



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 146/2023 z dnia 18 grudnia 2023 roku
w sprawie oceny leku Mizetam (ezetymib + atorwastatyna)
we wskazaniu związanym z zapobieganiem
zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 10 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421601,*
- *Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 20 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421564,*
- *Mizetam (ezetymib + atorwastatyna), 10 mg + 40 mg, tabletki, 30 sztuk, kod GTIN: 05909991421526,*

we wskazaniu: zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Najczęstszą (>98% przypadków) przyczyną choroby niedokrwiennej serca jest miażdżyca tętnic wieńcowych, czyli choroba wieńcowa. Częstość występowania choroby wieńcowej w Polsce to 20–40/1000. Zazwyczaj pojawia się po 40. roku życia u mężczyzn i 50. roku życia u kobiet. Częstość występowania choroby wieńcowej zwiększa się u obu płci wraz z wiekiem (wynosi 5–7% i 10–12% u kobiet oraz 4–7% i 12–14% u mężczyzn, odpowiednio w wieku 45–64 lat i 65–84 lat). Około 1% pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową umiera w ciągu roku trwania choroby, natomiast u około 2% pojawia się zawał mięśnia sercowego. Hipercholesterolemia (ICD-10: E78.0) i hiperlipidemia mieszana (ICD-10: E78.2) należą do zaburzeń lipidowych określanych mianem dyslipidemii. Dyslipidemia to stan, w którym stężenia którejkolwiek z frakcji lipidów i/lub lipoprotein w osoczu

przekraczają wartości uznane za pożądane. Analizy epidemiologiczne, pochodzące z wielośrodkowego badania stanu zdrowia ludności WOBASZ II, wskazują, że w latach 2013-2014 hipercholesterolemia występowała u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet pochodzących z reprezentatywnej grupy dorosłych Polaków. Z powodu wysokiego stężenia cholesterolu dochodzi do rozwoju miażdżycy i jej powikłań, w tym zgonu (np. zawał mięśnia sercowego), także w młodszym wieku.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla skojarzenia ezetymibu oraz atorwastatyny stosowanej w jednej tabletkie wskazał jednoczesne stosowanie ezetymibu oraz atorwastatyny w dwóch oddzielnych tabletkach.

Zgodnie z ChPL lek Mizetam można zastosować jedynie u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej terapię skojarzoną atorwastatyną i ezetymibem, podawanych w formie dwóch oddzielnych tabletek. W większości wytycznych zaleca się stosowanie w pierwszej kolejności statyn, a w kolejnym etapie farmakoterapię skojarzoną z ezetymibem.

Dowody naukowe

Ocena skuteczności preparatu złożonego Mizetam względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w dawkach 10 i 20 mg lub 10 i 40 mg została przeprowadzona na podstawie parametrów biochemicznych, określonych przez autorów publikacji Bays 2015, jako I- i II- rzędowe punkty końcowe. W badaniach opisanych w publikacji Bays 2015 porównywano równoważność stosowania ezetymibu i atorwastatyny w preparacie złożonym względem tych substancji czynnych podawanych w oddzielnych produktach. W żadnym z punktów końcowych w analizie skuteczności nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stosowaniem produktu złożonego zawierającego atorwastatynę z ezetymibem (Eze+Ato), a terapią skojarzoną opartą na podawaniu atorwastatyny i ezetymibu (Eze / Ato) w odrębnych produktach (brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie: procentowej zmiany stężenia cholesterolu LDL (pierwszorzędowy punkt końcowy), procentowej zmiany stężenia cholesterolu całkowitego, procentowej zmiany stężenia triglicerydów, procentowej zmiany stężenia cholesterolu HDL, procentowej zmiany stężenia cholesterolu nie-HDL oraz procentowej zmiany apolipoproteiny B (Apo-B).

Ocena bezpieczeństwa również nie wskazała istotnej statystycznie różnicy w profilach bezpieczeństwa (brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem (co najmniej 1 zdarzenie), ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem (zdarzenia określone przez badacza), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ogółem, przekroczenia norm stężenia enzymów wątrobowych oraz pozostałych zdarzeń

niepożądanych (m.in. reakcje alergiczne, przekroczenie ≥ 10 GGN kinazy kreatynowej, zdarzeń związanych z przewodem pokarmowym). W badaniu nie odnotowano żadnych zgonów. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż przeprowadzono ją w populacji innej niż wnioskowana: z badania wyłączano pacjentów z wysokim ryzykiem choroby niedokrwiennej serca lub ostrym zespołem wieńcowym. Ponadto badanie Bays 2015 zostało przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, leczonych wyłącznie statynami bądź leczonych statynami i ezetymibem.

Problem ekonomiczny

Oceniano opłacalność stosowania ezetymibu + atorwastatyny (Mizetam) w ramach jednej tabletki, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie Mizetamu w miejsce pojedynczych tabletek zawierających ezetymib i atorwastatynę z perspektywy NFZ jest droższe dla Mizetamu 10mg/10mg (o 3,14 PLN) oraz 10mg/20mg (o 0,05 PLN), a tańsze dla postaci 10mg/40mg (o -7,56 PLN). Natomiast z perspektywy wspólnej zastosowanie Mizetamu (wszystkie postaci) jest tańsze niż leczenie z użyciem pojedynczych tabletek ezetymibu i atorwastatyny. Z uwagi na fakt, iż nie przedłożono badania RCT dowodzącego wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, zachodzą okoliczności wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Ceny zbytu netto leku Mizetam, dla których koszt terapii z zastosowaniem ezetymibu i atorwastatyny podawanymi w oddzielnych tabletkach jest taki sam jak koszt terapii lekiem Mizetam jest zgodny z oszacowaniami wynikającymi z § 5 ust. 4 Rozporządzenia.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantach podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Mizetam w ramach dodatkowego wskazania nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 3,0 mln PLN i 4,3 mln PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Główne argumenty decyzji:

- hiperlipidemia jest głównym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Lek złożony może pomóc w jego skutecznej kontroli dzięki poprawie przestrzegania zaleceń lekarskich;
- skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego Mizetam względem terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny nie różni się istotnie statystycznie;
- zastosowanie Mizetamu w miejsce pojedynczych tabletek zawierających ezetymib i atorwastatynę jest tańsze z perspektywy wspólnej.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.23.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) we wskazaniu: zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca (ang. CHD, Coronary Heart Disease) i ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS, Acute Coronary Syndrome) w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym)”; data ukończenia 7 grudnia 2023 r.