



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 72/22/2010 z dnia 18 października 2010r.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków
realizacji świadczenia Ezetrol® (ezetymib) w leczeniu
hipercholesterolemii LDL-c powyżej 130 mg/dl, utrzymującej
się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale
serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej
lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej
lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej,
hipercholesterolemii rodzinnej**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia „Ezetrol (ezetymib)” z wykazu świadczeń gwarantowanych.

Uzasadnienie stanowiska

Zdaniem Rady, ezetymib obniża stężenie cholesterolu LDL-c w surowicy krwi, ale jak dotąd, nie wykazano jego pozytywnego wpływu na twarde punkty końcowe, dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych ani na rozwój miażdżycy. Wobec tego, koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację ezetymibu nie są obecnie uzasadnione.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak: MZ-PL-460-8365-315/GB/10) z dnia 30 sierpnia 2010r.

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemią, zgodnie z wytycznymi europejskimi, nazywa się stężenie frakcji LDL cholesterolu (LDL-c) w osoczu powyżej 3,0 mmol/l (in. 115 mg/dl). Wartości graniczne dla hipercholesterolemii, zarówno w populacji ogólnej, jak i w poszczególnych subpopulacjach, ustalone zostały arbitralnie na podstawie badań zależności ryzyka choroby niedokrwiennej serca od stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL-c w surowicy.¹

Hipercholesterolemia może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Hipercholesterolemia pierwotna najczęściej uwarunkowana jest genetycznie (hipercholesterolemia rodzinna, hipercholesterolemia wielogenowa, rodzinny defekt apolipoproteiny B100), natomiast wtórna powstaje jako objaw innych chorób (np. niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, przewlekła niewydolność nerek, choroby wątroby przebiegające z cholestazą), bądź stosowania leków (progestageny, kortykosteroidy, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu zakażenia HIV).¹



Obecna standardowa terapia

W leczeniu hipercholesterolemii stosowane są: inhibitory reduktazy HMG CoA (statyny), żywice jonowymiennne (rezynty) oraz selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib). Lekami pierwszego wyboru powinny być statyny. Zastosowanie żywic jonowymiennnych ograniczają częste działania niepożądane. Dodatkowo rezynty zwiększają stężenie triglicerydów u pacjentów z hipertriglicydemią.²

Proponowana terapia

Ezetymib zmniejsza stężenie lipidów w surowicy poprzez wybiórcze hamowanie wchłaniania cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetymib działa po podaniu doustnym. Celem jego działania na poziomie molekularnym jest nośnik steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelicie.³

Ezetymib zarejestrowany jest w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej (jako lek wspomagający wraz z dietą, w skojarzeniu ze statyną lub w monoterapii), homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (jako lek wspomagający wraz z dietą, w skojarzeniu ze statyną) oraz homozygotycznej sitosterolemii. Oceniany wniosek dotyczył stosowania ezetymibu w leczeniu hipercholesterolemii LDL-c powyżej 130 mg/dL utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej oraz hipercholesterolemii rodzinnej.^{3,4}

Ezetymib przyjmuje się doustnie w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną. Zalecana dawka to jedna tabletkę 10 mg raz na dobę.³

Ezetymib jest obecnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu hipercholesterolemii LDL-c powyżej 130 mg/dL, utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej oraz hipercholesterolemii rodzinnej.⁴

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała badania RCT, porównujące skuteczność hipolipemizującą ezetymibu w skojarzeniu ze statyną do stosowania samej statyny. W badaniach włączonych do przeglądu nie oceniano wpływu leczenia na twarde punkty końcowe a jedynie wpływ na surogaty. Ponadto, badania te były krótkotrwałe (12-24tyg., jedno badanie 2 lata obserwacji) oraz charakteryzowały się zróżnicowaną wiarygodnością.

W jednym badaniu RCT (ENHANCE) trwającym 2 lata i obejmującym 720 pacjentów, nie zaobserwowano korzystnego wpływu ezetymibu na ryzyko zgonu oraz ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego. Ponadto, badanie to nie wykazało korzystnego wpływu ezetymibu na zastępczy punkt końcowy jakim była grubość błony środkowowewnętrznej tętnicy szyjnej i udowej, czyli surogatu wielokrotnie łączonego z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.⁵

Na podstawie przedstawionych badań można uznać, że dodanie ezetymibu do statyny istotnie poprawiało efektywność leczenia hipolipemizującego, zarówno w zakresie bezwzględnej redukcji stężenia LDL-c w surowicy jak i szanse osiągnięcia docelowych wartości stężenia LDL-c w surowicy.⁵

Przegląd badań wtórnych potwierdzał wyniki analizy Producenta.⁵

Aktualnie prowadzone są badania kliniczne (PROVE-IT, SHARP) oceniające twarde punkty końcowe, które pozwolą na wiarygodną ocenę miejsca ezetymibu w terapii kardiologicznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, stosowanie ezetymibu w skojarzeniu ze statyną wiąże się z częstym występowaniem: bólu mięśni, głowy i brzucha, uczucia zmęczenia, objawów ze strony układu pokarmowego, ból mięśni oraz zwiększeniem stężenia kinazy kreatyninowej, przekraczającym 10-krotnie górną granicę normy. Natomiast w monoterapii, ezetymib czasami powoduje ból głowy i brzucha, biegunkę, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, głównie aminotransferaz oraz kinazy kreatyninowej.³

Przedstawione badania kliniczne nie wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w przypadku skojarzenia ezetymibu ze statyną, w porównaniu do stosowania statyny w monoterapii.⁵

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna, przeprowadzona w postaci analizy kosztów-użyteczności stosowania ezetymibu w skojarzeniu z simwastatyną lub atorwastatyną, wykazała ICUR wahający się w okolicy 100tys złotych/QALY. Wynik analizy był zależny głównie od przyjętego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.⁵

Analiza wpływu na budżet wykazała, że zaprzestanie finansowanie preparatu Ezetrol® zmniejszyłoby wydatki płatnika publicznego odpowiednio o ok. 7,9; 8,53 i 9,16mln złotych w kolejnych latach refundacji.⁵

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. Szczeklik A. (red.) Choroby wewnętrzne. Poradnik Multimedialny oparty na zasadach EBM. Kraków 2005; str: 127-131.
2. Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia, „Konsensus Rady Redakcyjnej PFP dotyczący dyslipidemii”, Forum Profilaktyki, Medycyna Praktyczna, 2008; 2: 1-12;
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ezetymib®
4. Pismo zlecające MZ z dn. 30 sierpnia 2010r (znak pisma: MZ-PL-460-8365-315/GB/10)
5. Materiały dostarczone przez Producenta w tym Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2008;358:1431-43.