

Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku

Liek, ktorý svojou charakteristikou nepatrí do žiadnej referenčnej skupiny zaradenej v zozname kategorizovaných liekov

Typ žiadosti A1N

Časť A Údaje o žiadateľovi

1. Držiteľ registrácie:

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **sanofi-aventis Slovakia s.r.o.**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovenská republika**

2. Splnomocnený zástupca držiteľa registrácie (ak je určený):

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **Eva Tainová**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **Nobelova 2
917 00 Trnava
Slovenská republika**

3. Osoba oprávnená konať za držiteľa registrácie:

Meno a priezvisko: **Ing. Eva Tainová**
E-mailová adresa: **eva.tainova@sanofi.com**
Telefónne číslo (pevná linka, mobil): **+421 233 100 552, +421 905 919 980**

Časť B Údaje o lieku

1. Kód ŠÚKL-u, názov lieku, lieková forma, cesta podania, veľkosť balenia a sila:

2701B, Zenon 10 mg/20 mg, filmom obalené tablety, per os, tbl flm 30x10 mg/20 mg (blis.OPA/Al/PVC/Al)

2. ATC kód liečiva: C10BA06

3. Identifikácia lieku uvedením položky alebo podpoložky colného sadzovníka: 3004.90.0000

4. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku s uvedením všetkých v ňom obsiahnutých liečiv:

Zenon 10 mg/20 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 20 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu). Jedna filmom obalená tableta obsahuje 177,5 mg monohydrátu laktózy.

Pomocné látky:

Jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, natriumlaurylsulfát, povidón 25, koloidný bezvodý oxid kremičitý, sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát

Obalová vrstva tablety: hypromelóza 2910/5, makrogol 6000, oxid titaničitý (E171), mastenec, žltý oxid železitý (E172)

5. Typ lieku:

ORIGINÁLNY LIEK

1. GENERICKÝ LIEK

<input type="checkbox"/> 2. GENERICKÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 3. GENERICKÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 1. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 2. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 3. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
6. Registračné číslo:	31/0009/15-S
<i>Dátum ukončenia platnosti rozhodnutia o registrácii lieku:</i>	22.1.2020
7. Návrh úradne určenej ceny lieku (cena od výrobcu alebo dovozcu):	14,96 EUR
8. Prepočet navrhovanej úradne určenej ceny na maximálnu cenu lieku vo verejnej lekárni:	20,91 EUR

Časť C	Štandardná dávka liečiva (ŠDL)
1. Veľkosť dennej definovanej dávky (DDD) určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	Nie je určená
2. Návrh veľkosti ŠDL:	1 DF
3. Počet navrhovaných ŠDL v jednom balení lieku:	30
4. Odôvodnenie návrhu štandardnej dávky liečiva, ak sa návrh odlišuje od dennej definovanej dávky liečiva určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	
<p>WHO nestanovila pre ATC skupinu „rosuvastatín a ezetimib“ výšku dennej definovanej dávky (DDD), preto navrhujeme veľkosť ŠDL v súlade s Vyhláškou MZ SR č. 435/2011 Z.z., § 3 ods. 5 a to jednotne vo výške 1DF pri 30 tabletovom balení v súlade so schváleným SPC a stanovenými DDD monokomponentov.</p>	

Časť D	Návrh zaradenia lieku v zozname kategorizovaných liekov
1. Návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek: 20,91 EUR za balenie; 0,697 EUR za ŠDL	
2. Odôvodnenie návrhu maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek:	
<p>Navrhovaná úhrada je v súlade s platnou legislatívou a vychádza zo súčtu maximálnych výšok úhrad ZP za ŠDL v referenčných skupinách Rosuvastatín p.o. 20 mg a Ezetimib p.o. 10 mg, kde sú zaradené lieky s obsahom rovnakých množstiev týchto liečiv v pevnej liekovej forme, ako sú obsiahnuté vo fixnej kombinácii liečiv. Pre splnenie legislatívnych podmienok pri analýze minimalizácie nákladov je navrhovaná úhrada Zenonu nižšia ako súčet úhrad za jednotlivé liečivá. Navrhujeme zaradenie lieku do Zoznamu kategorizovaných liekov so spôsobom úhrady "I".</p>	
3. Návrh indikačného obmedzenia:	
<p>Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov, ktorí sú dostatočne kontrolovaní jednotlivými liečivami podávanými súbežne v rovnakej dávke ako vo fixnej kombinácii, ale vo forme samostatných liekov s:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody (pacienti s ischemickou chorobou srdca (verifikovaný záťažovým EKG alebo koronarografiou), pacienti po prekonanej náhlej cievnej mozgovej príhode, pacienti s diabetes mellitus liečení perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom a pacienti s primárnou homozygotnou hyperlipoproteínémiou), u ktorých pretrváva hladina LDL ≥ 3 mmol/l, 2. desaťročným rizikom kardiovaskulárnej príhody podľa hodnotenia SCORE nad 10% pri LDL ≥ 5 mmol/l, u ktorých pretrváva hladina LDL ≥ 3, mmol/l; <p>Pred začatím hradenej liečby, po troch mesiacoch a následne v polročných intervaloch sa monitoruje aktivita enzýmov alanínaminotransferázy (ALT) a kreatínínkinázy (CK) s cieľom eliminovať možné významné nežiaduce účinky. Liečba je kontraindikovaná, ak aktivita enzýmu ALT pred začiatkom alebo počas liečby presahuje trojnásobok hornej hranice normy, CK presahuje päťnásobok hornej</p>	

hranice normy alebo sa v priebehu liečby objaví myalgia a/alebo myopatia.
Podmienkou hradenej liečby je abstinencia alkoholu, fajčenia a nedostatočný efekt minimálne trojmesačného diétno stravovania s nízkym obsahom cholesterolu a živočíšnych tukov spolu s trojmesačným pravidelným telesným cvičením. Pri hodnotách BMI nad 30 je podmienkou začiatku hradenej liečby statínmi pokles hmotnosti najmenej o tri kg po trojmesačnom diétnom režime. Efekt liečby na lipidové spektrum sa zhodnotí po troch mesiacoch od začiatku liečby.

Návrh je v súlade so zavedenými preskripčnými a indikačnými obmedzeniami monokomponentov a SPC lieku.

Zdroj: <http://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201902>

4. Návrh preskripčného obmedzenia na špecializačný odbor lekára alebo zubného lekára:
DIA, END, GER, INT, KAR, KLF

5. Návrh obmedzenia úhrady zdravotnej poisťovne na jej predchádzajúci súhlas: NIE

Časť E Úradne určená cena lieku v iných členských štátoch EÚ

Uvádza sa v príslušnej národnej mene.

Prepočet cien na menu euro sa vykoná na základe kurzu vypočítaného ako aritmetický priemer denných referenčných výmenných kurzov vyhlásených Európskou centrálnou bankou za obdobie dvanástich mesiacov predchádzajúcich mesiacu, v ktorom sa žiadosť podáva.

1. Belgicko	EUR	
2. Bulharsko	46,94 BGN	24,00 EUR
3. Česká republika	966,66 CZK	37,67 EUR
4. Cyprus	EUR	
5. Dánsko	DKK	EUR
6. Estónsko	EUR	
7. Fínsko	EUR	
8. Francúzsko	EUR	
9. Grécko	EUR	
10. Holandsko	EUR	
11. Chorvátsko	HRK	EUR
12. Írsko	EUR	
13. Litva	EUR	
14. Lotyšsko	EUR	
15. Luxembursko	EUR	
16. Maďarsko	HUF	EUR
17. Malta	EUR	
18. Nemecko	EUR	
19. Poľsko	PLN	EUR
20. Portugalsko	EUR	
21. Rakúsko	EUR	
22. Rumunsko	RON	EUR
23. Slovinsko	EUR	
24. Španielsko	EUR	
25. Spojené kráľovstvo	GBP	EUR
26. Švédsko	SEK	EUR
27. Taliansko	EUR	
Európska referenčná cena lieku	30,84 EUR	

Časť F

Zoznam členských štátov EÚ, v ktorých má liek úradne určenú cenu spolu s uvedením overiteľných zdrojov údajov o cene lieku podľa § 94 ods. 8 zákona

Vypĺňa sa, ak ide o liek podľa § 16 ods. 7 zákona, t.j. ak predmetom žiadosti je originálny liek a v žiadnom členskom štáte EÚ nie sú registrované lieky iných držiteľov registrácie, ktoré by sa vyznačovali rovnakou kombináciou liečiva, liekovej formy a množstva liečiva v jednej dávke lieku.

Na účely preukazovania úradne určenej ceny originálneho lieku podľa § 16 ods. 7 zákona sa na počet kusov liekovej formy v balení lieku neprihliada.

1. členský štát: Overiteľný zdroj údajov:
1. členský štát: Overiteľný zdroj údajov:
2. členský štát: Overiteľný zdroj údajov:
3. členský štát: Overiteľný zdroj údajov:
4. členský štát: Overiteľný zdroj údajov:
5. členský štát: Overiteľný zdroj údajov:
6. členský štát: Overiteľný zdroj údajov:

Časť G Suma úhrad zdravotných poisťovní

V zmysle § 10 ods. 3 písm. i) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek na 24 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zaradení lieku do zoznamu kategorizovaných liekov:

42 656 EUR

Suma úhrad ZP za liek	1 - 12 mes	13 - 24 mes	1 - 24 mes
Zenon 10/10 mg 30 tbl	13 805	15 179	28 984
Zenon 10/10 mg 90 tbl	41 115	45 298	86 413
Zenon 10/20mg 30 tbl	20 325	22 332	42 656
Zenon 10/20mg 90 tbl	60 597	66 682	127 279
Zenon 10/40mg 30 tbl	21 663	23 808	45 471
Zenon 10/40mg 90 tbl	65 205	71 712	136 917
Zenon spolu	222 709	245 011	467 720

Časť H Zmluva so zdravotnou poisťovňou

ÁNO

NIE

Plazmatický cholesterol pochádza z črevnej absorpcie a endogénnej syntézy. Zenon obsahuje ezetimib a rosuvastatín, dve látky znižujúce hladiny lipidov so vzájomne sa dopĺňujúcimi mechanizmami účinku. Zenon znižuje zvýšený celkový cholesterol (celkový C), LDL cholesterol (LDL-C), apolipoproteín B (Apo B), triglyceridy (TG) a cholesterol nevysokodenzitných lipoproteínov (non-HDL C) a zvyšuje cholesterol vysokodenzitných lipoproteínov (HDL C) duálnou inhibíciou absorpcie a syntézy cholesterolu.

Ezetimib

Ezetimib inhibuje črevnú absorpciu cholesterolu. Ezetimib je aktívny po perorálnom podaní a má mechanizmus účinku, ktorý sa líši od iných skupín látok znižujúcich cholesterol (napr. statínov, sekvestrantov žlčových kyselín [živic], derivátov kyseliny fibrovej a rastlinných stanolov). Molekulovým cieľom ezetimibu je sterolový transportér Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za intestinálne vychytávanie cholesterolu a fytosterolov.

Ezetimib sa lokalizuje na kefkovitý lem sliznice tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu, čo vedie k zníženiu dodávky črevného cholesterolu do pečene; statíny znižujú syntézu cholesterolu v pečeni a spoločne tieto odlišné mechanizmy zabezpečujú komplementárnu redukciu cholesterolu. V 2 týždňovej klinickej štúdiu u 18 pacientov s hypercholesterolémiou ezetimib inhiboval črevnú absorpciu cholesterolu o 54 % v porovnaní s placebom.

Epidemiologické štúdie preukázali, že kardiovaskulárna morbidita a mortalita sa priamoúmerne mení s hladinou celkového-C a LDL-C a nepriamoúmerne s hladinou HDL-C. Priaznivý účinok ezetimibu na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu zatiaľ nebol preukázaný.

V kontrolovaných klinických štúdiách ezetimib v monoterapii aj súběžne podávaný so statínom signifikantne znížil celkový cholesterol (celkový-C), cholesterol nízkodenzitných lipoproteínov (LDL-C), apolipoproteín B (Apo B), triglyceridy (TG) a zvýšil cholesterol vysokodenzitných lipoproteínov (HDL-C) u pacientov s hypercholesterolémiou.

V dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej 8-týždňovej štúdiu u 769 pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí už dostávali monoterapiu statínom a nedosiahli cieľovú hladinu LDL-C podľa „National Cholesterol Education Program (NCEP)“ (2,6 až 4,1 mmol/l [100 až 160 mg/dl] v závislosti od vstupných hodnôt) boli pacienti randomizovaní tak, aby dostávali k doterajšej liečbe statínom buď ezetimib 10 mg alebo placebo.

Spomedzi pacientov liečených statínmi, ktorí pri vstupe do štúdie nespĺňali cieľovú hladinu LDL-C (~82 %), dosiahlo cieľovú hodnotu LDL-C na konci štúdie 72 % pacientov randomizovaných pre ezetimib a 19 % pacientov randomizovaných pre placebo. Korešpondujúce zníženia LDL-C boli signifikantne rozdielne (25 % pre ezetimib a 4 % pre placebo). Okrem toho, ezetimib pridaný k prebiehajúcej liečbe statínom v porovnaní s placebom signifikantne znížil celkový-C, Apo B, TG a zvýšil HDL-C. Ezetimib alebo placebo pridané k liečbe statínom znížili medián C-reaktívneho proteínu o 10 % resp. 0 % oproti východiskovým hodnotám.

V dvoch dvojito zaslepených randomizovaných placebom kontrolovaných 12-týždňových štúdiách u 1 719 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou ezetimib 10 mg v porovnaní s placebom signifikantne znížil celkový-C (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %) a zvýšil HDL-C (3 %). Navyše ezetimib nemal žiadny účinok na plazmatické koncentrácie v tukoch rozpustných vitamínov A, D a E, nemal žiadny účinok na protrombínový čas a tak, ako ostatné látky znižujúce lipidy, neovplyvnil tvorbu adrenokortikálneho steroidného hormónu.

Rosuvastatín

Rosuvastatín je selektívny a kompetitívny inhibítor HMG-CoA reductázy, rýchlosť limitujúceho enzýmu, ktorý konvertuje 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A na mevalonát, prekursor cholesterolu. Primárnym miestom účinku rosuvastatínu je pečeň, cieľový orgán pre znižovanie hladiny cholesterolu.

Rosuvastatín zvyšuje počet LDL receptorov na povrchu pečefných buniek, čím sa zvyšuje vychytávanie a katabolizmus LDL a inhibuje sa syntéza VLDL v pečeni, následkom čoho sa znižuje celkový počet častíc VLDL a LDL.

Farmakodynamické účinky

Rosuvastatín znižuje zvýšenú koncentráciu LDL-C, koncentráciu celkového cholesterolu, triglyceridov a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Znižuje tiež hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (pozri tabuľku 2). Rosuvastatín tiež znižuje vzájomný pomer LDL-C/HDL-C, celkového C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a pomer ApoB/ApoA-I.

Tabuľka 1 Na dávke závislá odpoveď pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (typ IIa a IIb) (upravené priemerné percento zmien v porovnaní s východiskovými hodnotami)

Dávka	N	LDL-C	Celkový-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	- 7	- 5	3	- 3	- 7	- 3	0
5	17	- 45	- 33	13	- 35	- 44	- 38	4
10	17	- 52	- 36	14	- 10	- 48	- 42	4
20	17	- 55	- 40	8	- 23	- 51	- 46	5
40	18	- 63	- 46	10	- 28	- 60	- 54	0

Terapeutický účinok sa prejaví v priebehu 1 týždňa od začiatku liečby a 90 % maximálnej odpovede sa dosiahne spravidla do 2 týždňov. Maximálna odpoveď sa obvyčajne dosiahne do 4 týždňov a potom sa udržuje.

Rosuvastatín je účinný u dospelých pacientov s hypercholesterolémiou, s hypertriglyceridémiou i bez nej, bez ohľadu na rasu, pohlavie či vek; je účinný u špeciálnych skupín pacientov, napríklad u diabetikov a u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou.

Súhrnné výsledky z fázy III klinického skúšania ukázali, že rosuvastatín je účinný v liečbe väčšiny pacientov s hypercholesterolémiou typu IIa a IIb (priemerné východiskové hodnoty LDL - C okolo 4,8 mmol/l) podľa prijatých smerníc Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (European Atherosclerosis Society, EAS; 1998). Približne 80 % pacientov liečených dávkou 10 mg dosiahlo cieľové hodnoty LDL-C (< 3 mmol/l), odporúčané smernicami EAS.

V rozsiahlej štúdií s pacientmi s heterozygótnou formou familiárnej hypercholesterolémie sa rosuvastatín podával 435 osobám v dávkach od 20 mg do 80 mg v rámci titrovania vhodnej sily lieku. Všetky dávky vykazovali priaznivý účinok na parametre lipidov a dosahovanie cieľov terapie. Po titrácii na dennú dávku 40 mg (12 týždňov liečby) sa hladina LDL-C znížila o 53 %. 33 % pacientov dosiahlo cieľové hodnoty pre hladinu LDL-C (< 3 mmol/l) stanovené v smerniciach EAS.

V rámci titrovania vhodnej sily lieku v otvorenej štúdií sa hodnotila odpoveď 42 pacientov s homozygótnou formou familiárnej hypercholesterolémie na rosuvastatín 20 – 40 mg. V celkovej populácii sa dosiahlo priemerné zníženie hladín LDL-C o 22 %.

Ezetimib/rosuvastatín

Klinická účinnosť

Nedostatočná účinnosť statínovej monoterapie (aj v prípade najúčinniejšieho statínu – rosuvastatínu) spolu s prospešnosťou užívania ezetimibu je podporená klinickou štúdiou, vykonanou medzi odborníkmi, v ktorej sa zisťovalo, aký má vplyv prechod na vysoko účinný rosuvastatín na úspešnosť terapie na zníženie lipidov u 1385 vysoko rizikových pacientov.

V 3-mesačnej multicentrickej, prospektívnej, observačnej, neintervenčnej otvorenej štúdií patrilo 1077 pacientov z celkového počtu 1385 pacientov k vysoko rizikovým. Počas trojmesačného liečebného intervalu došlo u celej sledovanej skupiny pacientov k poklesu hladiny celkového cholesterolu o 25,2 %, LDL-C o 35,0 %, triglyceridov o 21,0 % a zvýšeniu hladiny HDL cholesterolu o 5,1 %. Na konci štúdie bola miera dosiahnutia cieľovej hladiny 100 mg/dl LDL-C 58 %, cieľovej hladiny HDL cholesterolu (40 mg/dl u mužov, 50 mg/dl u žien) 67 % a v prípade hladiny triglyceridov (150 mg/dl) 48 %.

Krátkodobá liečba

Kombinácia rosuvastatínu s ezetimibom 10 mg umožňovala väčší pokles LDL-C a umožnila viacerým pacientom dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-C. Toto bolo demonštrované v klinickej štúdií s 469 pacientmi, ktorí boli randomizovane pridelení k rosuvastatínu samostatnému alebo v kombinácii s ezetimibom počas 6 týždňov.

Kombinácia rosuvastatín/ezetimib znížila hladinu LDL-C výrazne viac než samotný rosuvastatín (69,8 % oproti 57,1 %, p<0,001). Ďalšie komponenty lipidového/lipoproteínového profilu boli tiež významne zlepšené (p<0,001) kombináciou rosuvastatín/ezetimib. Oba typy liečby boli všeobecne dobre znášané.

Iná šesťtýždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená, paralelná klinická štúdia hodnotila bezpečnosť a účinnosť ezetimibu (10 mg) pridaného k stabilnej rosuvastatínovej terapii proti zvyšovaniu dávky rosuvastatínu od 5 do 10 mg, alebo od 10 do 20 mg.

Do štúdie bolo zaradených 440 pacientov so stredne vysokým/vysokým rizikom ischemickej choroby srdca s hladinou cholesterolu nízkodenzitných lipoproteínov (LDL) vyššou než odporúča National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (<100 mg/dl pre pacientov so stredne vysokým/vysokým rizikom bez aterosklerotického vaskulárneho ochorenia alebo <70 mg/dl pre pacientov s vysokým rizikom aterosklerotického vaskulárneho ochorenia). Získané údaje preukázali, že pridanie ezetimibu k stabilnej terapii rosuvastatínom 5 mg alebo 10 mg znižuje hladinu LDL-C o 21 %. Na rozdiel od toho, zdvojnásobenie dávky rosuvastatínu na 10 mg alebo 20 mg znížilo hladinu LDL-C o 5,7 %. V jednotlivých skupinách došlo k výraznejšiemu zníženiu hladiny LDL-C v skupine, ktorá dostávala ezetimib s rosuvastatínom 5 mg oproti skupine, ktorá dostávala rosuvastatín 10 mg, a ezetimib s rosuvastatínom 10 mg znížil hladinu LDL-C viac než rosuvastatín 20 mg. V porovnaní so zvyšovaním dávky rosuvastatínu došlo po pridaní ezetimibu k výrazne vyššiemu dosiahnutiu hladín LDL-C <70 alebo <100 mg/dl a <70 mg/dl u všetkých subjektov; po pridaní ezetimibu došlo k významne väčšiemu zníženiu celkovej hladiny cholesterolu, non-HDL cholesterolu a apolipoproteínu B;

a malo podobný efekt na ostatné lipidové parametre. Na záver, pri porovnaní zdvojnásobenia dávky rosuvastatínu postupnou titráciou a prídavku ezetimibu 10 mg k stabilnej dávke rosuvastatínu 5 mg alebo 10 mg, prinieslo toto pridanie výrazné zlepšenie v mnohých parametroch lipidového metabolizmu.

Dlhodobé účinky

Simultánna inhibícia absorpcie a syntézy cholesterolu zaisťuje väčší a stabilný pokles hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C). Pacienti s ischemickou chorobou srdca, ktorí mali hladinu LDL-C ≥ 70 mg/dl boli po liečbe atorvastatínom 10 mg /deň alebo rosuvastatínom 2,5 mg/deň náhodne rozdelení do skupín, kde jedna skupina dostávala ezetimib 10 mg/deň + statín (n=78) a druhá dvojitú dávku statínu (n=72) po dobu 52 týždňov. Výraznejšie zníženie hladiny LDL-C bolo sledované a udržané až do 52. týždňa v skupine, ktorá dostávala ezetimib + statín, zatiaľ čo v skupine s dvojitou dávkou statínu sa po 12 týždňoch znova zvýšila hladina LDL-C.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zenonom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe zvýšeného cholesterolu.

Farmakokinetické vlastnosti

Pri podávaní fixnej kombinácie neboli medzi zložkami pozorované žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Referencie: *Súhrn charakteristických vlastností lieku Zenon, dátum revízie textu 9.2.2018.*

Príloha č.2

Prehľad významných porovnávacích klinických skúšok

Klinická účinnosť liečivých prípravkov s obsahom ezetimibu v kombinácii so statínmi v liečbe dyslipidémie bola overená v niekoľkých klinických štúdiách:

1. Medzinárodná, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia **SHARP** (The study of heart and renal protection) sledovala 9270 pacientov s pokročilým obličkovým ochorením a preukázala pozitívny účinok dlhodobého zníženia LDL-C, ktorý bol dosiahnutý kombináciou simvastatín ezetimib, na kardiovaskulárnu morbiditu aj u pacientov s chronickým obličkovým ochorením. (1)
2. Klinická štúdia **IMPROVE-IT** (Improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial) mala za cieľ nielen potvrdiť hypolipidemický efekt ezetimibu, ale tiež potvrdiť teóriu, že pridanie ezetimibu k statínovej liečbe vedie k ďalšiemu zníženiu KV rizika. Po roku sledovania ukázala pokles LDL-C v skupine pacientov s monoterapiou na 1,8 mmol/l, v skupine ezetimib+statín na 1,4 mmol/l oproti priemernej východzej hodnote 2,4 mmol/l. Rozdiel 0,43 mmol/l predstavuje ďalšie 24% zníženie LDL-C pri kombinácii ezetimib+statín oproti podaniu samého statínu. (2,3)
3. **EXPLORER** klinická štúdia preukázala, že kombinácia rosuvastatínu a ezetimibu redukuje LDL-C signifikantne viac ako rosuvastatín v monoterapii. Randomizovaná, 6-týždňov trvajúca, open-label štúdia, ktorá prebiehala v 58 centrách sveta na 469 pacientoch s hypercholesterolémiou a ďalšími KV rizikovými faktormi. Bola preukázaná 57% redukcia LDL-C u pacientov liečených rosuvastatínom 40 mg a 70% redukcie LDL-C u pacientov, ktorí boli na kombinovanej terapii rosuvastatín /ezetimib. Cieľové hodnoty 2,6 mmol/l dosiaholo 94% pacientov pri kombinovanej terapii v porovnaní so 79% pacientov v monoterapii. Dosiahnutie cieľových hodnôt bolo spojené se zlepšením KV výsledkov. (4)
4. Spojená analýza, 17 dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií, na 8667 dospelých pacientoch s hypercholesterolémiou, sledovala vplyv pridania ezetimibu k statínovej liečbe v rôznom režime (zmena na iný statín, zdvojenie dávky, kombinačná terapia). Pacienti, ktorí nedosahovali terapeutických cieľov LDL-C znížením pomocou monoterapie statínmi, alebo titráciou dávky statínu alebo zmenou na iný statín, mali možnosť kombinovanej terapie a pridania ezetimibu. Zmena LDL-C oproti východzej hladine bola nižšia o 26% pri ezetimibe pridanom k pôvodnej statínovej liečbe; 27,6 % pri zmene z pôvodného statínu na ezetimib/simvastatín; 19,7 % pri zmene na rosuvastatín 10 mg a 9,7 % pre zdvojenie dávky pôvodného statínu. Cieľové hodnoty LDL-C boli dosiahnuté u 75,9% pri skupine pacientov na pôvodnom statíne, ku ktorému bol pridaný ezetimib; 72,8% pri zmene na kombináciu ezetimib/simvastatín, 61,8% pri zmene na rosuvastatín a 44,3% pri zdvojení dávky statínov. Pridanie ezetimibu k pôvodnej statínovej liečbe je účinnou možnosťou pre pacientov, ktorí nedosahujú dostatočné znížovanie LDL-C pomocou monoterapie statínmi. (5)
5. Ďalšia multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia fázy III porovnávala účinnosť a bezpečnosť pridania ezetimibu k pôvodnej rosuvastatínovej liečbe pri 382 pacientoch s primárnou hypercholesterolémiou. Po 8 týždňoch liečby kombinovaná terapia (ezetimib/rosuvastatín) dosahovala signifikantne vyššiu redukciu LDL-C ako monoterapia rosuvastatínom. Spojené dáta ukázali, že kombinovaná terapia znižuje LDL-C o 56,47%, zatiaľčo monoterapia rosuvastatínom znižuje LDL-C o 45,18%. Spojená analýza potvrdila, že pri kombinačnej terapii dosiaholo 94,15 % pacientov cieľové hodnoty v porovnaní s monoterapiou rosuvastatínom (86,63 %). (6)
6. **I-ROSETTE** je ďalšia multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia III fázy, ktorá sledovala účinnosť a bezpečnosť kombinovanej terapie rosuvastatín/ezetimib vs. rosuvastatín v monoterapii u 389 pacientov s hypercholesterolémiou. Priemerná hodnota zníženia hladín LDL-C u pacientov v kombinácii bola > 50%. Spojená analýza ukázala, že kombinácia ezetimib/rosuvastatín

redukuje LDL-C o 57% vs. monoterapia rosuvastatínom o 44,4%. Pacienti pri kombináčnej terapii dosiahli cieľové hodnoty v 92,3%, zatiaľčo pacienti v monoterapii v 79,9%. Fixná kombinácia ezetimib/rosuvastatín má ďalší pridaný benefit v zlepšení adherencie pacientov k liečbe. (7)

7. **MRS-ROZE** (Multicentr Randomized Study of ROSuvastatin and eZETimibe) štúdia bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, fázy III, ktorá porovnávala účinnosť a bezpečnosť fixnej kombinácie ezetimib 10mg a rosuvastatín versus rosuvastatín v monoterapii (5,10 a 20 mg) u 407 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou počas 8 týždňov.

Významne vyššia redukcia lipidových parametrov bola pozorovaná pri pacientoch s diabetom ako pri nediabetických pacientoch.

Významnejšia redukcia LDL-C pomocou fixnej kombinácie (ezetimib/rosuvastatín) bola pozorovaná pri pacientoch s metabolickým syndrómom vs. pacienti bez metabolického syndrómu.

Fixná kombinácia ezetimiba a rosuvastatín signifikantne viac redukovala vysoké hodnoty LDL-C a ostatné lipidové parametre ako rosuvastatín v monoterapii, v spojenej analýze bola redukcia LDL-C pomocou fixnej kombinácie 59,1% v porovnaní s monoterapiou rosuvastatínom 49,4% ($p < 0,001$). DM pacienti dosahovali ešte významnejšie redukcie LDL-C 64,2% v porovnaní s monoterapiou 50,2% ($p < 0,001$) v 8.týždni liečby. Fixná kombinácia bola významne účinnejšia tiež u pacientov s metabolickým syndrómom ako monoterapia. Cieľové hodnoty LDL-C dosiahli pacienti na fixnej kombinácii v 94,1% vs. pacienti na monoterapii 86,3%. V štúdiu MRS-ROZE nebol reportovaný závažný nežiaduci účinok (NÚ) spôsobený fixnou kombináciou. Incidencia NÚ bola všeobecne porovnateľná u pacientov liečených fixnou kombináciou a monoterapiou. Incidencia svalových, pečenejových, gastrointestinálnych a alergických NÚ bola všeobecne nižšia a podobná medzi pacientami na fixnej kombinácii a monoterapii. (8)

8. **ACTE** štúdia (EfficACy and SafeTy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5mg or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia ve vysokém riziku ICHS) – multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, paralelná klinická štúdia. Štúdia porovnávala účinnosť a bezpečnosť ezetimibu 10 mg pridaného ku stabilnej dávke rosuvastatínu s up-titráciou z 5-10 mg a z 10-20mg u 440 pacientov s hypercholesterolémiou v strednom a vysokom riziku s/bez ICHS.

Na základe stratifikácie rizika, spojená analýza preukázala, že signifikantne viac pacientov dosiahlo cieľové hodnoty LDL-C pod 1,8 mmol/l pri kombinovanej liečbe ezetimib a rosuvastatín ako pacienti, ktorí mali zdvojenú dávku rosuvastatínu (43,8 % vs. 17,5 %, $p < 0,001$). Podobné výsledky boli preukázané aj pri ostatných lipidových parametroch. Pridanie ezetimibu k pôvodnej liečbe rosuvastatínom 5 alebo 10 mg viedlo k ďalšiemu zníženiu LDL-C o 21%.

Neboli pozorované závažné NÚ, liečba bola všeobecne dobre tolerovaná. (9)

9. **GUGLIELMI** et al v 2017 publikovali závery z retrospektívnej štúdie na 18 423 pacientoch, kde bola hodnotená adherencia k hypolipidemickej statínovej liečbe s alebo bez ezetimibu.

Real world evidence ukázala, že adherencia k liečbe statínmi je veľmi nízka aj vtedy, keď pacienti už prekonali nejakú KV príhodu, po 3 mesiacoch iba 61% a po 6 mesiacoch iba 55,14% zostáva adherentných k liečbe. Autori apelujú na nutnosť zlepšenia adherencie k liečbe, optimalizáciu staorstlivosti o pacientov a zlepšenie klinických výsledkov. (10)

10. Štúdia **STELLAR** (Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses) porovnávala účinnosť a bezpečnosť jednotlivých statínov rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, pravastatin v rôznych dávkach. Štúdia po 6 týždňoch liečby preukázala, že rosuvastatín v dávke 10-40 mg redukuje LDL-C o 8,2 % viac ako atorvastatín 10-80 mg; o 26% viac ako pravastatín 10-40 mg a 12-18% viac ako simvastatín (all $p < 0,001$). (11)

Referencie:

1. Baigent C. et al. *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial* *Lancet* 2011; 377: 2181–92
2. Blazing MA et al *Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: Final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population* *Am Heart J* 2014;168:205-212.e1
3. Špinar J. et al *Studie IMPROVE-IT zmenila strategii hypolipidemické lečby* *Remedia* 2015; 25: 139–142
4. Ballantyne ChM et al *Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study)* *Am J Cardiol* 2007;99:673– 680
5. Ambegaonkar BA et al *Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis* *Atherosclerosis* 2014; 237: 829e837
6. Kim W et al. *Efficacy and Safety of Ezetimibe and Rosuvastatin Combination Therapy Versus Those of Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Primary Hypercholesterolemia* *Clin Ther.*2018;40(6):993-1013
7. Hong SJ et al. *A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial* *Clin Ther.*2018;40(2):226-41

8. Kim KJ et al. *Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROSuvastatin and eZETimibe)* Cardiovascular Therapeutics 2016; 34: 371–382
9. Bays HE et al. *Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study)* Am J Cardiol.2011;108(4):523-30
10. Guglielmi V. et al *Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDLcholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care Atherosclerosis* 2017; 263:36-41
11. Jones et al *Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR* Trial)* Am J Cardiol 2003;93:152–160

Príloha č.3 Významné súhrnné články z odbornej literatúry

1. Olejárová A. et al *Nové možnosti cielej liečby dyslipoproteinémií* Prakt. lekarn., 2015; 5(3-4): 92–96
2. Vestník Ministerstva zdravotníctva Slovenská republika 2015, Odborné usmernenie MZ SR na poskytovanie zdravotnej starostlivosti dospelým pacientom s dyslipidémiou v ambulantnej zdravotnej starostlivosti: Čiastka 14-30: 70-128
3. Češka et al *Dyslipidémia: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře* 2017
4. Vaverková H et al *Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu* Cor Vasa 2007;49(3)
5. Piepoli M.F. et al 2016 *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice* European Heart Journal doi:10.1093/euroheartj/ehw106
6. Catapano AL et al 2016 *ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias* European Heart Journal doi:10.1093/euroheartj/ehw272
7. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al. *A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial.* Mayo Clin Proc 2005; 80: 587–595.
8. Jian Zhang, Mingzhi Long, Yichao Yu.: *The effects of additional ezetimibe treatment to baseline rosuvastatin on circulating PCSK9 among patients with stable angina*, Journal of thoracic disease, Vol 9, No 5, May 2017.
9. Xiaofang Wang, Xiaoyan Zhao, Ling Li, Haimu Yao et al.: *Effects of Combination of Ezetimibe and Rosuvastatin on Coronary Artery Plaque in Patients with Coronary Heart Disease*, Heart, Lung and Circulation (2016) 25, 459–465.
10. Young-June Yang, Sang-Hak Lee, Byung Soo Kim, Yun-Kyeong Cho et al.: *Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk*, Clinical therapeutics, January 2017 Volume 39, Issue 1, Pages 107–117.
11. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, Cha DH et al.: *A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial*, Clinical Therapeutics, 2018 Feb;40(2):226-241.
12. Maria Lorenzi, Carl A. Baxter, Baishali Ambegaonkar, Jeroen Paul Jansen.: *Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy*, Clinical Research in Cardiology · October 2018.