszystkich zgonów z powodu chorób niezakaźnych. Jest to niemal dwukrotnie więcej niż wynosi śmiertelność z powodu chorób nowotworowych, drugiej wiodącej

przyczyny zgonów na świecie [7]. Poza śmiertelnością, choroby sercowo-naczyniowe stanowią także podstawową przyczynę chorobowości, hospitalizacji, a także inwalidztwa; generują ponadto duże obciążenia dla systemu poprzez absencję chorobową oraz koszty leczenia, rehabilitacji i inwalidyzacji [7].

Jak podkreślono w wytycznych *European Society of Cardiology* oraz *European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) z 2016 roku z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) w Europie każdego roku umiera ponad 4 miliony osób. Liczba zgonów jest większa wśród kobiet (2,2 miliona; 55%) niż wśród mężczyzn (1,8 miliona; 45%), jakkolwiek zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób przed ukończeniem 65. roku życia są częstsze wśród mężczyzn niż kobiet (490 000 vs 193 000) [12], [16].

Według wytycznych opracowanych przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [15], w 2015 roku u 15% osób w wieku powyżej 16 lat w Szkocji rozpoznano różne zaburzenia CVD, co przekłada się na oszacowaną liczbę 670 000 osób żyjących z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Zarówno zapadalność i rozpowszechnienie chorób sercowo-naczyniowych jest wyższe wśród mężczyzn, osób starszych oraz w zaniedbanych gospodarczo obszarach Szkocji. Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowiły przyczynę ponad jednej czwartej wszystkich zgonów w Szkocji w 2015 roku. Ostatnie obserwacje wskazują, że wskaźniki zachorowalności na CVD spadają i pomimo, że przyczyny tego zjawiska są złożone, istotnym czynnikiem jest tutaj zmniejszenie liczby osób palących tytoń. W okresie od roku 2005/6 do roku 2015/16 wskaźnik zachorowalności na CVD (standaryzowany wiekiem chorych) uległ zmniejszeniu o 13% w przypadku mężczyzn oraz o blisko 16% u kobiet [15].

Również w Anglii i Walii choroby sercowo-naczyniowe obejmujące chorobę wieńcową oraz udar, stanowią jedną z najistotniejszych przyczyn zgonów i dotyczą blisko jednej trzeciej wszystkich przypadków. Według danych przytaczanych przez agencję NICE, w 2010 roku z powodu chorób sercowo-naczyniowych zmarło w Wielkiej Brytanii 180 000 osób, z czego 80 000 z powodu choroby wieńcowej, a przyczyną 49 000 zgonów były udary. Z tej liczby, 46 000 zgonów nastąpiło przed 75. rokiem życia i w 70% przypadkach – u mężczyzn [14].

W Stanach Zjednoczonych według danych z lat 2009-2012 ponad 100 milionów osób dorosłych w wieku ≥ 20 lat ma podwyższony poziom cholesterolu całkowitego tj. ≥ 200 mg/dl, a blisko 31 milionów ≥ 240 mg/dl [18]. Towarzystwo naukowe *American Association of Clinical Endocrinologists* oszacowało, że w 2016 roku w przybliżeniu 660 000 mieszkańców Stanów Zjednoczonych doświadczyło nowego zdarzenia sercowego (definiowanego jako pierwszy zawał mięśnia sercowego z hospitalizacją lub zgon z powodu miażdżycy układu sercowo-naczyniowego), a około 305 000 osób będzie miało ponowny incydent sercowo-naczyniowy. Oszacowana roczna częstość występowania zawału mięśnia sercowego wynosi 550 000 nowych oraz 200 000 nawrotowych przypadków. Średnia wieku, w którym występuje najczęściej zawał mięśnia sercowego to 65,1 lat w przypadku mężczyzn oraz 72,0 lata u kobiet [18].

2.3. OCENA RYZYKA I PREWENCJA CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Jak już wspomniano wcześniej, do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju chorób serca i naczyń zalicza się: wysokie stężenie cholesterolu we krwi (w szczególności zwiększone stężenie cholesterolu frakcji LDL), jak i inne rodzaje dyslipidemii, 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 [11], [28].

Choroby sercowo-naczyniowe (CVD), szczególnie rozwijające się na podłożu miażdżycowym pozostają główną przyczyną chorobowości i śmiertelności na całym świecie. Dzięki rozwojowi inwazyjnych metod leczenia w kardiologii więcej pacjentów przeżywa pierwszy incydent CVD, ale istnieje u nich duże ryzyko wystąpienia ponownego incydentu. Stąd tak istotne jest zapobieganie zaburzeniom lipidowym, a tym samym profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego [10], [11].

Prewencję chorób układu sercowo-naczyniowego definiuje się jako skoordynowany zestaw działań na poziomie populacyjnym lub ukierunkowany na jednostkę, którego celem jest eliminacja lub minimalizowanie wpływu CVD i związanej z nimi niepełnosprawności [11]. Prewencja chorób sercowo-naczyniowych, zarówno poprzez modyfikację stylu życia, jak i stosowanie leczenia farmakologicznego, jest kosztowo efektywna zarówno przy strategii populacyjnej, jak i strategii wysokiego ryzyka [11].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi towarzystw naukowych jakiegokolwiek działania prewencyjne oraz lecznicze dotyczące chorób sercowo-naczyniowych oraz ich intensywność wiążą się z koniecznością oceny indywidualnego ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) [10], [11].

Dostępnych jest wiele systemów oceny ryzyka, niemniej podstawą kalkulacji ryzyka CV są rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology; ESC*), jak i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTKardio) tablice ryzyka SCORE (ang. *Systematic Coronary Risk Estimation*) opracowane na podstawie dużej populacji reprezentatywnej dla kontynentu europejskiego. Tablice SCORE opracowano w odpowiednich wersjach dla państw o małym i dużym ryzyku CV; ta ostatnia kategoria objęła także Polskę. W 2015 roku PTK opublikowało uaktualnione tablice oceny ryzyka dedykowane populacji polskiej – Pol-SCORE 2015 [9], [11], [12].

System oceny ryzyka SCORE pozwala na oszacowanie 10-letniego ryzyka wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego związanego z miażdżycą i zakończonego zgonem, w tym zawału serca,

udar mózgu lub innego incydentu upośledzenia drożności tętnic, włącznie z nagłym zgonem sercowym. Wyróżnia się 4 kategorie ryzyka CV: bardzo duże, duże, umiarkowane i małe.

Osoby, u których wystąpiła jawna klinicznie bądź potwierdzona w badaniach obrazowych lub czynnościowych choroba sercowo-naczyniowa, chorzy na cukrzycę typu 1 lub 2, z przewlekłą chorobą nerek z przesączaniem kłębuszkowym (ang. *glomerular filtration rate*; GFR) poniżej 60 ml/min/1,73 m² są automatycznie przypisywane do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego. W tych grupach nie ma potrzeby stosowania modeli szacowania ryzyka i wszystkie takie osoby wymagają aktywnej interwencji ukierunkowanej na wszystkie czynniki ryzyka [10], [11].

U pozostałych chorych zaleca się stosowanie systemu szacowania ryzyka w celu oszacowania całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Dane niezbędne do obliczenia ryzyka obejmują określenie wieku, płci, skurczowego ciśnienia tętniczego, całkowitego stężenia cholesterolu oraz ocena faktu palenia tytoniu. Ryzyko sercowo-naczyniowe można również określić za pomocą narzędzia *online* na stronie www.heartscore.org [10].

Tabela 2. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego [10], [11], [16].

Kategoria ryzyka	
Bardzo duże ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> - udokumentowana CVD (klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych: koronarografia, echokardiografia obciążeniowa, obrazowanie za pomocą medycyny nuklearnej). Udokumentowana CVD obejmuje: przebyty zawał serca, ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzację tętnic wieńcowych (angioplastyka wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe) i inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, udar mózgu i przemijający napad niedokrwienny, tętniak aorty oraz chorobę tętnic obwodowych - cukrzyca z powikłaniami narządowymi, takimi jak białkomocz, lub w połączeniu z innym głównym czynnikiem ryzyka, takim jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze lub zaburzenia lipidowe, - ciężka przewlekła choroba nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²), - 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE >10%.
Duże ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> - znaczne nasilenie pojedynczych czynników ryzyka, zwłaszcza stężenie cholesterolu >8 mmol/l (310 mg/dl) np. w hipercholesterolemii rodzinnej lub ciśnienie tętnicze ≥180/110 mm Hg, - większość pacjentów z cukrzycą, którzy nie spełniają kryteriów bardzo dużego ryzyka (z wyjątkiem młodych osób z cukrzycą typu 1 i bez poważnych czynników ryzyka, którzy mogą mieć ryzyko niskie do umiarkowanego), - umiarkowana przewlekła choroba nerek (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²), - 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE ≥5% oraz <10%.
Umiarkowane ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> - 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE ≥1% oraz <5% (do tej grupy należy wiele osób w średnim wieku).
Małe ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> - 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE <1%.

GFR (ang. *glomerular filtration rate*) - wskaźnik filtracji kłębuszkowej.

Ryzyko sercowo-naczyniowe może być większe od wyliczonego w przypadku osób, m.in.: zbliżających się do kolejnej kategorii wiekowej, z wywiadem rodzinnym obciążonym w kierunku przedwczesnej CVD, z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL, hipertriglicydemią, upośledzoną tolerancją glukozy, otyłych i prowadzących siedzący tryb życia [10].

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, zawał serca lub udar mózgu, jakie pozostaje mimo wdrożenia działań zmierzających do ich zminimalizowania określane jest jako ryzyko resztkowe (rezydualne). Ryzyko rezydualne u chorych, w przypadku osiągnięcia odpowiednio niskiego stężenia cholesterolu, wynika między innymi z ryzyka zależnego od nadciśnienia tętniczego, hiperglikemii, chorób zapalnych i niewłaściwego stylu życia [9].

W wytycznych Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (ESC/EAS) do spraw leczenia zaburzeń lipidowych z 2016 roku przyjęto, że punkty odjęcia w celu przydzielenia danego kraju do grupy niskiego ryzyka wystąpienia chorób/incydentów sercowo-naczyniowych (CVD) są oparte na dostosowanych do wieku wskaźnikach śmiertelności z powodu CVD z 2012 roku u osób w wieku 45-74 lat (<225/100 000 u mężczyzn i <175/100 000 u kobiet) [11].

Do krajów niskiego ryzyka zalicza się: Andorę, Austrię, Belgię, Cypr, Danię, Finlandię, Francję, Niemcy, Grecję, Islandię, Irlandię, Izrael, Włochy, Luksemburg, Malte, Monako, Holandię, Norwegię, Portugalię, San Marino, Słowenię, Hiszpanię, Szwecję, Szwajcarię i Wielką Brytanię. Z kolei, do krajów wysokiego ryzyka należą: Bośnia i Hercegowina, Chorwacja, Czechy, Estonia, Węgry, Litwa, Czarnogóra, Maroko, Polska, Rumunia, Serbia, Słowacja, Tunezja oraz Turcja. W krajach bardzo wysokiego ryzyka poziom ryzyka jest ponad 2-krotnie większy niż w krajach niskiego ryzyka (tj. śmiertelność CVD >450/100 000 u mężczyzn oraz >350/100 000 u kobiet).

Do krajów bardzo wysokiego ryzyka należą: Albania, Algieria, Armenia, Azerbejdżan, Białoruś, Bułgaria, Egipt, Gruzja, Kazachstan, Kirgistan, Łotwa, Mołdawia, Federacja Rosyjska, Syryjska Republika Arabska, Tadżykistan, Turkmenistan, Ukraina oraz Uzbekistan [11], [16].

2.4. CEL I METODY LECZENIA

2.4.1. CEL TERAPEUTYCZNY

Udokumentowano ścisły niezależny związek między stężeniem cholesterolu w surowicy krwi, głównie cholesterolu LDL, ale także triglicerydów oraz cholesterolu non-HDL-C, a rozwojem miażdżycy i ryzykiem występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca, udar mózgu i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wyniki dużych metaanaliz potwierdziły, że różnica w stężeniu

cholesterolu całkowitego rzędu 1 mmol/l wiąże się ze wzrostem ryzyka zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca o 120% u osób w wieku 40–49 lat, o 75% w wieku 50–59 lat, o 47% w wieku 60–69 lat, o 27% w wieku 70–79 lat oraz o 18% u osób w wieku 80–89 lat. Mimo, że związek między stężeniem lipidów a ryzykiem sercowo-naczyniowym jest ciągły, to ze względów praktycznych przyjęto stężenia, które uznaje się za nieprawidłowe [9], [11], [16].

W badaniach RCT wykazano, że **redukcja stężenia LDL-C o każdy 1 mmol wiąże się z około 25% redukcją względnego ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w czasie 5 lat obserwacji** [22].

Głównym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest więc zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL-C (klasa i poziom zaleceń: IA).

Znaczenie redukcji stężenia LDL-C w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych o etiologii miażdżycowej u osób dorosłych zdecydowanie podkreślano zarówno w wytycznych *European Society of Cardiology* oraz *European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) z 2016 roku [16], jak i wytycznych *American College of Cardiology* oraz *American Heart Association* (ACC/AHA) z 2013 roku [17], a także w wytycznych *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) z 2017 roku [18] dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych/ hipercholesterolemii w celu zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego.

Jak podkreślono w amerykańskich wytycznych *National Lipid Association* z 2015 roku [19], większość badań RCT dotycząca zastosowania terapii hipolipemizujących ocenia efekty jednego rodzaju leczenia względem placebo lub porównuje bardziej intensywne strategie z mniej intensywnymi schematami leczenia. Efekty zastosowania określonej terapii w odniesieniu do osiągnięcia specyficznego, docelowego stężenia LDL-C lub non-HDL-C nie były dotychczas testowane w żadnym dużym badaniu klinicznym oceniającym zachorowalność i śmiertelność w odniesieniu do chorób sercowo-naczyniowych związanych z miażdżycą. Niemniej raportowane wyniki z licznych badań RCT, jak i badań obserwacyjnych, w których stosowano różne metody leczenia w celu redukcji stężenia cholesterolu wskazują, że jego niższy poziom związany jest z niższym bezwzględnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [19]. W wytycznych *European Society of Cardiology* oraz *European Atherosclerosis Society* [11], [16] uwzględniono wnioski płynące z różnych źródeł dowodów naukowych; szczególną wagę przywiązano do wyników przeglądów systematycznych, w których potwierdzono, że im większe zmniejszenie stężenia LDL-C, tym większa redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego.

Uzyskano również dane wskazujące na to, że zmniejszanie stężenia LDL-C poniżej celów wyznaczonych w poprzednich wytycznych ESC/EAS (2011 rok) wiąże się ze zmniejszeniem liczby incydentów CVD.

Wydaje się więc właściwe, aby stężenie LDL-C zmniejszać do jak najniższych wartości, przynajmniej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego [11], [22]. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) określa więc **leczenie zaburzeń lipidowych jako wyznaczenie i dążenie do osiągnięcia założonych celów terapeutycznych** [11].

W poniższej tabeli zestawiono najnowsze zalecenia Grupy Roboczej ESC/EAS do spraw leczenia zaburzeń lipidowych dotyczące oznaczania parametrów lipidowych jako celów terapeutycznych w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym [11], [16].

Tabela 3. Zalecenia dotyczące oznaczania parametrów lipidowych jako celów terapeutycznych w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego [11], [16].

	Klasa zaleceń	Poziom zaleceń
Zaleca się stężenie LDL-C jako główny cel terapeutyczny	I	A
Stężenie TC należy rozważyć jako cel terapeutyczny, jeżeli inne parametry lipidowe nie są dostępne	IIa	A
Stężenie non-HDL-C należy rozważyć jako dodatkowy cel terapeutyczny	IIa	B
Stężenie apoB należy rozważyć jako dodatkowy cel terapeutyczny, jeżeli to oznaczenie jest dostępne	IIa	B
Nie zaleca się wykorzystywania stężenia HDL-C jako celu terapeutycznego	III	A
Nie zaleca się wykorzystywania stosunków stężeń apoB/apoA1 i non-HDL-C/HDL-C jako celów terapeutycznych	III	B

apo - apolipoproteina; HDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; TC -cholesterol całkowity.

2.4.2. STRATEGIE INTERWENCJI W ZALEŻNOŚCI OD RYZYKA

Wyróżniono pięć zakresów stężeń LDL-C, które w zależności od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego wskazują na strategię postępowania – zmianę stylu życia lub/i wdrożenie leczenia farmakologicznego (tabela 1) [12], [16].

Tabela 4. Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia cholesterolu LDL w surowicy krwi [12], [16].

Ryzyko zgonu według SCORE	Stężenie cholesterolu LDL				
	<1,8 mmol/l (<70 mg/dl)	od 1,8 do <2,6 mmol/l (od 70 do <100 mg/dl)	od 2,6 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)	Brak interwencji hipolipemizującej				Zmiana stylu życia, rozważ leczenie farmakologiczne w razie nieuzyskania kontroli
Od 1% do <5% (umiarkowane)	Brak interwencji hipolipemizującej		Zmiana stylu życia, rozważ leczenie farmakologiczne w razie nieuzyskania kontroli		
Od 5% do <10% (duże)	Brak interwencji hipolipemizującej	Zmiana stylu życia, rozważ leczenie farmakologiczne	Zmiana stylu życia i jednocześnie leczenie farmakologiczne		
≥10% ^a (bardzo duże)	Zmiana stylu życia, rozważ leczenie farmakologiczne	Zmiana stylu życia i jednocześnie leczenie farmakologiczne			

^au chorych z zawałem serca zastosowanie statyny należy rozważyć niezależnie od stężenia cholesterolu LDL.

Wybór określonego docelowego stężenia LDL-C (główny cel terapeutyczny) powinien być zindywidualizowany w oparciu o kategorię ryzyka sercowo-naczyniowego [16], [19].

Celem terapeutycznym u chorych z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym jest stężenie LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) oraz uzyskanie redukcji stężenia LDL-C o ≥50% w stosunku do wartości początkowej (jeżeli wynosi ona >1,8 mmol/l).

U osób z dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym celem terapeutycznym jest stężenie LDL-C <2,6 mmol/l (100 mg/dl). Należy również uzyskać redukcję stężenia LDL-C o ≥50% w stosunku do wartości początkowej [jeżeli wynosi ona >2,6 mmol/l (100 mg/dl)].

W przypadku chorych z umiarkowanym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym celem terapeutycznym jest stężenie LDL-C <3 mmol/l (115 mg/dl) [11].

W przypadku wykorzystania dodatkowych celów, zalecane są wartości:

- stężenie non-HDL-C <2,6 mmol/l (100 mg/dl) u osób z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz <3,4 mmol/l (130 mg/dl) u osób z dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym,
- stężenie apoB <80 mg/dl u chorych z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz <100 mg/dl u osób z dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym [11].

Docelowe parametry lipidowe są częścią wszechstronnej strategii zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego; istotne pozostają także nielipidowe docelowe stany w prewencji CVD, takie jak:

- brak ekspozycji na tytoń w jakiegokolwiek postaci,
- zdrowa dieta o małej zawartości tłuszczów, z naciskiem na spożycie produktów pełnoziarnistych, warzyw, owoców i ryb,
- 2,5-5 godziny umiarkowanie intensywnej aktywności fizycznej tygodniowo lub 30–60 minut w większość dni,
- indeks masy ciała (BMI) w granicach 20–25 kg/m²; obwód pasa <94 cm (mężczyźni), <80 cm (kobiety),
- ciśnienie tętnicze <140/90 mm Hg,
- stężenie hemoglobiny glikowanej HbA1c <7% (<53 mmol/mol) [11], [16].

2.4.3. POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Postępowanie niefarmakologiczne jest zalecane u wszystkich pacjentów z dyslipidemią [9].

Modyfikacje niefarmakologiczne obejmują:

- stosowanie żywności funkcjonalnej zawierającej fitosterole,
- zmniejszenie spożycia tłuszczów trans,
- zwiększenie spożycia błonnika,
- przerwanie palenia tytoniu,
- zmniejszenie spożycia alkoholu,
- regularną aktywność fizyczną,
- redukcję nadmiernej masy ciała,
- zastosowanie suplementów zawierających czerwony ryż drożdżowy (barwnik z nim zawarty tj. monakolina K jest cząsteczką identyczną z lowastatyną),
- zastosowanie suplementów zawierających kwasy omega-3 (szczególnie istotne są kwasy eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy) [9], [11].

Wszystkie wymienione powyżej zasady wynikają z założeń profilaktyki chorób układu krążenia [8].

W przypadku, kiedy dieta oraz zmiana trybu życia nie prowadzą do osiągnięcia założonych celów leczenia, stosuje się farmakoterapię [6], [8].

Leczenie farmakologiczne

W poniższej tabeli zestawiono podstawowe zasady farmakologicznego leczenia hipercholesterolemii według najnowszych wytycznych Grupy Roboczej *European Society of Cardiology* oraz *European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) [11], [12], [16].

Tabela 5. Zalecenia dotyczące farmakoterapii hipercholesterolemii [11], [12], [16].

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom zaleceń
Statyny należy przepisywać w dawkach zwiększanych aż do maksymalnych zalecanych lub największych tolerowanych w celu osiągnięcia celu terapeutycznego	I	A
W przypadku nietolerancji statyn należy rozważyć ezetymib, leki wiążące kwasy żółciowe lub połączenie tych leków	IIa	C
Jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego, należy rozważyć połączenie statyny z inhibitorem wchłaniania cholesterolu	IIa	B
Jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego, można rozważyć połączenie statyny z lekiem wiążącym kwasy żółciowe	IIa	C
U pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego z utrzymującym się dużym stężeniem LDL-C pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyny w połączeniu z ezetymibem, a także u pacjentów nietolerujących statyn można rozważyć inhibitor PCSK9	IIa	C

Leki stosowane w terapii hipercholesterolemii

1. Statyny

Statyny kompetycyjnie hamują reduktazę hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), która jest kluczowym enzymem w syntezie cholesterolu w hepatocytach. Zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu wywołuje wzrost ekspresji LDLR na powierzchni hepatocytów, co zwiększa wychwyt LDL z krwi i powoduje zmniejszenie stężenia LDL-C oraz innych lipoprotein zawierających apoB, w tym cząsteczek o dużej zawartości triglicerydów.

Statyny są lekami pierwszego rzutu w leczeniu hipercholesterolemii. Poza redukcją stężenia LDL-C statyny wpływają na redukcję stężenia triglicerydów, a także mogą prowadzić do wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL. Statyny wykazują działanie plejotropowe polegające na poprawie funkcji śródbłonna, stabilizacji blaszki miażdżycowej, a także działają przeciwzakrzepowo i przeciwzapalnie; obserwowano, że leki te spowalniają progresję lub nawet sprzyjają regresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [9], [10].

Statyny stanowią 91% wszystkich leków hipolipemizujących przepisywanych w Polsce, a ich zastosowanie systematycznie wzrasta [8]. Spośród leków hipolipemizujących **statyny mają najlepiej udokumentowaną skuteczność w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych. W wielu dużych badaniach klinicznych wykazano, że statyny istotnie zmniejszają chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych**

zarówno w prewencji pierwotnej, jak i prewencji wtórnej u obu płci oraz we wszystkich grupach wiekowych. Im niższe stężenie LDL-C osiągnięto w czasie leczenia, tym mniejsze było ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych [9], [16]. W metaanalizie o akronimie CTT; *Cholesterol Treatment Trialists* [26] opartej na danych z 26 RCT, w których stosowano statyny u ponad 170 000 uczestników, stwierdzono proporcjonalne zmniejszenie umieralności ogólnej o 10% oraz umieralności z powodu choroby wieńcowej o 20% na każde zmniejszenie stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l (40 mg/dl). Ryzyko poważnych incydentów wieńcowych zmniejszyło się o 23%, a ryzyko udaru mózgu o 17% na każde zmniejszenie stężenia LDL-C o 1 mmol/l (40 mg/dl). Korzyści z leczenia były podobne we wszystkich przeanalizowanych podgrupach. Były one istotne w ciągu pierwszego roku, ale większe w późniejszych latach. Wśród osób otrzymujących statyny nie stwierdzono wzrostu ryzyka zgonu z jakiegokolwiek innej przyczyny niż CVD, włącznie z chorobami nowotworowymi [26]. Inne metaanalizy potwierdzają te wyniki i prowadzą do zasadniczo analogicznych wniosków [9].

W odniesieniu tylko do prewencji pierwotnej należy wspomnieć o metaanalizie będącej przeglądem danych z bazy Cochrane w 2013 roku, w której uwzględniono 19 badań dotyczących zastosowania różnych statyn. Jej wyniki wskazały, że umieralność ogólna zmniejszyła się o 14%, częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych o 27%, śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów wieńcowych o 27%, a udaru mózgu o 22% na każde zmniejszenie stężenia LDL-C o 1 mmol/l (40 mg/dl). Bezwzględne korzyści z leczenia statynami mogą wydawać się mniejsze u pacjentów, u których prowadzi się prewencję pierwotną, ponieważ ryzyko u takich osób jest także typowo niższe [9], [10], [16].

W świetle wyników aktualnych badań korzyści kliniczne nie zależą od rodzaju stosowanego leczenia, ale od stopnia redukcji stężenia LDL-C, stąd też przy wyborze statyny należy się przede wszystkim kierować odsetkiem stężenia LDL-C, jaki należy zredukować, aby osiągnąć cel terapeutyczny. Zgodnie z wytycznymi statyny należy podawać w dawce do największej zalecanej lub największej tolerowanej dawki, by osiągnąć docelowe stężenie lipidów, a w przypadku braku skuteczności terapii należy rozważyć leczenie skojarzone [9], [10].

Stopień redukcji stężenia cholesterolu LDL zależy od rodzaju oraz dawki zastosowanej statyny. W tabeli poniżej przedstawiono ekwipotencjalne dawki poszczególnych statyn [10].

Tabela 6. Dawki najczęściej stosowanych w Polsce statyn i przeciętny odsetek redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL [10].

Simwastatyna [mg/dobę]	Atorwastatyna [mg/dobę]	Rozuwastatyna [mg/dobę]	Odsetek redukcji Stężenia LDL-C (%)
10	-	-	20-30
20	10	-	30-40

40	20	5-10	40-45
80	40	10-20	46-50
-	80	20	50-55
-	-	40	56-60

Ze względu na konieczność osiągnięcia celu terapeutycznego dla LDL-C aktualnie największe zastosowanie mają dwa najsilniejsze leki z tej grupy tj. atorwastatyna i rozuwastatyna. Spośród stosowanych w Polsce inhibitorów HMG-CoA bezsprzecznie najsilniejsze działanie hipolipemizujące wykazuje rozuwastatyna [8], [10].

Najmniejsza zalecana dawka rozuwastatyny tj. 5–10 mg jest równoważna pod względem siły działania hipolipemizującego 20–30 mg atorwastatyny i 30–40 mg simwastatyny. Oznacza to, że przeliczenie efektywności hipolipemizującej rozuwastatyny do atorwastatyny odpowiada bardziej ilorazowi 1:3 niż 1:2. Zalecana początkowa dawka rozuwastatyny to 5 lub 10 mg/ raz na dobę, zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak i u pacjentów leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA, a 15 mg rozuwastatyny to dawka, która u większości chorych zapewnia osiągnięcie celu terapii hipolipemizującej, tj. obniżenie stężenia LDL-C o 49–50% [8], [10].

Ponieważ rozuwastatyna nie jest metabolizowana przez cytochrom P450 (jak zdecydowana większość leków z tej grupy), jest ona wskazana do stosowania u chorych, którzy stosują jednocześnie leki o charakterze inhibitorów lub induktorów enzymatycznych CYP3A4 oraz u pacjentów z łagodnym uszkodzeniem wątroby. Dodatkowo hydrofilność rozuwastatyny, w przeciwieństwie do lipofilnej atorwastatyny, powoduje zmniejszenie potencjału wychwytu przez komórki peryferyjne, co może ograniczać działania niepożądane ze strony mięśni i ośrodkowego układu nerwowego [10]. Spośród wszystkich statyn, rozuwastatyna wykazuje największy wpływ na wzrost stężenia HDL-C [20].

Statyny są lekami dobrze tolerowanymi. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą zaburzenia ze strony mięśni (mialgia, miopatia) oraz wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dolegliwości mięśniowe, takie jak bóle (od lekkich do ciężkich), skurcze, osłabienie siły mięśniowej i tkliwość, są najczęstszą przyczyną rezygnacji w dalszego leczenia [9], [16].

2. Fibraty

Głównym wskazaniem do zastosowania fibratu jest ciężka hipertriglicerydemia, w przypadku której fibrat jest lekiem pierwszego rzutu [9], [16].

Mechanizm działania fibratów zależy od aktywacji czynników transkrypcyjnych zwanych receptorami alfa aktywowanymi przez proliferatory peroksyosomów – PPARα. Poprzez aktywację PPARα leki te wpływają

na ekspresję kluczowych genów kodujących białka biorące udział w metabolizmie lipidów. W rezultacie leki te skutecznie redukują stężenie triglicerydów na czczo, a także poposiłkowe stężenie TG i cząsteczek remnantów lipoprotein o dużej zawartości TG. Fibraty zmniejszają stężenie TG o 25–50% i zwiększają HDL-C o 10–25%. Redukcja stężenia triglicerydów związana jest z aktywacją enzymów oksydacyjnych, które zwiększają utlenianie kwasów tłuszczowych w wątrobie, co w konsekwencji zmniejsza syntezę tych lipidów, oraz z nasileniem aktywności lipazy lipoproteinowej – enzymu na śródbłonku naczyniowym, który powoduje hydrolizę TG, a więc ich katabolizm [9], [16].

Najnowsze wytyczne ESC/EAS z 2016 roku dotyczące postępowania w dyslipidemii dopuszczają rozważenie terapii skojarzonej - statyna plus fenofibrat, gdy w trakcie leczenia statyną stężenie TG pozostaje wciąż >200 mg/dl (>2,3 mmol/l) [16].

Działania niepożądane fibratów są na ogół umiarkowane i rzadko raportowane. Opisywano jednak miopatię i zwiększenie aktywności aminotransferaz. Leki te zwiększają stężenie kreatyniny. Fibraty w 60–90% wydalone są przez nerki, co ogranicza ich stosowanie w przewlekłej chorobie nerek [9], [16].

3. Inhibitory wchłaniania cholesterolu - ezetymib

Ezetymib wybiórczo hamuje absorpcję cholesterolu ze światła jelita cienkiego do enterocytów poprzez selektywne blokowanie białka transportującego sterole NPC1L1 (Niemanna-Picka C1). W wyniku zmniejszonego wchłaniania mniej cholesterolu dociera do wątroby, a w konsekwencji dochodzi do zwiększenia ekspresji receptorów LDL na powierzchni hepatocytów, przez co zwiększa się wychwyt przez wątrobę cholesterolu endogennego zawartego w lipoproteinach LDL. Monoterapia ezetymibem w dawce 10 mg zmniejsza stężenie LDL-C w zakresie 15–25% [9], [16].

Ezetymib jest pierwszym lekiem hipolipemizującym, który hamując wchłanianie cholesterolu pochodzącego z pożywienia lub żółci, nie wpływa na wchłanianie składników odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach. W przeciwieństwie do leków przerywających wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych ezetymib nie zaburza wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, hormonu tarczycy, warfaryny i leków β 1-adrenolitycznych. Ezetymib hamuje z kolei wchłanianie steroli i stanoli roślinnych, a więc preparaty te nie powinny być stosowane jednocześnie [9], [16].

4. Kwas nikotynowy

Kwas nikotynowy (niacyna) hamuje lipolizę w tkance tłuszczowej, zmniejszając syntezę wolnych kwasów tłuszczowych i ich napływ do wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia ilości wolnych kwasów tłuszczowych dostarczanych do wątroby i tym samym produkcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL), a tym samym LDL. Niacyna zmniejsza stężenie LDL-C o 15–18%, a stężenie TG o 20–40% podczas stosowania

dawki 2 g/dobę. Kwas nikotynowy zwiększa również syntezę apoAI w wątrobie, co prowadzi do zwiększenia stężenia HDL-C, w sposób zależny od dawki nawet o 25% [9], [16].

W 2013 roku agencja EMA zawęziła stosowanie wolno uwalniającego się preparatu kwasu nikotynowego do leczenia zaburzeń lipidowych ze zwiększonym stężeniem TG i tylko jako leczenia alternatywnego [9], [16].

W Europie nie jest obecnie zarejestrowany żaden lek zawierający kwas nikotynowy [9], [16].

5. Leki wiążące kwasy żółciowe – żywice jonowymienne

Żywice (cholestyramina i kolestipol) wiążą w jelicie kwasy żółciowe, co zmniejsza ich krążenie jelitowo-wątrobowe. Dzięki temu, poprzez sprzężenie zwrotne, uruchamia się w wątrobie przemiana cholesterolu w kwasy żółciowe. Na skutek zmniejszenia zawartości cholesterolu w hepatocytach zwiększa się ekspresja receptora LDL, co z kolei zmniejsza stężenie LDL-C w surowicy. Pozbawiona żółci wątroba wytwarza jej więcej z wątrobowych zapasów cholesterolu [9], [16].

Leczenie żywicą jonowymienną w monoterapii należy rozważyć u pacjentów, którzy nie tolerują statyn, i można rozważyć w terapii skojarzonej, jeżeli przy maksymalnych tolerowanych dawkach statyn nie udaje się osiągnąć celu terapeutycznego [9], [16].

Żywice jonowymienne nie są wchłaniane z przewodu pokarmowego i nie wykazują toksyczności ogólnoustrojowej. Powodują jednak często objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (zaparcia, wzdęcia, nudności), a także zmniejszają wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Preparaty te są bezpieczne u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią [9], [16].

Obecnie żaden z preparatów żywic jonowymiennych nie jest dostępny w Polsce.

6. Inhibitory PCSK9

PCSK9 to białko odpowiedzialne za metabolizm LDL-C związany z receptorami dla LDL-C występującymi we krwi i na powierzchni komórek wątroby. Białko to przyłącza się do LDLR na powierzchni hepatocytów i wraz z cholesterolem LDL-C ulega procesowi endocytozy, a następnie degradacji kompleksów w lizosomach komórek wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów oraz we krwi, a tym samym do zwiększenia stężenia LDL-C.

Podczas stosowania inhibitorów PCSK9 stężenie LDL-C zmniejsza się o około 50–70% niezależnie od innego jednocześnie stosowanego leczenia hipolipemizującego (statyny, ezetimib itp.) [9], [16].

Agencja *European Medicines Agency* (EMA) i amerykańska *Food and Drug Administration* (FDA) zarejestrowały ostatnio dwa przeciwciała monoklonalne do kontroli zwiększonego stężenia LDL-C w osoczu tj. alirokumab (program ODYSSEY) oraz ewolokumab (program PROFICIO). Stosowanie inhibitorów PCSK9 można rozważyć u pacjentów z grupy bardzo dużego i dużego ryzyka, u których pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn w połączeniu z ezetymibem nadal utrzymuje się wysokie stężenie LDL-C, a także u chorych nietolerujących statyn [9], [16].

Leczenie skojarzone

Mimo że monoterapia umożliwia osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C u wielu chorych, istotny odsetek osób z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego lub z bardzo dużym stężeniem LDL-C wymaga bardziej intensywnego leczenia. Dodatkowo u części chorych stosowanie najwyższych dawek statyn może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych. Zastosowanie w takich przypadkach leczenia skojarzonego daje możliwości osiągnięcia docelowych poziomów cholesterolu i tym samym skutecznego zmniejszania sercowo-naczyniowego ryzyka rezydualnego [9], [16].

Spośród możliwych połączeń leków hipolipemizujących, najskuteczniejsze w osiągnięciu celów terapeutycznych jest skojarzenie ezetymibu ze statyną. Zastosowanie ezetymibu w skojarzeniu ze statyną w wyniku komplementarnego działania, skutkuje większym stopniem redukcji stężenia cholesterolu LDL-C niż w przypadku stosowania każdego z tych leków z monoterapii, co udokumentowano w szeregu randomizowanych badań klinicznych. Ezetymib dołączony do statyny powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL-C o dalsze 15–25%. W opublikowanych badaniach RCT udokumentowano nie tylko wysoką skuteczność hipolipemiczną, ale także korzystny profil bezpieczeństwa takiego połączenia. Wśród chorych poddanych leczeniu skojarzonemu znacznie częściej uzyskiwano docelowe stężenie LDL-C, a także większy stopień redukcji stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu non-HDL-C, triglicerydów oraz apolipoproteiny B w porównaniu do monoterapii statyną [9].

Co istotne, wyniki badania klinicznego o akronimie IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) dowiodły, że zmniejszenie stężenia LDL-C w wyniku zastosowania produktu złożonego zawierającego ezetymib i simwastatyną istotnie zmniejsza występowanie incydentów sercowo-naczyniowych [8], [9], [16].

Do badania IMPROVE-IT włączono 18 144 chorych, powyżej 50. roku życia, ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL mniejszym lub równym 125 mg/dl (jeśli stosowano uprzednio leki hipolipemizujące, to ≤ 100 mg/dl). Średnie stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych włączonych do badania wynosiło 95 mg/dl. Wszyscy chorzy w ciągu ostatnich 10 dni przed włączeniem do badania doświadczyli zawału mięśnia

sercowego lub niestabilnej dławicy piersiowej i byli obciążeni co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [25].

W wyniku leczenia za pomocą produktu złożonego raportowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o 6,4% względem podawania statyny w monoterapii ($p=0,016$), a w obrębie poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego stwierdzono obniżenie ryzyka zawału serca o 13% oraz udaru niedokrwiennego mózgu o 21%. W badaniu obserwowano ponadto dobrą tolerancję takiego połączenia [25].

Wyniki badania IMPROVE-IT stanowiły przełom w leczeniu dyslipidemii; po raz pierwszy udokumentowano, że **dołączenie ezetymibu do leczenia statynami wiąże się z większą redukcją stężenia cholesterolu we krwi, co kolejno przekłada się na określone korzyści kliniczne i poprawę rokowania pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego**. Dodatkowo, wyniki badania IMPROVE-IT stanowią potwierdzenie tezy, że im mniejsze stężenie cholesterolu frakcji LDL, tym mniejsze ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, głównie zawału mięśnia sercowego oraz udaru niedokrwiennego [25].

Zgodnie z wytycznymi ezetimib w połączeniu ze statynami powinien być stosowany jako lek drugiego rzutu, w przypadku gdy cel terapeutyczny nie został osiągnięty pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub u pacjentów nietolerujących statyn bądź z przeciwwskazaniami do stosowania tych leków [11].

Z kolei, dołączenie do statyny leku wiążącego kwasy żółciowe tj. cholestyraminy, kolestipolu lub syntetycznego - kolesewelamu powoduje dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C przeciętnie o 10–20%. U pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, a także w przypadkach nietolerancji statyn można rozważyć inne kombinacje leków. Jednoczesne podawanie ezetymibu i leków wiążących kwasy żółciowe (kolesewelam, kolestipol lub cholestyramina) powodowało dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C bez żadnych dodatkowych działań niepożądanych w porównaniu ze stabilną terapią samym lekiem wiążącym kwasy żółciowe. Nie przeprowadzono jednak badań, w których oceniono by kliniczne wyniki leczenia podczas stosowania tych kombinacji [11].

Żywność funkcjonalna zawierająca fitosterole oraz sterole roślinne w tabletkach powoduje dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C o 5–10% u pacjentów otrzymujących stabilną dawkę statyny, a ta kombinacja jest również dobrze tolerowana i bezpieczna [11].

Leczenie hipolipemizujące w Polsce

W publikacji [30] przedstawiono wyniki badania oceniającego wykorzystanie leków obniżających stężenie lipidów we krwi u pacjentów ze wskazaniem do stosowania statyn i wyjściowym stężeniem LDL-C w surowicy krwi >70 mg/dl w populacji polskiej.

Dane zbierane były od czerwca do sierpnia 2015 roku przez lekarzy specjalistów (kardiologów, lekarzy medycyny rodzinnej lub diabetologów). Uzyskano dane od 2 812 pacjentów leczących się ambulatoryjnie i stanowiących reprezentatywną grupę dla ogólnej populacji w Polsce. W tej grupie mężczyźni stanowili 51,5%, a średnia wieku wynosiła 64,7 lat. Do najczęstszych, dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego należały: nadciśnienie tętnicze (86,2%), cukrzyca typu 2 (44,1%) oraz palenie tytoniu (23,3%).

Uwzględniając określone czynniki ryzyka (choroby naczyń krwionośnych, współwystępowanie cukrzycy, wiek ≥ 65 lat), badana populacja podzielona została na grupę bez ww. czynników ryzyka ($n=520$) oraz grupę chorych obciążonych wszystkimi 3 czynnikami ($n=368$), 2 czynnikami ($n=934$) lub 1 czynnikiem ryzyka ($n=990$). Zgodnie z przewidywaniem, częstość występowania innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, włączając miażdżycę, nadciśnienie tętnicze oraz chorobę wieńcową była również najniższa w grupie chorych bez żadnego z 3 predefiniowanych czynników CV, a najwyższa wśród chorych w wieku ≥ 65 lat, z współistniejącą cukrzycą typu 2 oraz chorobami naczyniowymi. Nieoczekiwanie jednak wykazano, że pacjenci bez 3 określonych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego mają najwyższe stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C oraz triglicerydów w surowicy krwi spośród wszystkich analizowanych subpopulacji

W badaniu wykazano, że 89,6% analizowanych chorych leczonych było za pomocą statyn: atorwastatyny (47,8%), rozuwastatyny (27,8%) oraz simwastatyny (13,8%). Fenofibrat stosowany był przez 5,8% chorych, a ezetymib – 2,7%. W całej badanej populacji, aż 7,1% chorych nie stosowało żadnej terapii hipolipemizującej.

Uwzględniając dane z recept lekarskich, obserwowano nieznaczne różnice odnośnie zlecenia rodzaju statyny w zależności od liczby czynników ryzyka sercowo-naczyniowego; atorwastatynę stosowali częściej chorzy z wszystkimi 3 predefiniowanymi czynnikami (57,1%), a rozuwastatynę stosowali częściej chorzy bez ww. czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (33,3%).

Analiza odsetka pacjentów, którzy osiągnęli docelowe stężenie cholesterolu LDL zgodnie z najnowszymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [16], wykazała, że jedynie 386 (13,7%) pacjentów osiągnęło cel terapeutyczny, a spośród 2 410 (85,7%) chorych, w 16 (0,01%) przypadkach nie uzyskano danych z zakresu docelowych wartości LDL-C.

Raportowane wyniki dotyczące leczenia hipercholesterolemii w Polsce wskazują, że część pacjentów ze stężeniem LDL-C >70 mg/dl i wskazaniem do terapii hipolipemizującej nie jest odpowiednio leczona [30].

Niepowodzenie leczenia hipolipemizującego

Podstawowym celem leczenia dyslipidemii mającej charakter zaburzenia przewlekłego ale jednocześnie bezobjawowego, jest redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL, co z kolei przekłada się na redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i redukcję ryzyka wystąpieniu udaru mózgu [9]. Jednak jak pokazują badania epidemiologiczne skuteczność leczenia dyslipidemii w Polsce wciąż nie jest zadowalająca.

Do najważniejszych przyczyn niedostatecznej kontroli hipercholesterolemii należą: niewystarczająco częste wykonywanie badań przesiewowych, brak zmiany (niedostateczna zmiana) stylu życia, niestosowanie (nieregularne stosowanie) zaleconych leków, a także inercja terapeutyczna lekarzy, objawiająca się nieuzasadnionym lękiem przed stosowaniem statyn o sile i w dawce adekwatnej do założeń terapeutycznych, brak modyfikacji dawkowania statyn, bagatelizowanie znaczenia postępowania nefarmakologicznego, jak również obawy przed wdrożeniem terapii skojarzonej.

Sygnatariusze Deklaracji Sopockiej wyraźnie podkreślają, iż terapia skojarzona zaburzeń lipidowych jest w Polsce stosowana zbyt rzadko [8], [28].

Dla powodzenia terapii hipolipemizującej kluczowe jest stworzenie właściwej relacji pomiędzy lekarzem a pacjentem, która pozwala choremu we właściwy sposób zrozumieć cel i oczekiwane efekty leczenia. Relację tę coraz opisuje się za pomocą takich terminów, jak *compliance*, *adherence* lub *persistance* [9], [29].

Compliance w kontekście medycznym tłumaczy się jako „przestrzeganie” zaleceń lub „podporządkowanie się” zaleceniom lekarskim. *Compliance* można rozumieć jako „zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem”.

Adherence i *persistance* to terminy określające wybrane aspekty relacji pacjent–lekarz. *Adherence* tłumaczy się zwykle jako „współpraca pacjenta w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych” albo też „zakres, do którego zachowanie pacjenta pozostaje zgodne z zaakceptowanymi przez lekarza zleceniami medycznymi w odniesieniu do przyjmowania leków”, z kolei *persistance* tłumaczy się jako „trwanie przy zapisanej terapii”, „wytrwałość w realizacji schematu dawkowania tj. nie przerywanie terapii [9], [29].

Ze strony pacjenta podstawową przyczyną zjawiska *non-adherence* czyli problemu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych jest brak świadomości przewlekłego charakteru dyslipidemii, jak i

bezpośredniego związku pomiędzy skutecznością (lub jej brakiem) leczenia, a realnym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu czy zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wspólną negatywną konsekwencją nieprawidłowych postaw pacjentów i lekarzy jest wciąż bardzo duży odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie [8], [9].

2.5. 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 skojarzonego leczenia hipercholesterolemii lub stosowania preparatów złożonych zawierających dwie substancje hipolipemizujące.

Tabela 7. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) z zakresu skojarzonego leczenia hipercholesterolemii lub zastosowania preparatów złożonych (sierpień 2018 rok).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[12]	Polska	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (Ptkardio)	2016	Zidentyfikowane wytyczne są tożsame z zaleceniami Grupy Roboczej do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (ESC/ EAS) [16] (por. poniżej).
[16]	Europa	<i>European Society of Cardiology (ESC) oraz European Atherosclerosis Society (EAS)</i>	2016	Leczenie skojarzone należy rozważyć w przypadku, gdy monoterapia nie zapewnia osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C, szczególnie u chorych z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, a także u chorych, którzy nie tolerują statyn lub dużych dawek tych leków. Najbardziej skuteczne połączenie to statyna z ezetymibem. Ezetymib w połączeniu ze statynami powinno stosować się jako lek drugiego rzutu, kiedy cel terapeutyczny nie został osiągnięty pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub u pacjentów nietolerujących statyn bądź z przeciwwskazaniami do stosowania tych leków. <u>Klasa/ poziom zaleceń IIa/B.</u>
[14]	Wielka Brytania	<i>National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	2014	W wytycznych agencji NICE dotyczących oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego oraz modyfikacji profilu lipidowego w odniesieniu do pierwotnej oraz wtórnej profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych nie zidentyfikowano informacji o wskazaniach do stosowania lub/i korzyściach z leczenia skojarzonego lub zastosowania preparatów złożonych. W niniejszych wytycznych nie poruszano zagadnień związanych z zastosowania produktów złożonych zawierających rozuwastatynę z ezetymibem.
[15]	Szkocja	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i>	2017	W wytycznych sieci SIGN dotyczących oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego oraz prewencji chorób sercowo-naczyniowych wskazano tylko na możliwość zastosowania skojarzonej terapii za pomocą statyny i fibratu u pacjentów z dyslipidemią mieszaną. Podkreślono, że takie połączenie wpływa na poprawę ogólnego profilu lipidowego w większym stopniu niż po zastosowaniu statyny lub fibratu w monoterapii. W niniejszych wytycznych nie poruszano zagadnień związanych z zastosowania produktów złożonych zawierających rozuwastatynę z ezetymibem.
[17]	USA	<i>American College of Cardiology (ACC) oraz American Heart Association (AHA)</i>	2013	Panel Ekspertów amerykańskich towarzystw nie odnalazł danych potwierdzających zasadność rutynowego zastosowania innego leku hipolipemizującego w skojarzeniu ze statyną w celu dalszej redukcji ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym. W leczeniu pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (LDL-C >190 mg/dl, współistniejąca cukrzyca, wiek: 40-75 lat) z nieadekwatną odpowiedzią na terapię statynami, nietolerujących statyn, nawet w niższych dawkach niż zalecane, klinicyści mogą rozważyć dołączenie do aktualnej terapii innej substancji obniżającej stężenie cholesterolu we krwi. W niniejszych wytycznych nie poruszano zagadnień związanych z zastosowania produktów złożonych zawierających rozuwastatynę z ezetymibem.
[18]		<i>American Association of Clinical</i>	2017	Leczenie skojarzone za pomocą preparatów obniżających stężenie lipidów we krwi powinno być rozważone w przypadku, gdy stężenie LDL-C/non-HDL-C jest istotnie zwiększone, a monoterapia – najczęściej oparta na podawaniu statyn nie zapewnia uzyskania celu terapeutycznego. <u>Poziom zaleceń A.</u>

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



		<i>Endocrinologists (AACE)</i>		W niniejszych wytycznych nie poruszano zagadnień związanych z zastosowania produktów złożonych zawierających rozuwastatynę z ezetymibem.
[19]		<i>National Lipid Association</i>	2015	Dołączenie drugiego (lub trzeciego) preparatu obniżającego stężenie lipidów we krwi do leczenia za pomocą statyny można rozważyć u pacjentów, którzy w wyniku stosowania statyny w monoterapii nie osiągnęli celu terapeutycznego w zakresie redukcji stężenia cholesterolu, szczególnie w przypadku chorych z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Przed wdrożeniem terapii skojarzonej należy stosować maksymalne tolerowane dawki statyny w monoterapii. W niniejszych wytycznych nie poruszano zagadnień związanych z zastosowania produktów złożonych zawierających rozuwastatynę z ezetymibem.
[20]	Australia	<i>Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)</i>	2008	Włączenie dodatkowego leczenia może być wymagane w przypadku, gdy w wyniku stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyny w monoterapii nie wiąże się z uzyskaniem docelowych stężeń LDL-C, lub gdy stężenie HDL-C lub stężenie triglicerydów pozostaje wysokie, mimo osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C. W zaleceniach podkreślono, że ezetymib wykazuje synergistyczny efekt hipolipemizujący w połączeniu ze statyną, co wiąże się z redukcją LDL-C nawet o 25% (w monoterapii: 15-20%).
[21]		<i>National Vascular Disease Prevention Alliance (NVDPA)</i>	2012	W przypadku gdy stężenie LDL-C nie jest wystarczająco zredukowane w czasie stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn, do terapii można dołączyć: ezetymib lub/i żywice wiążące kwasy żółciowe lub kwas nikotynowy. W zaleceniach wskazano na wyniki badania klinicznego, w którym udokumentowano, że leczenie skojarzone za pomocą ezetymibu oraz statyny zapewnia istotną statystycznie dalszą redukcję stężenia lipidów u chorych, u których nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C w czasie monoterapii statyną.
[22]	Nowa Zelandia	<i>Ministry of Health</i>	2018	W wytycznych Ministerstwa Zdrowia Nowej Zelandii dotyczących oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego oraz postępowania w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych nie zidentyfikowano informacji o wskazaniach do leczenia skojarzonego lub zastosowania preparatów złożonych. W niniejszych wytycznych nie poruszano zagadnień związanych z zastosowania produktów złożonych zawierających rozuwastatynę z ezetymibem.
[23]	Kanada	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>	2016	W oparciu o wyniki badania IMPROVE-IT, zaleca się aby u chorych z niedawno przebyłym ostrym zespołem wieńcowym oraz ustabilizowaną chorobą wieńcową wdrożyć bardziej agresywne (intensywne) cele terapeutyczne (LDL-C <1,8 mmol/L lub >50% redukcja), co może wymagać zmodyfikowania leczenia poprzez dołączenie ezetymibu (lub innego leku) do maksymalnych tolerowanych dawek statyn.

We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia hipercholesterolemii i prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego podkreśla się znaczenie statyn jako leków pierwszego rzutu, wykazujących jednocześnie udokumentowaną wysoką skuteczność w odniesieniu do redukcji stężenia cholesterolu we krwi, ale mających także związek ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Na możliwość zastosowania leczenia skojarzonego w przypadku gdy monoterapia za pomocą statyn nie wpływa na uzyskanie celu terapeutycznego (docelowego stężenia LDL-C) lub/ i u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wskazują zalecenia opracowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* [15], *American College of Cardiology (ACC)* oraz *American Heart Association (AHA)* [17], *American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE)* [18], a także *National Lipid Association* [19]. Niemniej tylko w rekomendacjach wydanych przez *European Society of Cardiology (ESC)* oraz *European Atherosclerosis Society (EAS)* [16], australijskich *Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)* [20] i *National Vascular Disease Prevention Alliance (NVDPA)* [21] oraz *Canadian Cardiovascular Society* [23] podkreślono korzystne efekty zastosowania połączenia statyny z ezetymibem. Zidentyfikowane wytyczne odnoszące się do politerapii statyną i ezetymibem nie wskazują określonych leków z grupy statyn zalecanych w tym połączeniu. W wyniku przeszukania wytycznych praktyki klinicznej nie zidentyfikowano zaleceń dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib oraz politerapii składnikami analizowanego produktu złożonego, jakkolwiek wytyczne kanadyjskie odwołały się do wyników badania IMPROVE-IT, w którym analizowano efekty zastosowania produktu złożonego zawierającego simwastatynę z ezetymibem względem stosowania statyny w monoterapii [23].

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem w formie tabletek (produkt leczniczy Ezehron Duo®). Dostępne preparaty zawierają 10 mg ezetymibu oraz 5 mg, 10 mg lub 20 mg rozuwastatyny w postaci rozuwastatyny wapniowej.

Statyny są lekami pierwszego rzutu w terapii hipercholesterolemii, jak i profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym. Z tej grupy leków rozuwastatyna wykazuje największą skuteczność, a jej zastosowanie w wysokich dawkach wiąże się z redukcją stężenia cholesterolu LDL o około 50% lub więcej. Dołączenie do rozuwastatyny ezetymibu – preparatu hamującego wchłanianie cholesterolu w jelicie cienkim umożliwia dalsze zmniejszanie stężenia LDL-C we krwi i tym samym ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zostaje dodatkowo zminimalizowane. Jednocześnie umożliwia zastosowanie pośrednich dawek statyny bez obawy przed działaniami niepożądanymi, jakie mogą pojawić się w przypadku stosowania dawek maksymalnych. Połączenie ezetymibu ze rozuwastatyną stanowi najskuteczniejsze i dobrze tolerowane skojarzenie leków hipolipemizujących, a

zastosowanie obu związków w postaci jednej tabletki nie tylko zapewnia uzyskanie korzystnych efektów klinicznych, ale także powinno wpłynąć na lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów (*compliance*), co może istotnie wpływać na skuteczność terapii hipolipemizujących [9], [27].

Informacje dotyczące: formy podania, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, jak i mechanizmu działania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem znajdują się w Charakterystyce produktu Leczniczego Ezehron Duo® [5] przedstawionej w Aneksie do niniejszego opracowania.

4. KOMPATORY – 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 Ezehron Duo®, tabletki), 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 KOMPATORÓW (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.

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].

W skład produktu leczniczego Ezechron Duo[®] wchodzi dwie substancje czynne: rozuwastatyna i ezetymib (połączenia zawierające 10 mg ezetymibu oraz 5 mg, 10 mg lub 20 mg rozuwastatyny).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 lipca 2018 roku [4], aktualnie (sierpień 2018 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce znajdują się następujące produkty lecznicze zawierające:

- rozuwastatynę w dawce od 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg lub 40 mg (Ridlip[®], Roswera[®], Suvaridio[®], Zahron[®], Zaranta[®], Rosutrox[®], Astrium[®], Crosuvo[®], Romazic[®], Rosugen[®]) [grupa limitowa: 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA,
- ezetymib w dawce 10 mg (Ezetrol[®], Ezetimibe Mylan[®], Ezoleta[®], Symezet[®], Ezen[®]) [grupa limitowa: 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego].

Mimo pozytywnej opinii Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zarejestrowany w Polsce preparat złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem (Rosulip Plus[®]) nie jest aktualnie refundowany ze środków publicznych [4].

Ze względu na **zarejestrowane wskazania do stosowania interwencji wnioskowanej (Ezechron Duo[®])** obejmujące leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii u dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze 2 substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, jak i zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, **jedynym odpowiednim komparatorem (technologią opcjonalną)** do porównania z preparatem Ezechron Duo[®] **będzie stosowanie terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w oddzielnych produktach.**

Uwzględniając zarejestrowane wskazania do stosowania preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib, stosowanie ezetymibu lub rozuwastatyny w monoterapii wykluczono z puli potencjalnych komparatorów do porównania ze złożonym produktem leczniczym Ezechron Duo[®].

Na liście leków refundowanych w Polsce znajduje się również preparat złożony Atozet[®], zawierający ezetymib oraz atorwastatynę (połączenie ezetymibu w dawce 10 mg oraz atorwastatyny w dawce 40 mg lub 80 mg). Produkt leczniczy Atozet[®] jest odpłatny na poziomie 30% wysokości limitu [4].

Mimo, że dawka atorwastatyny wynosząca 40 mg odpowiada w przybliżeniu dawce 10-20 mg rozuwastatyny, a dawka 80 mg atorwastatyny jest równoważna pod względem siły działania dawce 20 mg rozuwastatyny, to uwzględniając dodatkowe różnice między obiema statynami w odniesieniu do właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych [10], zastosowanie produktu złożonego Atozet® zawierającego atorwastatynę w połączeniu z ezetymibem nie będzie stanowiło odpowiedniego komparatora dla porównania z produktem złożonym Ezehron Duo® zawierającym rozuwastatynę i ezetymib, zgodnie z brzmieniem wskazań rejestracyjnych.

Wiedza farmakologiczna ale i wyniki badań RCT umożliwiły próbę pozycjonowania atorwastatyny i rozuwastatyny w rzeczywistej praktyce klinicznej; rozuwastatyna jako statyna hydrofilowa jest bardziej preferowana w przypadku uszkodzenia wątroby i u chorych z blaszkami miażdżycowymi (działa nie tylko silniej hipolipemizująco, ale także antyaterogennie), podczas gdy atorwastatyna jako statyna lipofilowa preferowana jest u pacjentów z niewydolnością nerek, a także u chorych z zespołem metabolicznym. Co również istotne, atorwastatyna, podobnie jak większość statyn ulega biotransformacji w wątrobie poprzez system CYP450 3A4, rozuwastatyna jest natomiast metabolizowana przez wątrobę jedynie w niewielkim stopniu - przez izoenzym CYP2C9; różnice te są niezwykle ważne ze względu na potencjalne interakcje lekowe, które w przypadku zastosowania rozuwastatyny są bardzo rzadkie [8], [10]. Te zasadnicze różnice farmakologiczne między rozuwastatyną i atorwastatyną powinny być wykorzystywane w praktyce klinicznej, w czasie zindywidualizowanego wyboru najbardziej odpowiedniego leczenia [8].

Ponadto, zaznaczyć należy różnice dotyczące zarejestrowanych wskazań do stosowania obu preparatów złożonych; preparat Atozet® jest wskazany do leczenia hipercholesterolemii, także u chorych z nieodpowiednią kontrolą choroby przyjmujących statyny w monoterapii, a w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym – także u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni statyną [24]. Z kolei, preparat Ezehron Duo® zarejestrowany jest w leczeniu hipercholesterolemii i zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii/ choroby niedokrwiennej serca stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym [5].

Podsumowując, **za odpowiedni komparator do porównania z produktem leczniczym Ezehron Duo® (preparat złożony zawierający rozuwastatynę i ezetymib)** w analizowanych wskazaniach, w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej, **uznano jednoczesne stosowanie rozuwastatyny oraz ezetymibu, podawanych w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej.**

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia hipercholesterolemii oraz prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL (osiągnięcie celu terapeutycznego w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego),
 - zmiana średniego stężenia cholesterolu frakcji LDL względem wartości początkowych,
 - zmiana średniego stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów lub apolipoproteiny B względem wartości początkowych,
 - wystąpienie zawału mięśnia sercowego,
 - wystąpienie przemijającego ataku niedokrwienego,
 - wystąpienie udaru mózgu,
 - nagły zgon sercowy,
 - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
 - hospitalizacja z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych,
 - zgon z jakichkolwiek przyczyn;
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - działań/ zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu,
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - działań/ zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu,
 - zgonu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych.

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

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

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

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 interwencji wnioskowanej (produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib) oraz komparatora (terapia skojarzona oparta na stosowaniu rozuwastatyny i ezetymibu w oddzielnych preparatach) stosowanych w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii oraz zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (sierpień 2018 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib (produkt leczniczy Ezehron Duo®) [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].
Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib	Brak opinii [3].	Pozytywna opinia dotycząca produktu Rosulip Plus® [48].	Pozytywna opinia dotycząca produktu Rosulip Plus® [49].
Produkt złożony: statyna + ezetymib	Brak opinii [3].	Negatywna opinia dotycząca produktu Azotet® [50].	Pozytywna opinia dotycząca produktu Azotet® [51].

Do chwili obecnej (sierpień 2018 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ezehron Duo® stosowanego** w analizowanych wskazaniach [3].

Na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zidentyfikowano natomiast stanowiska i opinie dotyczące dwóch produktów złożonych tj. Rosulipu Plus® oraz Atozetu® [3] stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii.

Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w stanowisku nr 55/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 roku uważała za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Rosulip Plus (rozuwastatyna + ezetymib)**, 10 mg+10 mg x 30 szt., kod EAN 5909991192365, we wskazaniu: *„hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca 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”*. Lek powinien być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej (48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego), na poziomie odpłatności 30% [48].

W uzasadnieniu Rada Przejrzystości podkreśliła, że dowody naukowe wskazują, że terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii istotnie redukuje stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C i apolipoproteiny B. Pomimo braku badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem złożonym Rosulip Plus (rozuwastatyną+ezetymib) w porównaniu do komparatora (terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem podawanych w oddzielnych produktach leczniczych) we wnioskowanym wskazaniu, należy założyć, że w procesie rejestracji wykazano biorównoważność obu technologii. Na tej podstawie można wnioskować, że efektywność kliniczna wnioskowanej interwencji będzie porównywalna z komparatorem. Zaznaczono również, że terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem jest aktualnie refundowana w postaci oddzielnych produktów leczniczych, a wnioskowana technologia jest podawana w jednej tabletkie, co ułatwi leczenie i poprawi stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (*compliance*). Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w najbardziej prawdopodobnym wariantcie rozwoju wydarzeń, koszty leczenia produktem złożonym Rosulip Plus mogą być niższe niż terapią skojarzoną rozuwastatyny i ezetymibu w oddzielnych produktach, zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej, a tym samym może prowadzić do oszczędności [48].

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji rekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Rosulip Plus (rozuwastatyna + ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt., kod EAN 5909991192365 oraz Rosulip Plus (rozuwastatyna + ezetymib), 20 mg+10 mg x 30 szt., kod EAN 5909991192303 we wnioskowanym wskazaniu (Rekomendacja nr 34/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r.) [49].

Biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji wskazał, że **objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii może być zasadne z uwagi na fakt, że oceniana technologia stanowi połączenie dwóch terapii o poznanej już skuteczności i stanowi opcję tańszą niż aktualnie finansowane leczenie**. Jednocześnie przedstawione dowody

naukowe nastrożają szereg wątpliwości, które rozstrzygnąć może jedynie weryfikacja stosowania terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Po pierwsze, nie udowodniono poprawy *compliance*, zatem połączenie obu substancji czynnych w jednym produkcie może nie wpłynąć na poprawę zachowań w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich. Terapia lekiem Rosulip Plus jest tańsza niż leczenie skojarzone i stanowi tańsze leczenie niż monoterapia ezetymibem, co z punktu widzenia kosztów terapii ponoszonych przez NFZ wydaje się być korzystną alternatywą. Niemniej z drugiej strony należy wskazać, że nie ma wytycznych i zaleceń określających po jakim czasie stosowania monoterapii należy rozważyć u pacjenta stosowanie leczenia skojarzonego (wskazuje się, że może to być indywidualna kwestia pacjenta), a ocena bezpieczeństwa terapii złożonej opiera się głównie na krótkoterminowych obserwacjach. Zatem nie można na chwilę obecną określić jaki może być stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego ocenianej terapii [49].

W stanowisku nr 82/2016 wydanym 8 sierpnia 2016 roku, Rada Przejrzystości przy AOTMiT uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego **Atozet (ezetimibum + atorvastatinum)**, tabletki powlekane, 10 mg + 20 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226558, we wskazaniu: *hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca 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*, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością w wysokości 30% [50].

Rada Przejrzystości zwróciła uwagę, iż urzędowa cena powyższego leku powinna być znacznie niższa niż obecnie proponowana przez wnioskodawcę, gdyż na rynku są bardzo podobne w działaniu preparaty, których cena ze 100% odpłatnością dla pacjenta jest nawet nieco niższa niż proponowana 30% cena refundowanego produktu Atozet. Przy pozytywnej ocenie preparatu Rada Przejrzystości nie rekomenduje Prezesowi AOTMiT refundacji produktu leczniczego Atozet, gdyż zaproponowana cena znacznie przekracza cenę podobnego preparatu (ezetymib w połączeniu ze statyną – rozuwastatyną; produkt leczniczy Rosulip Plus) [50].

W Rekomendacji nr 50/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku, Prezes AOTMiT rekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego: Atozet, ezetimibum + atorvastatinum, tabl. powl., 10+20mg, 30 szt.; Atozet, ezetimibum + atorvastatinum, tabl. powl., 10+40mg, 30 szt.; Atozet, ezetimibum + atorvastatinum, tabl. powl., 10+80mg, 30 szt. we wskazaniu „*Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca 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*” **pod warunkiem** ustalenia ceny leku uwzględniającej dopłaty pacjentów na poziomie nie wyższym niż obecnie (przy stosowaniu terapii skojarzonej ezetymib + statyna) [51].

W uzasadnieniu decyzji podkreślono, że w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym (ezetymib + atorwastatyna) a obecnie refundowanym komparatorem, tj. terapia skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna); uzyskane wyniki mogą wskazywać na porównywalną skuteczność obydwu terapii (m.in. wykazano równoważność w zakresie redukcji LDL-C zgodnie z przyjętymi przez badaczy kryteriami). Należy mieć również na uwadze, że powyższe wnioskowanie oparto na badaniach, w których populacja była szersza od wnioskowanej do objęcia refundacją [51].

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 zawierający rozuwastatynę i ezetymib) oraz komparatora (terapia skojarzona oparta na stosowaniu rozuwastatyny i ezetymibu w oddzielnych preparatach) stosowanych w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii oraz zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Dodatkowo wyszukano również dostępne rekomendacje dotyczące preparatów złożonych zawierających połączenie ezetymibu ze statyną, inną niż rozuwastatyna. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (sierpień 2018 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib	Pozytywna rekomendacja [32]. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowane ze środków publicznych produktu leczniczego Rosuzet® (rozuwastatyna + ezetymib) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii, w tym homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii.	Lipiec 2014
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia)	Pozytywna rekomendacja [33]. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowane ze środków publicznych produktu leczniczego Rosuzet® <i>Composite Pack</i> (rozuwastatyna, ezetymib) zawierającego zarówno tabletki ze statyną i tabletki z ezetymibem, w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii, w tym homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii	Listopad 2013
		Produkt złożony: statyna + ezetymib	Negatywna rekomendacja [35]. <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje dalszego finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vytorin® (simwastatyna + ezetymib) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej hiperdyslipidemii, a także homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii (pierwotna pozytywna rekomendacja – 2005 r. [31]).	Listopad 2014
			Pozytywna rekomendacja [34].	Listopad 2014

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
			<i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Atozet® (atorwastatyna + ezetymib) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii, w tym homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii.	
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib	Brak rekomendacji [36].	-
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia)		
		Produkt złożony: statyna + ezetymib		
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib	Brak rekomendacji [37].	-
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia)		
		Produkt złożony: statyna + ezetymib		
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib	Brak rekomendacji [38].	-
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia)		
		Produkt złożony: statyna + ezetymib	Pozytywna rekomendacja [39]. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach <i>NHS Scotland</i> produktu leczniczego Inegy® (simwastatyna + ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii, w tym homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii u pacjentów, którzy nie osiągają docelowego stężenia cholesterolu mimo zmaksymalizowanej monoterapii statynami i kwalifikują się do leczenia skojarzonego za pomocą simwastatyny i ezetymibu.	Maj 2005
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib	Brak rekomendacji [39].	-
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia)		
		Produkt złożony: statyna + ezetymib	Brak rekomendacji. <i>Komentarz:</i> Ze względu na brak formalnego wniosku złożonego przez Podmiot odpowiedzialny agencja nie może wydać rekomendacji odnośnie finansowania ze środków publicznych w ramach <i>NHS Wales</i> produktu leczniczego Atozet® (atorwastatyna + ezetymib) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej hiperdyslipidemii, a także homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii. Produkt Atozet® nie był wcześniej dostępny w Wielkiej Brytanii (wrzesień 2015) [41].	Wrzesień 2015

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib	Brak rekomendacji [42].	-
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia)		
		Produkt złożony: statyna + ezetymib	Pozytywna rekomendacja [44]. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Inegy® (simwastatyna + ezetymib) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii, w tym homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii.	Listopad 2015
			Pozytywna rekomendacja [43]. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Liptruzet® (atorwastatyna + ezetymib) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii, w tym homozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii.	Luty 2015
<i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba) lub Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib	Brak rekomendacji [45], [47].	-
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia)		
		Produkt złożony: statyna + ezetymib		
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	Interwencja wnioskowana	Produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib	Brak rekomendacji [46].	-
	Komparator	Rozuwastatyna + ezetymib (politerapia)		
		Produkt złożony: statyna + ezetymib		

Współfinansowanie ze środków publicznych produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę oraz ezetymib (Rosuzet®) w leczeniu hipercholesterolemii rekomenduje australijska agencja PBAC [32]. Agencja ta wydała również pozytywną rekomendację w odniesieniu do finansowania produktu leczniczego Rosuzet® Composite Pack, którego opakowanie zawiera oddzielny blister tabletek ze statyną, jak i oddzielny blister tabletek z ezetymibem [33] (co w znacznym stopniu odpowiada zdefiniowanemu w niniejszym dokumencie komparatorowi do porównania z wnioskowanym produktem złożonym, jakkolwiek w Polsce nie są dostępne takie formy terapii skojarzonej).

W odniesieniu do zasadności współfinansowania ze środków publicznych preparatów złożonych zawierających obok ezetymibu inny rodzaj statyny, pozytywne opinie wydały agencje takie jak: australijska PBAC (Atozet® zawierający połączenie atorwastatyny i ezetymibu) [34], szkocka SMC (Inegy® zawierający połączenie simwastatyny z ezetymibem) [39] oraz francuska HAS (Inegy® zawierający

połączenie simwastatyny z ezetymibem oraz Liptruzet® zawierający połączenie atorwastatyny z ezetymibem) [43], [44].

Światowe agencje oceny technologii medycznych, tj. kanadyjska CADTH [36], brytyjska NICE [37], szkocka SMC [38], walijska AWMSG [40], francuska HAS [42], niemiecka G-Ba [45] oraz IQWiG [47] oraz szwedzka SBU [46] nie opublikowały do tej pory (sierpień 2018 rok) żadnych rekomendacji dotyczących zasadności finansowania ze środków publicznych złożonego produktu leczniczego zawierającego połączenie rozuwastatyny z ezetymibem, wskazanego do stosowania w leczeniu hipercholesterolemii i/lub zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

7. 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) (sierpień 2018 rok).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (sierpień 2018 rok).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku.
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ezechron Duo®.
- [6] Gajewski P. [red.]. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna. Kraków 2014.
- [7] Mamcarz A (red.) i wsp. Medycyna pracy w prewencji chorób wywołanych wysokim stężeniem cholesterolu. Raport. Warszawa 2018.
- [8] Woźakowska-Kapłon B, Filipiak K, Mamcarz A, i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — II Deklaracja Sopocka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 2014; 72, 9: 847–853.
- [9] Banach M, Jankowski P, Józwiak J, i wsp. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. Suplement do „Lekarza Rodzinnego” nr 6/2016.
- [10] Woźakowska-Kapłon B. Terapia hipercholesterolemii w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego — jaki cel, jaka statyna, jaka dawka? *Folia Cardiologica* 2014; tom 9, nr 1: 55-66.
- [11] Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 9: 821–936.
- [12] Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 11: 1234-1318.
- [13] Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, i wsp. Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. *Kardiologia Polska* 2013; 71, 1: 107–111.
- [14] National Clinical Guideline Centre. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical guideline July 2014.
- [15] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline, June 2017.
- [16] 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* (2016) 37, 2999–3058. [Przedruk w *Kardiologia Polska* 2016; 74, 11: 1234–1318].
- [17] 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; Vol. 63, No. 25.
- [18] Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, i wsp. American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) and American College of Endocrinology guidelines for management od dyslipidemia and preventon of cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87.
- [19] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, i wsp. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report. *J Clin Lipidol.* 2015 Mar-Apr;9(2):129-69.
- [20] Royal Australian College of General Practitioners (RACGP). Management of dyslipidaemia - evidence and practical recommendations. *Australian Family Physician* 2008; 37(7): 521–527.

- [21] National Vascular Disease Prevention Alliance (NVDPA). Guidelines for the management of Absolute cardiovascular disease risk. National Stroke Foundation 2012.
- [22] Ministry of Health. 2018. Cardiovascular Disease Risk Assessment and Management for Primary Care. Published in February 2018 (sierpień 2018 rok).
- [23] The Canadian Cardiovascular Society's dyslipidemia guidelines. 2016.
- [24] Charakterystyka Produktu Leczniczego Atozet®.
- [25] Ferreira AM, da Silva PM. Defining the Place of Ezetimibe/Atorvastatin in the Management of Hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 Jun;17(3):169-181.
- [26] Cholesterol Treatment Trialists'(CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
- [27] Min KL, Park MS, Jung J, i wsp. Comparison of Pharmacokinetics and Safety of a Fixed-dose Combination of Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Separate Tablets in Healthy Subjects. *Clin Ther*. 2017;39 (9):1799-1810.
- [28] Jankowski P. Leczenie hipercholesterolemii w 2013 roku. *Choroby Serca i Naczyń* 2013; 10(3): 141–150.
- [29] Cramer JA, Roy A, Burrell A, i wsp. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008 Jan-Feb;11(1):44-7.
- [30] Szymański FM, Płatek AE, Ryś A, i wsp. Utilisation of lipid-lowering therapies in outpatient settings in Poland: epidemiological survey *Economica Dyslipidaemia* 2015. *Kardiol Pol*. 2018;76(3):648-654.
- [31] PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <http://www.health.gov.au/> (sierpień 2018 rok).
- [32] PBAC; Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting. Rosuzet®.
- [33] PBAC; Public Summary Document – November 2013 PBAC Meeting. Rosuzet® Composite Pack.
- [34] PBAC; Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting. Atozet®.
- [35] PBAC; Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting. Vytorin®.
- [36] CADTH; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <http://www.cadth.ca/en> (sierpień 2018 rok).
- [37] NICE; The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/> (sierpień 2018 rok).
- [38] SMC; Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (sierpień 2018 rok).
- [39] SMC; Ezetimibe/simvastatin (Inegy) (No. 182/05). 06 May 2005.
- [40] AWMSG; All Wales Medicines Strategy Group; <http://www.awmsg.org/> (sierpień 2018 rok).
- [41] AWMSG; Atorvastatin/ezetimibe (Atozet®) film-coated tablet. September 2015.
- [42] HAS; Haute Autorité de Santé; <https://www.has-sante.fr/portail/> (sierpień 2018 rok).
- [43] HAS; Commission de la Transparence. 18 février 2015. Liptruzet®.
- [44] HAS; Commission de la Transparence. 25 novembre 2015. Inegy®.
- [45] G-Ba; Der Gemeinsame Bundesausschuss, <https://www.g-ba.de/> (sierpień 2018 rok).
- [46] SBU; Swedish Council on Technology Assessment in Health Care; <http://www.sbu.se/sv/> (sierpień 2018 rok).
- [47] IQWiG; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <https://www.iqwig.de/> (sierpień 2018 rok).
- [48] AOTMiT; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Rosulip Plus.
- [49] AOTMiT; Rekomendacja nr 34/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Rosulip Plus.
- [50] AOTMiT; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Azotet.
- [51] AOTMiT; Rekomendacja nr 50/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Atozet.

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Rodzaje hipercholesterolemii pierwotnej [8].	13
Tabela 2. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego [10], [11], [16].	20
Tabela 3. Zalecenia dotyczące oznaczania parametrów lipidowych jako celów terapeutycznych w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego [11], [16].	23
Tabela 4. Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia cholesterolu LDL w surowicy krwi [12], [16].	24
Tabela 5. Zalecenia dotyczące farmakoterapii hipercholesterolemii [11], [12], [16].	26
Tabela 6. Dawki najczęściej stosowanych w Polsce statyn i przeciętny odsetek redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL [10].	27
Tabela 7. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) z zakresu skojarzonego leczenia hipercholesterolemii lub zastosowania preparatów złożonych (sierpień 2018 rok).	36
Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (sierpień 2018 rok).	43
Tabela 9. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencja alternatywna wybrana na komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (sierpień 2018 rok).	46

9. ANEKS

9.1. CHARAKTRYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO EZEHRON DUO

Nazwa Produktu Leczniczego

Ezehron Duo, 5 mg + 10 mg, tabletki.

Ezehron Duo, 10 mg + 10 mg, tabletki.

Ezehron Duo, 20 mg + 10 mg, tabletki.

Postać farmaceutyczna – tabletki.

Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów; inhibitory reduktazy HMG-CoA w połączeniach z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi

Kod ATC: C10BA06

Ezehron Duo jest produktem leczniczym zmniejszającym stężenie lipidów, który hamuje wybiórczo wchłanianie jelitowe cholesterolu i pokrewnych steroli roślinnych oraz hamuje endogenną syntezę cholesterolu.

Wskazania do stosowania

Pierwotna hipercholesterolemia

Produkt Ezehron Duo, jako uzupełnienie diety, jest wskazany do leczenia substytucyjnego u dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Stosowanie produktu Ezehron Duo jest wskazane w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. coronary heart disease, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Mechanizm działania

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu,

prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

Rozuwastatyna zwiększa liczbę wątrobowych receptorów LDL na powierzchni komórki, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL oraz hamuje wątrobową syntezę VLDL, zmniejszając tym samym całkowitą ilość VLDL i LDL.

Ezetymib

Ezetymib należy do nowej klasy leków, które zmniejszają stężenia lipidów i wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pokrewnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetymib jest aktywny po podaniu doustnym, a jego mechanizm działania różni się od mechanizmu działania innych klas leków zmniejszających stężenia cholesterolu (np. statyn, leków wiążących kwasy żółciowe [żywice], pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli roślinnych). Molekularnym punktem uchwytu dla działania ezetymibu jest transporter steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), odpowiedzialne za wychwyt cholesterolu i fitosteroli w jelitach.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Ezehron Duo jest wskazany 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. Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę obniżającą stężenie lipidów i powinien pozostawać na tej diecie w czasie leczenia produktem leczniczym Ezehron Duo.

Zalecana dawka dobową to 1 tabletkę o danej mocy, podawana z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Produkt leczniczy Ezehron Duo nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Włączanie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych leków i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na lek Ezehron Duo. Produkty lecznicze Ezehron Duo w tabletkach o mocy 5 mg + 10 mg, 10 mg + 10 mg i 20 mg + 10 mg nie są odpowiednie do leczenia pacjentów, u których konieczne jest stosowanie rozuwastatyny w dawce 40 mg.

Produkt leczniczy Ezehron Duo należy przyjmować albo ≥ 2 godziny przed, albo ≥ 4 godziny po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe.

Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt leczniczy Ezehron Duo należy przyjmować raz na dobę, codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.

Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Ezehron Duo jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne (rozuwastatynę, ezetymib) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym u pacjentów z niewyjaśnionym trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem ponad normę aktywności którejkolwiek z aminotransferaz w surowicy;
- w czasie ciąży i karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży;
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min);
- u pacjentów z miopatią;
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną w jakichkolwiek dawkach, a zwłaszcza w dawkach > 20 mg, opisywano oddziaływanie na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię i rzadko rabdomiolizę. Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu opisywano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Opisywano bardzo rzadkie przypadki rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących ezetymib w monoterapii oraz otrzymujących ezetymib jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których stosowanie zwiększa ryzyko rabdomiolizy. Jeśli na podstawie objawów mięśniowych podejrzewa się miopatię lub jeśli miopatia zostanie potwierdzona badaniem aktywności kinazy kreatynowej (CK), należy natychmiast odstawić ezetymib, każdą statynę i każdy z produktów leczniczych, o którym wiadomo, że wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rabdomiolizy. Wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie należy poinformować o ryzyku miopatii i konieczności natychmiastowego zgłaszania jakiegokolwiek niewyjaśnionego bólu mięśni, ich tkliwości lub osłabienia.

Oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub w przypadku istnienia jakiegokolwiek innej prawdopodobnej przyczyny zwiększonej aktywności CK, gdyż może to utrudniać interpretację wyników. Jeśli aktywność CK jest istotnie zwiększona w badaniu wyjściowym (> 5 razy ponad górną granicę normy, GGN), w ciągu 5-7 dni należy wykonać badanie potwierdzające. Jeśli powtórne badanie potwierdzi, że początkowa aktywność CK ponad pięciokrotnie przekracza GGN, leczenia nie należy rozpoczynać.

Przed leczeniem

Produkt leczniczy Ezehron Duo, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy przepisywać ostrożnie pacjentom z czynnikami predysponującymi do miopatii/rabdomiolizy. Do takich czynników należą: zaburzenia czynności nerek, niedoczynność tarczycy, dziedziczne choroby mięśni w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym, przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni po stosowaniu innych

inhibitorów reduktazy HMG-CoA lub fibratów, nadużywanie alkoholu, wiek >70 lat, sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu, jednoczesne przyjmowanie fibratów.

W powyższych sytuacjach należy ocenić ryzyko związane z leczeniem w odniesieniu do możliwych korzyści i zaleca się monitorowanie kliniczne. Jeśli początkowa aktywność CK jest istotnie zwiększona (>5 x GGN), leczenia nie należy rozpoczynać.

W trakcie leczenia

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie niewyjaśnionego bólu, osłabienia lub kurczy mięśni, zwłaszcza jeśli towarzyszy im ogólne złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona (>5 x GGN) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort (nawet jeśli aktywność CK jest mniejsza niż 5 x GGN). Brak podstaw do rutynowego kontrolowania aktywności CK u pacjentów, u których nie występują objawy mięśniowe.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotising myopathy, IMNM*) w trakcie lub po zakończeniu leczenia statynami, w tym rozuwastatyną. IMNM klinicznie charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymujących się mimo przerwania leczenia statyną.

W badaniach klinicznych nie uzyskano dowodów na nasilone działanie na mięśnie szkieletowe u niewielkiej liczby pacjentów, którym podawano rozuwastatynę wraz z innym lekiem. Obserwowano jednak zwiększenie częstości zapalenia mięśni i miopatii u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA jednocześnie z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozyl, cyklosporynę, kwas nikotynowy, azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteazy i antybiotyki makrolidowe. Gemfibrozyl podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Ezehron Duo i gemfibrozylu. Należy uważnie ocenić korzyści z dalszych zmian stężenia lipidów uzyskanych dzięki połączeniu produktu leczniczego Ezehron Duo z fibratami lub niacyną, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem takiej terapii skojarzonej.

Produktu leczniczego Ezehron Duo nie należy stosować u pacjentów z ostrymi, ciężkimi zaburzeniami lub stanami sugerującymi miopatię lub predysponującymi do rozwoju niewydolności nerek na tle rabdomiolizy (np. posocznica, niedociśnienie tętnicze, poważny zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe albo niekontrolowane napady padaczkowe).

Wpływ na wątrobę

W kontrolowanych badaniach z jednoczesnym zastosowaniem ezetymibu i statyn obserwowano stopniowe zwiększanie się aktywności aminotransferaz (≥ 3 x GGN). Zaleca się wykonanie prób

czynnościowych wątroby po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia rozuwastatyną. Jeśli aktywność aminotransferaz jest większa niż 3 x GGN, rozuwastatynę należy odstawić lub zmniejszyć jej dawkę.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią na tle niedoczynności tarczycy lub zespołu nerczycowego, przed włączeniem leczenia produktem leczniczym Ezehron Duo należy leczyć chorobę podstawową. Ze względu na nieznaną wpływ zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, nie zaleca się stosowania u nich produktu leczniczego Ezehron Duo.

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych większymi dawkami rozuwastatyny (zwłaszcza dawką 40 mg) opisywano białkomocz wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego, w większości przypadków okresowy lub przemijający. Nie stwierdzano, aby białkomocz stanowił zapowiedź ostrej lub postępującej choroby nerek.

Kwas fusydowy

Produktu leczniczego Ezehron Duo nie wolno stosować w skojarzeniu z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni od jego odstawienia. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe zastosowanie kwasu fusydowego o działaniu ogólnym jest konieczne, podawanie statyny należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki wystąpienia rabdomiolizy (w tym niektóre zakończone zgonem) u pacjentów otrzymujących statynę w skojarzeniu z kwasem fusydowym. Należy zalecić pacjentowi, aby niezwłocznie zasięgnął pomocy medycznej w przypadku wystąpienia objawów osłabienia mięśni, bólu lub tkliwości.

Leczenie statyną można wznowić po 7 dniach od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych przypadkach, gdy leczenie kwasem fusydowym o działaniu ogólnym jest konieczne (np. w leczeniu ciężkich zakażeń), jednoczesne stosowanie produktu Ezehron Duo i kwasu fusydowego należy rozważyć tylko na podstawie indywidualnych wskazań i pod ścisłym nadzorem medycznym.

Rasa

Badania farmakokinetyczne rozuwastatyny wskazują na zwiększoną ekspozycję u Azjatów w porównaniu z pacjentami rasy białej.

Inhibitory proteazy

U pacjentów otrzymujących jednocześnie rozuwastatynę i różne inhibitory proteazy w połączeniu z rytonawirem, obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę. Należy brać pod uwagę zarówno korzyści ze zmniejszenia stężenia lipidów dzięki zastosowaniu produktu leczniczego Ezehron Duo u pacjentów z zakażeniem HIV leczonych inhibitorami proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu na początku stosowania rozuwastatyny i podczas zwiększania jej dawki u pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy. Nie zaleca się

jednoczesnego stosowania z niektórymi inhibitorami proteazy, chyba że dawka produktu leczniczego Ezehron Duo będzie odpowiednio modyfikowana.

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania, zwłaszcza długotrwałego, niektórych statyn opisywano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Jej objawami mogą być: duszność, suchy kaszel i pogorszenie stanu ogólnego (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwija się śródmiąższowa choroba płuc, leczenie statyną należy przerwać.

Cukrzyca

Pewne dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości mogą powodować hiperglikemię wymagającą odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, dlatego nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

W badaniu JUPITER ogólna częstość cukrzycy wynosiła 2,8% u pacjentów leczonych rozuwastatyną i 2,3% w grupie placebo (głównie u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l).

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu podawanego jednocześnie z fibratami. Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt Ezehron Duo i fenofibrat istnieje podejrzenie kamicy żółciowej, wskazane jest przeprowadzenie badania pęcherzyka żółciowego oraz przerwanie leczenia.

Leki przeciwzakrzepowe

Jeśli produkt leczniczy Ezehron Duo jest dodany do warfaryny, innego leku przeciwzakrzepowego z grupy pochodnych kumaryny lub do fluindionu, należy odpowiednio kontrolować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Ezehron Duo u dzieci w wieku poniżej 18 lat, dlatego jego stosowanie nie jest zalecane w tej grupie wiekowej.

Choroba wątroby i alkohol

Produkt leczniczy Ezehron Duo należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających nadmierne ilości alkoholu i (lub) z chorobą wątroby w wywiadzie.

Laktoza

Produkt leczniczy Ezehron Duo zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Ezehron Duo w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży.

Ciąża

Rozuwastatyna

Ze względu na to, że cholesterol i inne produkty jego biosyntezy mają zasadnicze znaczenie dla rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające z zahamowania reduktazy HMG-CoA przeważa nad korzyścią z leczenia w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczoną ilość danych dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Ezehron Duo, leczenie należy natychmiast przerwać.

Ezetymib

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały, aby ezetymib stosowany w monoterapii miał bezpośredni bądź pośredni szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Karmienie piersią

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna przenika do mleka karmiących samic szczura. Brak danych dotyczących przenikania leku do mleka kobiecego.

Ezetymib

Badania na szczurach wykazały, że ezetymib przenika do mleka samic w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy ezetymib przenika do mleka kobiecego.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Ezehron Duo nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań wpływu rozuwastatyny i(lub) ezetymibu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas wykonywania tych czynności należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy.

Działania niepożądane

Działania/ zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie stosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę oraz ezetymib zostaną szczegółowo opisane w dokumencie **Analiza kliniczna** opracowanym przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Adamed Sp. z o.o.

Pieńków 149

05-152 Czosnów