



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINATII (ROSUVASTATINUM+EZETIMIBUM)

INDICAȚII: *tratamentul hipercolesterolemiei primare (familială heterozigotă și nonfamilială) sau al hipercolesterolemiei familiale forma homozigotă, ca adjuvant la regimul alimentar, pentru înlocuirea tratamentului la pacienții adulți care sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină și ezetimib administrate în asociere, în aceleași doze cum există în combinația în doză fixă, dar administrate ca medicamente diferite*

tratament de substituție la pacienții adulți, care sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină și ezetimib administrate în asociere, dar ca medicamente separate, cu aceleași concentrații conținute în combinația în doză fixă, pentru a scădea riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană (Coronary Heart Disease - CHD) și istoric de sindrom coronarian acut (SCA)

Data depunerii dosarului

07.12.2020

Numărul dosarului

19575

Analiza de minimizare a costurilor relevă un cost anual al tehnologiei propuse mai mic fata de suma costurilor anuale individuale ale componentelor combinației



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Combinații (Rosuvastatinum+Ezetimibum)

1.2. DC: Suvezen 40 mg/10 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: C10BA06

1.4. Data primei autorizări: Aprilie 2019

1.5. Deținătorul de APP: Sanofi Romania SRL, România

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	40 mg/10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. OPA-Al- PVC/Al x 30 compr. film.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare din data de 09.07.2021

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	69,59 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	2,31 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform Suvezen 40 mg/10 mg comprimate filmate

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
<u>Hipercolesterolemie primară/Hipercolesterolemie familială forma homozigotă (HoFH)</u> Suvezen este indicat în tratamentul hipercolesterolemiei primare (familială heterozigotă și nonfamilială) sau al hipercolesterolemiei familiale forma homozigotă, ca adjuvant la regimul alimentar, pentru înlocuirea tratamentului la pacienții adulți care sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină și ezetimib administrate în asociere, în aceleași doze cum există în combinația în doză fixă, dar administrate ca medicamente diferite. <u>Prevenirea evenimentelor cardiovasculare</u> Suvezen este indicat ca tratament de substituție la pacienții adulți, care sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină și ezetimib administrate în asociere, dar ca medicamente separate, cu aceleași concentrații conținute în combinația în doză fixă, pentru a scădea riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană (Coronary Heart Disease - CHD) și istoric de sindrom coronarian acut (SCA).	Doza recomandată este de un comprimat de Suvezen pe zi.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.



Alte informații din RCP Suvezen 40 mg/10 mg comprimate filmate:

Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, care trebuie continuat pe durata tratamentului cu Suvezen.

Suvezen nu este adecvat pentru tratamentul inițial. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozei, dacă este necesară, trebuie efectuate numai cu ajutorul substanțelor active administrate individual, iar trecerea la utilizarea combinației în doză fixă cu concentrația corespunzătoare este posibilă după stabilirea dozelor adecvate.

Pacientul trebuie să utilizeze concentrația corespunzătoare tratamentului său anterior.

Doza recomandată este de un comprimat de Suvezen pe zi.

Administrarea în asociere cu chelatori de acizi biliari: Suvezen trebuie administrat fie cu cel puțin 2 ore înainte de, fie după 4 ore sau mai mult de la utilizarea unui chelator de acizi biliari.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Suvezen la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Vârstnici: La pacienții cu vârsta peste 70 de ani, se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg (vezi pct. 4.4). Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru tratamentul inițial. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozei, dacă este necesară, trebuie efectuate numai cu ajutorul substanțelor active administrate individual, iar trecerea la utilizarea combinației în doză fixă cu concentrația corespunzătoare este posibilă după stabilirea dozelor adecvate.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child Pugh 5-6). Tratamentul cu Suvezen nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child Pugh 7-9) sau severă (scor Child Pugh >9) (vezi pct. 4.4 și 5.2). Suvezen este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice active.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei <60 ml/min), doza inițială recomandată de rosuvastatină este de 5 mg. Utilizarea dozei de 40 mg/10 mg este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă, este contraindicată utilizarea Suvezen în orice doză.

Rasă: La subiecții asiatici, au fost observate expuneri sistemice crescute la rosuvastatină. La pacienții de origine asiatică, este recomandată administrarea unei doze inițiale de rosuvastatină de 5 mg. Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru tratamentul inițial. Pentru inițierea tratamentului sau pentru ajustarea dozei, trebuie utilizate substanțele active administrate individual. Administrarea Suvezen 40 mg/10 mg comprimate filmate este contraindicată la acești pacienți.

Polimorfisme genetice: Este cunoscut faptul că anumite tipuri de polimorfisme genetice pot duce la o creștere a expunerii la rosuvastatină. Pentru pacienții cunoscuți ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă administrarea unei doze zilnice mai mici de Suvezen.

Doze la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie: La pacienții care au factori predispozanți pentru miopatie, doza inițială recomandată de rosuvastatină este de 5 mg. Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru tratamentul inițial. Pentru inițierea tratamentului sau pentru ajustarea dozei, trebuie utilizate substanțele active administrate individual. Utilizarea Suvezen 40 mg/10 mg comprimate filmate este contraindicată la unii dintre acești pacienți.

Tratament concomitent: Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP1B1) și proteinele care determină rezistență în cancerul mamar (Breast Cancer Resistant Proteins BCRP)). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut atunci când Suvezen este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a rosuvastatinei, din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporină și anumiți inhibitori de protează care includ combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir). Ori de câte ori este posibil, trebuie luată în considerare administrarea unor medicamente alternative și, dacă este necesar, întreruperea temporară a tratamentului cu Suvezen. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Suvezen este inevitabilă, trebuie evaluate cu atenție beneficiile și riscurile tratamentului concomitent și ajustarea dozei de rosuvastatină.

2. PRECIZĂRI DETM

Aplicantul a solicitat evaluarea prin efectuarea **analizei de minimizare a costurilor** pentru Combinații (Rosuvastatinum+Ezetimibum) concentrația 40 mg/10 mg, având în vedere că sunt deja incluse în Listă componentele combinației fixe Suvezen.

În acest context precizăm următoarele:

- conform Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizată, cu ultima completare din data de 17.05.2021, medicamentul cu DCI Combinații (Rosuvastatinum + Ezetimibum) este inclus în **Sublista B „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință**, fiind menționat la poziția 213 și adnotat cu simbolul „**„



corespunzător terapiilor cu medicamentele care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății;

- protocolul de prescriere aferent medicamentului Combinații (Rosuvastatinum+Ezetinibum) listat în O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021 este următorul:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 78, cod (C10BA06): DCI COMBINAȚII ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM)

I. Definiție - Dislipidemie

II. Criterii de includere: tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulții:

- care nu sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină în monoterapie; sau
- ca terapie de substituție la pacienții controlați în mod adecvat cu substanțele individuale administrate concomitent, la aceleași concentrații ca și în combinația în doză fixă, dar administrate separat.

III. Criterii de excludere:

Contraindicații:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (rosuvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienți;
- la pacienții cu afecțiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femei aflate la vârstă fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție;
- la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min);
- la pacienții cu miopatie;
- la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină.

IV. Tratament

- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului;
- Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau amândouă monocomponentele. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanță cu nivelul țintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului și cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se țină cont de riscul potențial al reacțiilor adverse. Dacă este necesară ajustarea dozei aceasta trebuie să se facă după 4 săptămâni de tratament. Doza zilnică recomandată este de 1 capsulă, cu sau fără alimente;
- Trebuie administrat fie cu cel puțin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari;

- *Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite;*

- *Utilizarea la pacienții vârstnici: La pacienții cu vârsta peste 70 ani, se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.*

- *Administrarea la pacienții cu insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance creatinină < 60 ml/min), doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente. La pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată administrarea rosuvastatinei, în orice doză.*

- *Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 5 - 6). Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu disfuncție hepatică moderată (scor Child Pugh 7 - 9) sau severă (scor Child-Pugh > 9). Este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice active.*

- *Rasă: La subiecții asiatici, au fost observate expuneri sistemice crescute. La pacienții de origine asiatică, este recomandată administrarea unei doze inițiale de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.*

- *Polimorfisme genetice: Este cunoscut faptul că polimorfismele genetice specifice pot conduce la o creștere a expunerii la rosuvastatină. Pentru pacienții cunoscuți ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză minimă zilnică.*

- *Administrarea la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie: La pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie, doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.*

- *Tratament concomitent: Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rhabdmioliză) este crescut în cazul în care este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a rosuvastatinei din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori de protează ce includ combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, și/sau tipranavir).*

V. Monitorizarea tratamentului

Pacienții trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului și a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

VI. Prescriptori

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie,,

Prevederile O.M.S. nr. 861/2014 actualizat la data de 31.07.2020, privind aplicarea analizei de minimizare a costurilor sunt următoarele: „ În cazul combinațiilor cu doze fixe în care componentele sunt deja incluse în Listă, se prezintă doar analiza de minimizare a costurilor, în care costurile/doza zilnică recomandată (DDD anuale)*) sunt comparate cu costurile/DDD anuale, luate separat pentru componentele combinației. Combinația se va introduce în Listă numai în condiția în care costurile/DDD anuale ale acesteia sunt **mai mici sau cel mult egale** cu suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat,,.

DCI	DC	Firma	Concentrație/UT	Doza zilnică recomandată	Pret maximal cu TVA/ amb.*	Cost / zi de tratament	Costul anual
Rosuvastatinum + ezetimibum	Suvezen	Sanofi	40 mg + 10 mg	40 mg + 10 mg	69,60	69.60/30 = 2,32	2,32*365 = 846,8
Rosuvastatinum	Rosuvastatina Aurobindo	Aurobindo Pharma	40 mg	40 mg	22,67	22,67/30 = 0.755	0,755*365 = 275,58
Ezetimibum	Ezetimib Accord	Accord Healthcare PO	10 mg	10 mg	47,03	47,03/30 = 1.567	1,567*365 = 571,96

Suma costurilor monocomponentelor combinației rosuvastatinum 40 mg + ezetimibum 10 mg este 2,322 RON (0,755 RON + 1,567 RON) pe zi (cost anual = 2,322*365 = 847,53 RON).

Costul pe zi al combinației rosuvastatinum 40 mg + ezetimibum 10 mg este de 2,32 RON. Costul anual al combinației rosuvastatinum 40 mg + ezetimibum 10 mg este de 2,32 RON*365 zile = 846.8 RON.

Analiza de minimizare a costurilor pentru medicamentul Suvezen 40mg/10mg relevă un cost al combinației propuse mai mic decât al monocomponentelor luate separat.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE



Conform declarației solicitantului, medicamentul cu DC Suvezen indicat pentru „...tratatamentul hipercolesterolemiei primare (familială heterozigotă și nonfamilială) sau al hipercolesterolemiei familiale forma homozigotă, ca adjuvant la regimul alimentar, pentru înlocuirea tratamentului la pacienții adulți care sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină și ezetimib administrate în asociere, în aceleași doze cum există în combinația în doză fixă, dar administrate ca medicamente diferite

... tratament de substituție la pacienții adulți, care sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină și ezetimib administrate în asociere, dar ca medicamente separate, cu aceleași concentrații conținute în combinația în doză fixă, pentru a scădea riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană (Coronary Heart Disease - CHD) și istoric de sindrom coronarian acut (SCA), este compensat în următoarele țări din Uniunea Europeană: Belgia, Bulgaria, Cehia, Franța, Grecia, Ungaria, Polonia, Slovacia, Spania.

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Combinații (Rosuvastatinum+Ezetimibum)** și indicațiile :

„...tratatamentul hipercolesterolemiei primare (familială heterozigotă și nonfamilială) sau al hipercolesterolemiei familiale forma homozigotă, ca adjuvant la regimul alimentar, pentru înlocuirea tratamentului la pacienții adulți care sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină și ezetimib administrate în asociere, în aceleași doze cum există în combinația în doză fixă, dar administrate ca medicamente diferite

... tratament de substituție la pacienții adulți, care sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină și ezetimib administrate în asociere, dar ca medicamente separate, cu aceleași concentrații conținute în combinația în doză fixă, pentru a scădea riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană (Coronary Heart Disease - CHD) și istoric de sindrom coronarian acut (SCA), întrunește punctajul de includere în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

Raport finalizat la data de 31.08.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU