



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Atozet (ezetymib + atorwastatyna)**  
**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”**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4350.10.2016

Data ukończenia: 29 lipca 2016 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (EGIS Pharmaceuticals PLC).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (EGIS Pharmaceuticals PLC) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Wykaz wybranych skrótów**

<b>AACE</b>	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
<b>ACC/AHA</b>	American College of Cardiology/American Heart Association
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>AHRQ</b>	<i>Agency for Healthcare Research and Quality (USA)</i>
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AS</b>	atorwastatyna
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATO</b>	ezetymib
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CCS</b>	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
<b>CDA</b>	<i>Canadian Diabetes Association</i>
<b>CFP</b>	<i>Canadian Family Physician</i>
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChM</b>	Choroba miażdżycowa
<b>ChSN</b>	Choroba sercowo-naczyniowa
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i> )
<b>CSANZ</b>	<i>Cardiac Society of Australia and New Zealand</i>
<b>CWG</b>	<i>Canadian Working Group</i>
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DIMDI</b>	<i>Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information</i>
<b>EAS</b>	<i>European Atherosclerosis Society</i>
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>EPOS</b>	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
<b>ESC/EAS</b>	<i>European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society</i>
<b>ESC/IOS</b>	<i>European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention</i>
<b>EQ 5D</b>	<i>EuroQol five dimensions questionnaire</i>

<b>EZE</b>	ezetymib
<b>FAS</b>	<i>full analysis set</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FDC</b>	kombinacja stałych dawek (ang. <i>fixed-dose combination</i> )
<b>FH</b>	hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i> )
<b>FMSD</b>	<i>Finnish Medical Society Duodecim</i>
<b>GIN</b>	<i>Guidelines International Network</i>
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDL-C</b>	cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości
<b>HRQoL</b>	health related quality of life
<b>HMG-CoA</b>	reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IAS</b>	<i>International Atherosclerosis Society</i>
<b>ICSI</b>	<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
<b>IQWiG</b>	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<b>ITT</b>	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i> )
<b>KCE</b>	<i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDL</b>	lipoproteina o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i> )
<b>LDL-C</b>	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	<i>National Guideline Clearinghouse (USA)</i>
<b>NHMRC</b>	<i>National Health and Medical Research Council (Australia)</i>
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NLA</b>	<i>National Lipid Association</i>
<b>NOS</b>	skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> )
<b>NVDPA</b>	<i>National Vascular Disease Prevention Alliance</i>
<b>NZGG</b>	<i>New Zealand Guidelines Group</i>
<b>OBMH</b>	<i>Osakidetza and the Basque government's Ministry of Health</i>
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PFP</b>	Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia
<b>PP</b>	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. <i>per protocol analysis</i> )
<b>PCSK9</b>	<i>proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia)</i>

<b>PTK/PGR</b>	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne/Polska Grupa Robocza <i>International University Family Medicine Club</i>
<b>RACGP</b>	<i>Royal Australian College of General Practitioners</i>
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>ROZ</b>	rozuwastatyna
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy
<b>SFEL</b>	Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych
<b>SIGN</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SMC</b>	Szkockie Konsorcjum Lekowe (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>TC</b>	cholesterol całkowity
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TG</b>	Trójglicerydy
<b>Trip</b>	<i>Turning Research Into Practice</i>
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>VLDL</b>	lipoproteina bardzo małej gęstości (ang. <i>Very Low Density Lipoprotein</i> )
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WOBASZ</b>	Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>WMD</b>	różnica średnich zmian dla metaanaliz (ang. <i>weighted mean difference</i> )
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

## Spis treści

<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	25
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	31
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>32</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu .....	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	37
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	38
4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	40

4.2.1.3.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	42
4.3.	Komentarz Agencji .....	42
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>44</b>
5.1.	<b>Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>44</b>
5.1.1.	<b>Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>44</b>
5.1.2.	<b>Dane wejściowe do modelu .....</b>	<b>45</b>
5.2.	<b>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>47</b>
5.2.1.	<b>Wyniki analizy podstawowej.....</b>	<b>47</b>
5.2.2.	<b>Wyniki analizy progowej .....</b>	<b>47</b>
5.2.3.	<b>Wyniki analiz wrażliwości .....</b>	<b>48</b>
5.3.	<b>Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>49</b>
5.3.1.	<b>Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.....</b>	<b>51</b>
5.3.2.	<b>Ocena danych wejściowych do modelu .....</b>	<b>51</b>
5.3.3.	<b>Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....</b>	<b>51</b>
5.3.4.	<b>Obliczenia własne Agencji.....</b>	<b>51</b>
5.4.	<b>Komentarz Agencji.....</b>	<b>52</b>
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>53</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	54
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	57
6.4.	Komentarz Agencji .....	58
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>59</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>60</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>61</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>63</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>65</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	65
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	65
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>66</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>69</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>72</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.05.2016 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.880.2016.4.MKR

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

Produkty lecznicze:

- Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 20 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226558,
- Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 40 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226633,
- Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 80 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226725.

Wnioskowane wskazanie:

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.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 20 mg, 30 tabletek –
- Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 40 mg, 30 tabletek –
- Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 80 mg, 30 tabletek –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Wielka Brytania

Wnioskodawca:

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.  
ul. Chłodna 51,  
00-867 Warszawa, Polska



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.05.2016 r., znak PLR.4600.880.2016.4.MKR (data wpływu do AOTMiT 25.05.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 20 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226558,
- Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 40 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226633,
- Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 80 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226725.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.06.2016 r., znak: OT.4350.10.2016.AKa.2.

Pismem z dnia 27.06.2016 r., znak: PLR.4600.880.2016.7.MKR, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.07.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.880.2016.8.MKR z dnia 14.07.2016 r.

Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w kolejnym rozdziale.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii, ██████████, Warszawa, kwiecień 2016;
- Analiza kliniczna. Preparat złożony ezetymib + atorwastatyna (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii, ██████████, Warszawa, luty 2016;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Preparat złożony ezetymib + atorwastatyna (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii, ██████████, Warszawa, marzec 2016;
- Analiza ekonomiczna Preparat złożony ezetymib + atorwastatyna (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii, ██████████, Warszawa, marzec 2016;
- Uzupełnienie analityków HealthQuest do raportu HTA dla produktu leczniczego Atozet w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.880.2016.8.MKR

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

**Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). Wnioskodawca oszacowania kosztów ezetymibu i atorwastatyny podawanych oddzielnie oparł m.in. na danych NFZ pochodzących z komunikatów DGL dotyczących sprzedaży leków refundowanych w okresie styczeń – listopad 2015, pomimo iż na dzień złożenia wniosku dostępne były dane za pełny rok 2015.	Tak	Uzupełniono.
W związku z niepewnością dot. kwalifikacji preparatu Atozet do którejkolwiek z obecnych grup limitowych dla leków stosowanych w hipercholesterolemii oraz w związku z brakiem spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy o refundacji, dotyczących zakwalifikowania wnioskowanego leku do wspólnej grupy limitowej, w analizie ekonomicznej powinien zostać przedstawiony dodatkowy wariant (w	Tak	Uzupełniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>ramach analizy wrażliwości) zakładający utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatów Atozet (w tym kalkulacja ceny progowej w obu perspektywach).</p> <p>Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (art. 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia)</p>		
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. pkt 1 ust. 9 Rozporządzenia), nie przedstawiono założeń dotyczących przeprowadzonego oszacowania częstości występowania hipercholesterolemii w Polsce, całkowitego przejęcia udziału w rynku leku Ezetrol przez technologię wnioskowaną, założeń dotyczących zmiany podstawy limitu po objęciu refundacją i zakwalifikowaniu technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej 48.0 Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego.</p>	Tak	Uzupełniono.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 20 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226558, Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 40 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226633, Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 80 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226725.
<b>Kod ATC</b>	C10BA05
<b>Substancja czynna</b>	Preparat złożony: ezetymib i atorwastatyna
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	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.
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Hipercholesterolemia i (lub) choroba wieńcowa (z ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie).</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi, którą powinien kontynuować w okresie stosowania produktu leczniczego Atozet.</li> <li>➤ Zakres dawek produktu leczniczego Atozet wynosi od 10 mg + 10 mg na dobę do 10 mg + 80 mg na dobę. Typowa dawka to 10 mg + 10 mg raz na dobę. Przy rozpoczynaniu leczenia lub dostosowywaniu dawki należy uwzględnić stężenie cholesterolu w lipoproteinach o małej gęstości (LDL-C), status ryzyka choroby niedokrwiennej serca oraz odpowiedź na obecne leczenie mające na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu.</li> <li>➤ Dawkę produktu leczniczego Atozet należy ustalać indywidualnie na podstawie znanej skuteczności różnych dawek produktu leczniczego Atozet oraz odpowiedzi na stosowane obecnie leczenie, mające na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu. Dawkę należy dostosowywać co 4 tygodnie lub rzadziej.</li> </ul> <p><u>Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dawka produktu leczniczego Atozet w przypadku pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynosi od 10 mg + 10 mg do 10 mg + 80 mg na dobę. Produkt leczniczy Atozet może być stosowany jako uzupełnienie innych metod zmniejszania stężenia lipidów (np. aferezy LDL) w przypadku tych pacjentów lub jeśli te metody leczenia nie są dostępne.</li> </ul>
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Za stężenie cholesterolu w osoczu odpowiada wchłanianie w jelitach oraz synteza endogenna. Produkt leczniczy Atozet zawiera ezetymib i atorwastatynę, dwa związki zmniejszające stężenie lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania. Produkt leczniczy Atozet powoduje zmniejszenie zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, apolipoproteiny B (Apo B), triglicerydów (TG) oraz cholesterolu z lipoprotein o gęstości innej niż duża (nie-HDL-C), a także powoduje zwiększenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) poprzez podwójne hamowanie wchłaniania i syntezy cholesterolu.

[Źródło: ChPL Atozet (ostatnia aktualizacja 12.04.2016 r.), <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34666>]

#### Komentarz Agencji dot. refundacji substancji składkowych technologii wnioskowanej

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Atozet jest identyczne ze wskazaniem, w obrębie którego finansowane jest obecnie leczenie preparatem jednoskładnikowym Ezetrol, zawierającym ezetymib. Wskazania dla produktów jednoskładnikowych zawierających atorwastatynę częściowo mieszczą się w zakresie tych wskazań, chociaż odnoszą się do stanów o mniejszym stopniu zaawansowania choroby.

Zakres wskazań atorwastatyny objętych refundacją:

- jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji

Fredrickson'a) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia.

- w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej (np. afereza cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.

[Źródło: Obwieszczenie MZ z dn. 29 czerwca 2016 r.]

### Komentarz Agencji dot. parametrów LDL-C

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, lek Atozet może być stosowany w hipercholesterolemii u osób > 130 mg/dl. Wartość stężenia powyżej 130 mg/dl została określona jako hipercholesterolemia w amerykańskich zaleceniach, natomiast europejskie wskazują na wartość niższą, tj. 115 mg/dl. Należy także zauważyć, że u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym lub udarze stężenie LDL-C większe lub równe 70 mg/dl jest już uważane za poziom zbyt wysoki i można taki stan traktować już jako hipercholesterolemię (każdy przypadek należy rozpatrywać indywidualnie).

Bzmienie wnioskowanego wskazania ze wskazaniem dla ezetymibu jest tożsame, w związku z powyższym należy przypuszczać, że podana wartość LDL-C przez wnioskodawcę została określona na podstawie obecnie refundowanego wskazania właśnie dla jednej ze składowych leku Atozet.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25.06.2015 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania*	Hipercholesterolemia. Atozet jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające wraz z dietą u osób dorosłych z pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub niewystępującą rodzinnie) hipercholesterolemią bądź mieszaną hiperlipidemią, w przypadku których odpowiednie jest stosowanie produktów leczniczych złożonych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z nieodpowiednią kontrolą choroby przyjmujący statyny w monoterapii;</li> <li>• pacjenci leczeni już statynami i ezetymibem.</li> </ul> Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Homozygous Familial Hypercholesterolaemia, HoFH</i> ). Atozet jest wskazany do stosowania jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u osób dorosłych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza lipoprotein o małej gęstości [LDL]).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	n.d.

[Źródło: ChPL Atozet (ostatnia aktualizacja 12.04.2016 r.), <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34666>]

### Komentarz Analityków Agencji dot. wskazań zarejestrowanych

W ChPL Atozet dostępnej na stronie internetowej Rejestry Produktów Leczniczych <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34666> (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL Atozet: 12.04.2016 r.), wśród zarejestrowanych wskazań do stosowania wymienia się także: *Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych. Produkt leczniczy Atozet jest wskazany do stosowania, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową (ang. CHD, Coronary Heart Disease) i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie (ang. ACS, Acute Coronary Syndrome), zarówno u pacjentów leczonych statyną jak i u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni statyną.*

Brak jest ww. wskazania w ChPL Atozet dołączonej wraz wnioskiem przez wnioskodawcę (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL Atozet: 25.06.2015 r.).

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Atozet we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atozet (ezetymibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 20 mg, 30 tabletek – [ ]</li> <li>• Atozet (ezetymibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 40 mg, 30 tabletek – [ ]</li> <li>• Atozet (ezetymibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 80 mg, 30 tabletek – [ ]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
<b>Poziom odpłatności</b>	30%
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca grupa limitowa 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego w ramach której refundowany jest aktualnie ezetym b.
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Brak

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	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.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	n/d

n/d – nie dotyczy

#### Komentarz analityków Agencji dot. wnioskowanego wskazania

Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w ChPL Atozet i jest tożsama z obecnie refundowanym wskazaniem dla ezetymibu. Przede wszystkim populację wnioskowaną zawężono do grupy wysokiego ryzyka, u których pomimo stosowania statyn LDL-C utrzymuje się powyżej 130 mg/dl (LDL-C jest uznanym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo- naczyniowego, tj. wraz ze wzrostem jego stężenia rośnie ryzyko choroby wieńcowej i zagrażających życiu incydentów sercowo-naczyniowych).

#### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

##### Grupa limitowa

Wnioskodawca wnioskuje o zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej - 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego.

Nie są jednak spełnione kryteria, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji dot. kwalifikacji preparatu Atozet do istniejącej grupy limitowej. Grupa limitowa 48.0 zawiera tylko jedną substancję czynną o tej samej nazwie międzynarodowej (ezetymib) co wnioskowany złożony produkt leczniczy. Produkt złożony (ezetymib + atorwastatyna) wykazuje zatem inne działanie terapeutyczne i inny mechanizm działania niż pojedyncza substancja ezetymib, a w konsekwencji także inną skuteczność. Natomiast wnioskowane wskazanie jest tożsame do tego, w którym aktualnie jest refundowany produkt leczniczy Ezetrol.

Powyższe założenie nie spełnia także zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy o objęciu refundacją dot. kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej, biorąc pod uwagę odmienne mechanizmy działania leków, a tym samym różne efekty zdrowotne.

##### Poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Atozet miałby być dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń przy poziomie odpłatności 30% (zgodny z poziomem odpłatności atorwastatyny i ezetymibu podawanych oddzielnie).

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Hipercholesterolemia to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu.

**Tabela 6. Nieprawidłowe wartości stężenia wg wytycznych**

Wytyczne europejskie	Wytyczne amerykańskie
LDL-C $\geq$ 3 mmol/l (115 mg/dl) TC $\geq$ 5,0 mmol/l (190 mg/dl)	LDL-C $\geq$ 3,4 mmol/l (130 mg/dl)

LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; TC – cholesterol całkowity

[Źródło: ESC/OS 2012, ICSI 2013, Szczeklik 2014].

Osoby z rodzinnymi zaburzeniami lipidowymi należą do grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast osoby z przebyłym zawałem serca, po rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej interwencji wieńcowej, pomostowaniu tętnic wieńcowych) bądź innym zabiegu rewaskularyzacji tętniczej należą do grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego.

[Źródło: PTK/PGR 2012; AOTMiT-OT-4350-8/2015].

### Epidemiologia

Według badania WOBASZ w Polsce hipercholesterolemię stwierdzono u 67% mężczyzn i 64% kobiet, a ciężką hipercholesterolemię odpowiednio u 2% i 3% z nich. Stężenie LDL-C  $\geq$  3,0 mmol/l występuje u 57,8% dorosłych Polaków, w tym u 58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet. Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej to 1/młn, rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej – 1/500-700, rodzinnego defektu apolipoproteiny B100 – 1/700-1000, hipercholesterolemii wielogenowej – 1/10-20 osób (w zależności od wieku). Szacuje się, że w Polsce hipercholesterolemia heterogeniczna może dotyczyć ponad 80 tysięcy osób.

[Źródło: Broda 2005; SFEL 2013; Szczeklik 2014; AOTMiT-OT-4350-8/2015].

### Klasyfikacja

Hipercholesterolemię dzieli się na:

- 1) pierwotną, będącą wynikiem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych:
  - a) rodzinną (monogenową) (ang. *familial hypercholesterolemia*, FH), dziedziczną jako cechę autosomalną dominującą, wywołaną mutacjami w genie kodującym receptor LDL. Jej postać homozygotyczna (nieaktywny receptor LDL) wiąże się z bardzo dużym stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) najczęściej 18-31 mmol/l (700-1200 mg/dl) i rozwojem miażdżycy we wczesnym dzieciństwie. Natomiast w postaci heterozygotycznej (połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna) stężenie TC wynosi zazwyczaj 5-10 mmol/l (200-400 mg/dl), miażdżycza pojawia się w późniejszym wieku (u mężczyzn w 4 lub 5 dekadzie, a u kobiet 10 lat później), a także może wystąpić umiarkowane zwiększenie stężenia trójglicerydów (TG).
  - b) rodzinny defekt apolipoproteiny B100, liganda dla receptora LDL w cząsteczce LDL – jest wywołana mutacją genu apoB dziedziczną autosomalnie recesywnie, która powoduje zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL do prawidłowego receptora LDL. Stężenie LDL-C jest podobne do tego występującego w hipercholesterolemii heterozygotycznej. Powoduje przedwczesny rozwój miażdżycy.
  - c) wielogenową, uwarunkowaną licznymi polimorfizmami genowymi i jednocześnie nieprawidłową dietą (bogatą w nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol). Stężenie LDL-C jest zwykle mniejsze niż w hipercholesterolemii jednogenowej. Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest 3-4-krotnie większe niż średnia w populacji.
- 2) wtórną, będącą objawem innych chorób (np. niedoczynności tarczycy, zespołu nerczycowego) lub następstwem stosowanych leków (np. progestagenów, kortykosteroidów, niektórych  $\beta$ -blokerów).

[Źródło: Szczeklik 2014; AOTMiT-OT-4350-8/2015].

## Diagnostyka

Rozpoznanie ustala się przeważnie na podstawie: lipidogramu (ujawnia zwiększone stężenie TC i LDL-C, z prawidłowym lub nieco zwiększonym stężeniem TG), danych z wywiadu (ciężkiej hipercholesterolemii u krewnych 1. stopnia i przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej u chorego i u jego krewnych 1. stopnia) oraz badania genetycznego (określenie mutacji).

[Źródło: Szczeklik 2014; AOTMiT-OT-4350-8/2015].

## Obraz kliniczny

Charakterystycznym objawem hipercholesterolemii rodzinnej są: żółtaki płaskie powiek, żółtaki ścięgna Achillesa i żółtaki guzowate lub wyniosłe skórne na wyprostnych powierzchniach stawów kolanowych i łokciowych, a także rąbek starczy rogówki. Pośrednim objawem hipercholesterolemii jednogenowej są przedwczesne objawy miażdżycy.

[Źródło: Szczeklik 2014; AOTMiT-OT-4350-8/2015].

## Leczenie i jego cele

Cel leczenia zaburzeń lipidowych polega na obniżeniu docelowego stężenia LDL-C < 2,5 mmol/l (< ok. 100 mg/dl) u pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz < 1,8 mmol/l (< ok. 70 mg/dl) lub jego zmniejszeniu o  $\geq 50\%$  u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Postępowanie podejmuje się w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego i wyjściowego stężenia LDL-C.

Zawsze wymagana jest zmiana stylu życia, w tym dieta – głównie ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych i zastąpienie ich jedno- i wielonasyconymi kwasami tłuszczowymi (zmniejszają stężenie LDL-C i zwiększają stężenie HDL-C), aktywność fizyczna, eliminacja czynników ryzyka (np. palenia papierosów).

W ramach leczenia farmakologicznego stosuje się:

- statyny (LDL-C  $\downarrow$  18-60%, HDL-C  $\uparrow$  5-16%, TG  $\downarrow$  10-30%), tj.: atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, simwastatyna, rozuwastatyna – leki z wyboru;
- żywice jonowymienne (LDL-C  $\downarrow$  15-30%, HDL-C  $\uparrow$  3-5%, TG  $\uparrow$  lub bez zmian), tj.: kolestypol, cholestyramina, kolesewelam, stosowane w sytuacjach przeciwwskazań, nietolerancji lub nieskuteczności leczenia statynami (dodanie żywic do statyn powoduje addytywne zmniejszenie stężenia LDL-C);
- inhibitor wchłaniania cholesterolu – ezetymib (LDL-C  $\downarrow$  15-20%, HDL-C  $\uparrow$  2-5%), stosowany jako monoterapia w przypadku nietolerancji statyn, a u osób z ciężką hipercholesterolemią jako leczenie skojarzone ze statyną.

U osób z hipercholesterolemią homozygotyczną można zastosować aferezę LDL (pozaustrojowe usuwanie LDL-C).

[Źródło: PTK/PGR 2012; Szczeklik 2014; AOTMiT-OT-4350-8/2015].

Statyny są lekami pierwszego wyboru, osiągnięty poziom redukcji stężenia LDL-C zależy od wyboru jej rodzaju oraz zastosowanej dawki. Wśród chorych z grup bardzo dużego i dużego ryzyka sercowo-naczyniowego docelowe stężenie LDL-C można osiągnąć przy użyciu jednej z dwóch silnych statyn – rozuwastatyny lub atorwastatyny. Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2012 r. najsilniejsze działanie hipolipemizujące wykazuje rozuwastatyna, następnie atorwastatyna, w dalszej kolejności simwastatyna i lowastatyna. Najmniejsza zalecana dawka rozuwastatyny 5–10 mg jest równoważna pod względem siły obniżania LDL-C z 20–30 mg atorwastatyną i 30–40 mg simwastatyną. Stopień redukcji LDL-C w zależności od rodzaju podawanej statyny i wielkości dawki przedstawiono w tabeli poniżej.

[Źródło: Woźakowska-Kapłon 2014, PTK/PGR 2012]

**Tabela 7. Dawki statyn stosowanych w Polsce i odsetek redukcji LDL-C wg Woźakowska-Kapłon 2014**

Simwastatyna [mg/d]	Atorwastatyna [mg/d]	Rozuwastatyna [mg/d]	Redukcja LDL-C [%]
10	-	-	20-30
20	10	-	30-40
40	20	5	40-45
80	40	10	46-50
-	80	20	50-55
-	-	40	56-60

[Źródło: Woźakowska-Kapłon 2014, PTK/PGR 2012].

Natomiast według rekomendacji NICE 2014 największą redukcję LDL-C można osiągnąć poprzez podawanie atorwastatyny w najwyższej dawce - 80 mg/d, podobną redukcję można osiągnąć podając o połowę mniejszą dawkę rozuwastatyny.

**Tabela 8. Dawki statyn i odsetek redukcji LDL-C wg NICE 2014**

Dawka (mg/dzień)	Redukcja LDL-C [%]				
	5	10	20	40	80
Fluwastatyna	-	-	21 <sup>1</sup>	27 <sup>1</sup>	33 <sup>2</sup>
Prawastatyna	-	20 <sup>1</sup>	24 <sup>1</sup>	29 <sup>1</sup>	-
<b>Simwastatyna</b>	-	27 <sup>1</sup>	32 <sup>2</sup>	37 <sup>2</sup>	42 <sup>3,4</sup>
<b>Atorwastatyna</b>	-	37 <sup>2</sup>	43 <sup>3</sup>	49 <sup>3</sup>	55 <sup>3</sup>
Rozuwastatyna	38 <sup>2</sup>	43 <sup>3</sup>	48 <sup>3</sup>	53 <sup>3</sup>	-

<sup>1</sup> 20 – 30% - niska intensywność;

<sup>2</sup> 31 – 40% - średnia intensywność;

<sup>3</sup> >40% - wysoka intensywność;

<sup>4</sup> stosowanie wiąże się z podwyższonym ryzykiem występowania miopatii

[Źródło: NICE 2014].

Powyższe informacje znajdują swoje odzwierciedlenie w opinii eksperta klinicznego. Zgodnie ze stanowiskiem [redacted], statyny w dużych dawkach (rozuwastatyny 40 mg i atorwastatyna 80 mg) stanowią obecnie najskuteczniejszą opcję leczenia w populacji docelowej. Dodatkowo ekspert wskazuje, że terapia skojarzona polegająca na dodaniu ezetymibu w dawce 10 mg do statyn, może być równie skuteczna co monoterapia w wysokich dawkach.

Poza stosowaniem silnych statyn w dużych dawkach można zastosować także terapię skojarzoną (np. u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną), poprzez dołączenie do statyny selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu – ezetymibu (redukcja stężenia LDL-C o 15-25%). Według wytycznych NICE 2014, w przypadku przeciwwskazania do leczenia statynami, można zastosować ezetymib w monoterapii u osób dorosłych z hipercholesterolemią (również heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną). Leczenie skojarzone (statyna + inny lek obniżający cholesterol: ezetymib/żywice wiążące kwasy żółciowe) jest wskazane także u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (osoby z LDL-C  $\geq$ 190 mg/dl pomimo zmiany stylu życia).

[Źródło: NICE 2016, NICE 2014, IAS 2014].

Wykazano zależność pomiędzy poziomem LDL-C a ryzykiem występowania incydentów sercowo-naczyniowych (ChSN) i wydłużeniem życia. Wykazano, że redukcja stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l (40 mg/dl) powoduje zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu ChSN o ok. 22%.

Udowodniono także wpływ statyn na redukcję śmiertelności całkowitej o 10%, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 20%, wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych o 23% oraz udarów mózgu o 17%, przy obniżaniu stężenia LDL-C o każdy 1 mmol/l.

[Źródło: Woźniakowska-Kapłon 2014].

### Przebieg naturalny i rokowanie

Podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe stwierdza się w hipercholesterolemii, w obecności niskiego stężenia HDL-cholesterolu oraz w mniejszym stopniu przy hipertriglicydemii.

Hipercholesterolemia rodzinna powoduje przyspieszony rozwój miażdżycy oraz wczesne występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Objawy choroby wieńcowej pojawiają się u ponad połowy mężczyzn z hipercholesterolemią heterozygotyczną przed 50 rokiem życia i 30% kobiet przed 60 r.ż. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z hipercholesterolemią rodzinną pomiędzy 20 i 39 rokiem życia jest 100. krotnie większa niż w ogólnej populacji.

[Źródło: SFEL 2013; AOTMiT-OT-4350-8/2015].

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem.



W opinii [REDAKTOWANE]: (...) liczba pacjentów z ChSN, którzy nie osiągnęli celu leczenia dla LDL-C jest trudna do oszacowania ze względu na brak odpowiednich danych. Z ostatnich badań<sup>1</sup> wynika, iż wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby niedokrwiennej serca w 5 szpitalach Polski południowej (n = 562), 83,6% przyjmowało statynę, 2,1% fibraty i 0,5% ezetymib. W tej grupie cele leczenia dla LDL-C (< 1,8 mmol/L) osiągnęło 28,1%. We wnioskach autorzy piszą: „Na częstość stosowania statyn wpływają wiek i czynniki związane z organizacją systemu opieki zdrowotnej, natomiast kontrolę hipercholesterolemii po hospitalizacji z powodu ChNS warunkują przede wszystkim czynniki demograficzne i kliniczne”.

Ekspert Agencji powołuje się także na wyniki badań NATPOL 2011, według którego częstość występowania ciężkiej hipercholesterolemii określanej stężeniem LDL-C > 5 mmol/L ( $\geq 191$  mg/dl), wynosi 3,8% w populacji polskiej w wieku 18-79 lat. Według metaanalizy 6 badań populacyjnych (POL-MONICA Kraków, POL-MONICA Warszawa, WOBASZ I, HAPIEE, HAPIEE Pilot i NATPOL 2011) z udziałem 37 889 osób w wieku 20-74 lat ciężka hipercholesterolemia występuje u 5,79% i wśród tej grupy znajduje się rodzinna hipercholesterolemia. Według tej metaanalizy, w Polsce na FH<sup>2</sup> [hipercholesterolemia rodzinna – przypis analityka] choruje 0,4% mężczyzn i kobiet w wieku 20-74 lat, tj. 1/250 osób.

Niestety, ale zarówno w innych krajach, jak i w Polsce odsetek zdiagnozowanych i leczonych osób z FH jest niewielki, a zatem określenie liczby chorych wymagających terapii, w tym terapii skojarzonej, nie jest możliwe. Brakuje również dużych, wiarygodnych badań na temat leków stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii. W analizie opublikowanej przez Kapłon-Cieśllicką i Filipiaka przeprowadzonej metodą ankietową w warunkach ambulatoryjnych przez 130 kardiologów obejmującej 1888 wizyt, wykazano iż 90% pacjentów leczonych było statyną a 1% statyną i ezetymibem. Po modyfikacji terapii ze względu na brak optymalnych celów leczenia odsetek leczonych samą statyną wynosił 78%, a terapią skojarzoną statyną i ezetymibem wzrósł do 4%. Pozostali chorzy leczeni byli fibratem w monoterapii, bądź w skojarzeniu z innym lekiem (statyna, ezetymib). Z powyższej analizy wynika zatem, że terapia skojarzona w FH stosowana jest u małego odsetka chorych.

Na podstawie danych DGL za okres styczeń-grudzień 2015 r. analitycy Agencji dokonali obliczeń przybliżonej liczebności populacji stosującej ezetymib (substancji czynnej stanowiącej składową leku Atozet i stosowanej w tych samych wskazaniach), przyjmując, iż pacjent stosuje lek przez cały rok. W ten sposób oszacowano, iż lek ten w 2015 r. przyjmowało 6 976 osób. Należy wskazać, iż ezetymib może być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z różnymi statynami, stąd wiarygodne oszacowanie odsetka osób aktualnie przyjmujących ezetymib i atorwastatynę w dwóch produktach jednoskładnikowych nie jest możliwe.

#### **Komentarz analityków Agencji do liczebności populacji wnioskowanej**

Według informacji uzyskanych od eksperta Agencji, nie ma możliwości określenia liczebności populacji wskazanej we wniosku oraz przyjmującej leczenie skojarzone, ze względu na brak danych literaturowych. Mając na względzie oszacowania dotyczące populacji stosującej ezetymib należy przypuszczać, iż liczba osób leczona wnioskowanym lekiem powinna być niższa niż 7 tys. osób. Dodatkowo należy jednak wskazać, iż część pacjentów wymagających terapii skojarzonej posiada dostęp do terapii złożonej ezetymib + rozuwastatyna (Rosulip Plus), która nie jest dostępna w refundacji aptecznej. Osoby stosujące ten lek mogą stanowić populację docelową dla wnioskowanej technologii.

<sup>1</sup> Jankowski P., Czarnicka D., Wolfshaut-Wolak R. i in.: Secondary prevention of coronary artery disease in contemporary clinical practice. *Cardiol. J.*, 2015, 22, 2, 219-26.

<sup>2</sup> ang. *familial hypercholesterolemia* - FH

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Dnia 14 czerwca 2016 roku przeprowadzono kontrolne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia następującego wskazania: 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.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- GIN (ang. Guidelines International Network) – Niemcy,
- NICE (ang. National Institute for Health and care Excellence) – Anglia i Walia,
- NHMRC (ang. National Health and Medical Research Council) – Australia,
- Prescrire International – Francja,
- KCE (ang. Belgian Health Care Knowledge Centre) – Belgia,
- NGC (ang. National Guideline Clearinghouse) przy AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality) – USA,
- NZGG (ang. New Zealand Guidelines Group) – Nowa Zelandia,
- SIGN (ang. Scottish Intercollegiate Guidelines Network) – Szkocja,
- Baza Trip (ang. Turning Research Into Practice),
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Wg 23 (z 25) odnalezionych rekomendacji w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią **ezetymib w skojarzeniu ze statyną** jest najczęściej wskazywaną opcją terapeutyczną, gdy nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i gdy zmiana jednej statyny na inną nie przynosi pożądanych rezultatów. 3 rekomendacje wskazują, że leczenie skojarzone statyną i ezetymibem jest szczególnie korzystne u chorych nietolerujących wysokich dawek statyn, doświadczających działań niepożądanych ich stosowania. Ezetymib może być łączony z każdą ze statyn, w dowolnych dawkach. Jednakże decyzję o włączeniu innego leku do terapii statyną należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka, które wynika ze stosowania terapii skojarzonej, ponieważ istnieją dowody na szkodliwość tej terapii w porównaniu z monoterapią statynami (1 rekomendacja).

Odnalezione rekomendacje nie są spójne pod kątem siły zaleceń. O ile w zaleceniach wskazano siłę rekomendacji, to są one od niskiej do wysokiej. W przypadku poziomu wiarygodności danych tylko w jednej rekomendacji podano, że zalecenia zostały wydane na podstawie przeglądu systematycznego / meta-analizy / przynajmniej jedno RCT / testy diagnostyczne dobrej jakości.

Terapia skojarzona jest też zalecana u osób znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka choroby miażdżycowej (ChM), do których zaliczają się pacjenci po przebyłym zawale mięśnia sercowego lub po rewaskularyzacji tętnicy wieńcowej oraz innych tętnic, oraz u pacjentów, którzy nie tolerują wysokich dawek statyn lub doświadczają silnych działań niepożądanych w związku z ich stosowaniem (5 rekomendacji). W Polsce wg obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień złożenia wniosku, z leków, które mogą być stosowane w skojarzeniu ze statynami, refundacją objęte są produkty zawierające ezetymib i fibraty (ciprofibrat i fenofibrat). Jednak zgodnie w przeprowadzonym przeglądzie, włączenie do terapii fibratów zalecane jest w przypadku niepowodzenia monoterapii statynami u osób z mieszaną dyslipidemią. Wśród innych możliwych terapii skojarzonych ze statyną stosowanych w hipercholesterolemii, wymienia się włączenie żywności

jonowymiennej lub kwasu nikotynowego. Jednak wg NICE [NICE 2015] w prewencji pierwotnej i wtórnej ChSN nie powinno stosować się połączeń statyn i sekwestrantu kwasu żółciowego (żywica jonowymienna), fibratu, kwasu nikotynowego lub kwasów omega-3.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	SFEL, 2013	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w hipercholesterolemii rodzinnej</b> U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i> - FH), u których nie uzyskano docelowych stężeń LDL-C podczas monoterapii, powinno się dążyć do osiągnięcia jego maksymalnej redukcji, przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia skojarzonego w tolerowanych dawkach: <b>statyna</b> z inhibitorem wchłaniania cholesterolu ( <b>ezetymib</b> ) lub lekiem wiążącym kwasy żółciowe (żywica anionowymienna) bądź kwasem n kotynowym.
	PTK/PGR, 2012	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w hipercholesterolemii</b> W leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią <b>ezetymib</b> jest lekiem II wyboru w skojarzeniu ze <b>statyną</b> , gdy nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, lub gdy stosowanie statyn jest przeciwwskazane. Zmniejszenie ryzyka rezydualnego w leczeniu dyslipidemii mieszanej można osiągnąć, stosując leczenie skojarzone statyną i f bratem (preferowany fenofibrat) lub kwasem n kotynowym.
	PFPP, 2012	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w hipercholesterolemii ciężkiej</b> U pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, jeśli leczenie <b>statyną</b> nie powoduje osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C, zaleca się dodanie <b>ezetymibu</b> (możliwe dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C o 18-20%) lub żywicy jonowymiennnej. W leczeniu chorych z hiperlipidemią mieszaną po wstępnej terapii statyną można do niej dodać fibrat lub kwas nikotynowy.
	Deklaracja Sopotcka 2011	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w hipercholesterolemii ciężkiej, uwarunkowana genetycznie</b> W leczeniu hipercholesterolemii podstawowe znaczenie mają inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A ( <b>statyny</b> ). Metodą alternatywną może być dołączenie do statyny <b>ezetymibu</b> (selektywny inhibitor wchłaniania cholesterolu) - lek ten można łączyć z każdą ze statyn. <b>Skojarzone leczenie statyną i ezetymibem</b> jest szczególnie korzystne u chorych nietolerujących wysokich dawek statyn, doświadczających działań niepożądanych ich stosowania oraz u tych, u których maksymalne tolerowane dawki statyn wciąż nie pozwalają uzyskać docelowego stężenia LDL-C (ciężka hipercholesterolemia, w szczególności uwarunkowana genetycznie). Jako szczególnie praktyczne rozwiązanie wskazane zostało stosowanie <b>złożonych preparatów statyn</b> (simwastatyna) z ezetymibem w jednej tabletkce.
Europa	EAS, 2013	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w hipercholesterolemii rodzinnej / w grupie wysokiego ryzyka</b> Pomimo zastosowania wysokich dawek silnych <b>statyn</b> w monoterapii, wiele osób z hipercholesterolemią rodzinną nie osiąga wyznaczonego poziomu LDL-C. W takim przypadku zaleca się dodanie do terapii statyną inhibitora wchłaniania cholesterolu, <b>ezetymibu</b> , ze względu na niewielkie działania niepożądane i wysoką wartość <i>compliance</i> . U chorych z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (ChSN) lub cukrzycą typu 2 i poziomem LDL-C > 1,8 mmol/l (> 70 mg/dl) zaleca się trzeci lek - żywicę wiążącą kwasy żółciowe. W niektórych krajach u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną stosuje się niacynę w powiązaniu ze statyną, ezetymibem lub żywicą, które mogą być opcją dla dodatkowej redukcji LDL-C i/lub lipoprotein.
	ESC/OS, 2012	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w grupie wysokiego ryzyka</b> U chorych z zaburzeniami lipidowymi, zwłaszcza u osób z rozpoznaną ChSN, cukrzycą lub bezobjawowych pacjentów z grupy dużego ryzyka, nie zawsze udaje się osiągnąć cele terapii. Konieczne może być <b>leczenie skojarzone</b> . Połączenie statyny i leku wiążącego kwasy żółciowe oraz <b>połączenie statyny i ezetymibu</b> można wykorzystywać w celu znacznieszego zmniejszenia stężenia LDL-C, niż byłoby to możliwe za pomocą każdego z tych leków osobno. Fibraty, zwłaszcza fenofibrat, nie tylko mogą być przydatne w obniżaniu dużego stężenia TG i zwiększaniu niskiego stężenia HDL-C, ale również mogą powodować dodatkową redukcję stężenia LDL-C, kiedy stosuje się je razem ze statyną. Zaleca się unikanie dołączania gemfibrozylu do statyny.
	ESC/EAS 2011	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w grupie wysokiego ryzyka</b> W przypadku współwystępowania z zaburzeniami lipidowymi innych chorób (np. ChSN, cukrzyca) konieczne może być <b>leczenie skojarzone</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• statyna + lek wiążący kwasy żółciowe, lub</li> <li>• <b>statyna + ezetymib</b></li> <li>• statyna + niacyna</li> <li>• statyna + fibraty (fenofibrat)</li> </ul>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p><b>Ezetymib</b> można kojarzyć z każdą dawką jakiegokolwiek statyny.</p> <p><u>Hipercholesterolemia rodzinna:</u></p> <p>W hipercholesterolemii rodzinnej zaleca się stosowanie dużej dawki statyny, a jeśli jest to konieczne, w skojarzeniu z inhibitorami wchłaniania cholesterolu i/lub lekami wiążącymi kwasy żółciowe (1,C)<sup>3</sup></p> <p>Na ogół konieczne jest zastosowanie <b>atorwastatyny</b> lub rozuwastatyny w stopniowo zwiększanych dawkach do wartości maksymalnych. W przypadku osób, u których LDL-C mimo tego leczenia pozostaje nadal zbyt wysokie, należy brać pod uwagę <b>leczenie skojarzone</b>.</p>
Wielka Brytania	NICE, 2015	<p><b>Pierwotna profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych</b></p> <p>Przed rozpoczęciem terapii <b>statynami</b> jako prewencji pierwotnej należy rozpatrzyć inne możliwości obniżenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, tj. czynniki związane ze stylem życia, choroby współistniejące i inne. Jeżeli modyfikacja tych czynników nie przynosi efektów, u osób, u których 10-letnie ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej jest <math>\geq 10\%</math> należy przejść do terapii <b>statynami w dawce 20 mg</b>, po dokonaniu oceny korzyści i ryzyka, związanego z ich stosowaniem. Osobom w wieku 85 lat i więcej zalecana jest <b>atorwastatyna w dawce 20 mg</b>.</p> <p><b>Wtórna profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych</b></p> <p>Jeżeli nie występuje duże ryzyko działań niepożądanych i ryzyko interakcji lekowych, należy rozpocząć terapię <b>atorwastatyną w dawce 80 mg</b>.</p> <p><b>Terapia skojarzona w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych</b></p> <p>Nie należy łączyć statyn z sekwestrantem kwasów żółciowych, fibratami, kwasem n-kotynowym i kwasami omega-3.</p>
	NICE, 2016	<p><b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) jako leczenie II rzutu, po niepowodzeniu leczenia statynami</b></p> <p>Monoterapia ezetymibem może być rekomendowana jako leczenie I rzutu u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (także heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną), jeśli terapia statynami jest przeciwwskazana, lub nietolerowana:</p> <p><b>Ezetymib</b> może być stosowany także w <b>terapii skojarzonej ze statyną</b>, w sytuacjach gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie statyny nie doprowadza do uzyskania docelowego stężenia TC lub LDL-C</li> <li>• leczenie statyną jest źle tolerowane i rozważona została zmiana statyny.</li> </ul>
Finlandia	FMSD, 2014	<p><b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w hipercholesterolemii rodzinnej</b></p> <p>W leczeniu pacjentów z <b>hipercholesterolemią rodzinną</b> lekami z wyboru są: <b>statyny lub ich skojarzenie z ezetymibem</b> lub żywicą (siła dowodów C – niska – jedno lub więcej badań z ograniczeniami). Skojarzenie statyny z ezetymibem stosuje się m.in. gdy monoterapia statyną jest niewystarczająca.</p>
Hiszpania	OBMH, 2008	<p><b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w hipercholesterolemii (wyjątkowo w rodzinnej hipercholesterolemii)</b></p> <p><b>Terapię skojarzoną</b> można rozważyć w leczeniu pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, którzy nie są odpowiednio kontrolowani przez lek oraz okazjonalnie u pacjentów z mieszaną hiperlipidemią pochodzenia rodzinnego. U chorych wymagających terapii skojarzonej dwóch leków, można kojarzyć <b>statyny</b> z niskimi dawkami żywicy jonowymiennych lub <b>ezetymibu</b>, w przypadku nietolerancji tego pierwszego leku (<i>GPP - konsensus zespołu redakcyjnego</i>). Fenofibraty są zalecane, gdy wymagane jest leczenie skojarzone statyny z fibratem (<i>D – badania nieanalityczne, tj. ocena przypadku, serie przypadków lub opinia ekspercka lub dowody ekstrapolowane z badań stopnia 2+, czyli dobrze przeprowadzone kohortowe i kliniczno-kontrolne badania z niskim ryzykiem błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem ustalenia związku przyczynowego</i>).</p>
Szkocja	SIGN, 2007	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) u pacjentów z nietolerancją wysokich dawek statyn</b>

<sup>3</sup> Siła rekomendacji:

Klasa I – Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że stosowane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (zalecane/wskazane)

Klasa II - Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżności opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu

Klasa IIa - Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością (powinno się rozważyć)

Klasa IIb - Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie (można rozważyć)

Klasa III - Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (nie zaleca się)

Poziom wiarygodności danych:

Poziom A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz

Poziom B - Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych

Poziom C - Uzgodniona opinia ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p><b>Terapia skojarzona</b> standardowych dawek statyn i żywicy jonowymiennej lub <b>ezetymibu</b> są wskazane do stosowania u pacjentów z nietolerancją wysokich dawek statyn.</p> <p>U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, w niektórych sytuacjach ezetymib lub żywica jonowymienna mogą być dodane do terapii statyną, powodując odpowiednią redukcję cholesterolu.</p>
Stany Zjednoczone	NLA, 2014	<p><b>Terapia skojarzona (nie wymienia ezetymibu) w grupie wysokiego ryzyka</b></p> <p><b>Terapia skojarzona</b> ze statyną i drugim (lub trzecim) lekiem może być rozważona u pacjentów, którzy nie osiągają swoich celów terapeutycznych dotyczących miażdżycowego poziomu cholesterolu, szczególnie u chorych wysokiego (cukrzyca z 0-1 czynnikiem ryzyka, przewlekła choroba nerek stopnia 3B lub 4, ciężka hipercholesterolemia z LDL-C <math>\geq</math> 190 mg/dl) i bardzo wysokiego (miażdżycowa ChSN lub cukrzyca z <math>\geq</math> 2 innymi dużymi czynnikami ryzyka lub uszkodzeniem narządów, tj.: podwyższony wskaźnik albumina/kreatynina, przewlekła choroba nerek, retinopatia) ryzyka miażdżycowych ChSN. Maksymalna tolerowana dawka statyny powinna być zastosowana przed terapią dodaną. Można także zastosować leki niebędące statyną w monoterapii lub w skojarzeniu do osiągnięcia zamierzonego poziomu cholesterolu u chorych z przeciwwskazaniem lub nietolerancją na terapię statyną.</p>
	ACC/AHA, 2013	<p><b>Terapia skojarzona (nie wymienia ezetymibu) w grupie wysokiego ryzyka</b></p> <p>U pacjentów &gt; 21 lat z nieleczonym pierwotnym LDL-C <math>\geq</math> 190 mg/dl, po zmaksymalizowanej terapii <b>statyną</b>, dodanie innego leku, niebędącego statyną, można rozważyć w celu dalszej redukcji LDL-C. Należy ocenić potencjał redukcji ryzyka do korzyści, niekorzystne działania niepożądane, interakcje między lekami oraz rozważyć preferencje pacjenta (<i>IIb, C – istnieje co najmniej umiarkowana pewność w oparciu o dowody naukowe, że jest mała korzyść netto – słabe zalecenie</i>).</p> <p>U osób z wysokim ryzykiem choroby miażdżycowej (ChM) otrzymujących maksymalnie tolerowane dawki statyn, którzy mają mniejszą niż oczekiwano odpowiedź na leczenie, <u>dobanie leku, niebędącego statyną</u>, a obniżającego cholesterol może być rozważone, jeżeli redukcja ryzyka ChM przewyższa korzyści potencjalnych działań niepożądanych (<i>IIb, C – istnieje co najmniej umiarkowana pewność, że jest mała korzyść netto w oparciu o dowody naukowe – słabe zalecenie</i>). Pacjenci z wysokim ryzykiem to osoby z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 75 lat z klinicznym ChM, obejmującym ostre zespoły wieńcowe lub zawał mięśnia sercowego w historii choroby, stabilną lub niestabilną dławicą, rewaskularyzację wieńcową lub innych tętnic, udar mózgu, przemijający napad niedokrwienności lub chorobę tętnic odwodowych o przypuszczalnie miażdżycowym pochodzeniu;</li> <li>- początkowym poziomem LDL-C <math>\geq</math> 190 mg/dl;</li> <li>- 40-75 lat z cukrzycą.</li> </ul>
	ICSI, 2013	<p><b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) powinna być inicjowana tylko w indywidualnych przypadkach</b>, ponieważ nie ma badań pokazujących korzyści z jej zastosowania, natomiast są badania wykazujące wzrost ryzyka szkodliwości w porównaniu z monoterapią statynami (<i>zalecenie silne</i>).</p> <p>Terapię skojarzoną, np. statyna + fibrat, statyna + niacyna, <b>statyna + ezetymib</b>, stosuje się w praktyce klinicznej w celu obniżenia LDL-C.</p> <p><b>Wg przeglądu systematycznego dotyczącego terapii skojarzonej w dyslipidemii; ograniczone dostępne dowody naukowe sugerują, że kombinacje leków obniżających lipidy nie poprawiają wyników klinicznych bardziej niż monoterapia statyną.</b></p>
AACE, 2012	<p><b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) po niepowodzeniu leczenia statynami w monoterapii</b></p> <p>W pewnych sytuacjach klinicznych jest uzasadnione zastosowanie <b>skojarzenia leków obniżających lipidy</b>. Z uwagi na działania niepożądane, które w przypadku dwóch lub więcej leków mogą być zwiększone, taka terapia wymaga klinicznej oceny między korzyściami a ryzykiem. Terapia skojarzona może być zastosowana w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kiedy poziom cholesterolu jest znacznie podwyższony a monoterapia nie pozwala na osiągnięcie celu terapeutycznego (<i>stopień A; BEL 1 – silne dowody: metaanaliza RCTs lub RCTs</i>), np.: statyna + sekwestrant kwasu żółciowego, <b>statyna + ezetymib</b>, statyna + niacyna;</li> <li>- wystąpienia mieszanej dyslipidemii (<i>stopień C; BEL 3 – słabe dowody: badanie przekrojowe, obserwacyjne, serie przypadków lub opis przypadku</i>), np.: statyna + fibrat, statyna + niacyna, statyna + sekwestrant kwasu żółciowego, ezetymib + fibrat, ezetymib + niacyna;</li> <li>- redukcja dawki dwóch lub więcej leków może pomóc w uniknięciu lub zmniejszeniu toksyczności (<i>stopień D; BEL 4 – brak dowodów: teoria, opinia, konsensus, przegląd lub badanie przedkliniczne</i>), np.: statyna + sekwestrant kwasu żółciowego, <b>statyna + ezetymib</b>.</li> </ul>	
Kanada	CFP 2015	<p><b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) po niepowodzeniu leczenia statynami w monoterapii</b></p> <p>W prewencji wtórnej może być rozważone <b>dobanie ezetymibu do terapii statyną</b>, jednak w pierwszej kolejności zaleca się zwiększenie intensywności leczenia statyną (<i>dowód wysokiej jakości</i>)</p> <p>Pośród pozostałych leków obniżających stężenie cholesterolu wymieniane są fibraty, niacyna, ezetymib oraz leki wiążące kwasy żółciowe.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	CCS, 2014	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w hipercholesterolemii rodzinnej</b> U dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, kiedy LDL-C wymaga dalszej redukcji, w indywidualnych przypadkach zaleca się dodanie innego leku do statyny. U chorych z miążdżycą maksymalnie tolerowana dawka <b>statyny z ezetymibem</b> lub sekwestrantem kwasu żółciowego może powodować dalszy spadek LDL-C ( <i>silne zalecenia, niska jakość dowodów</i> ).
	CDA, 2013	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) po niepowodzeniu leczenia statynami w monoterapii</b> U osób, które nie uzyskały docelowego poziomu LDL-C, pomimo terapii statyną, wyznaczony cel można osiągnąć poprzez <b>terapią skojarzoną statyny</b> z lekiem z drugiej linii, tj.: <b>ezetymibem</b> , sekwestrantem kwasu żółciowego lub niacyną ( <i>stopień D, konsensus</i> ).
	CWG 2011/2013	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) po niepowodzeniu leczenia statynami w monoterapii</b> W pierwszej kolejności zalecana jest próba zastosowania niższej dawki przyjmowanej statyny lub zamiany na inną statynę. Dodatkowo jako alternatywna monoterapia lub dodatek do leczenia statyną należy rozważyć zastosowanie <b>ezetymibu</b> , niacyny, fibratów lub leków wiążących kwasy żółciowe. Dodatkowo wspomniane są także mipomersen i lomitapid oraz inhibitory PCSK9.
Australia i Nowa Zelandia	CSANZ, 2013	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w hipercholesterolemii rodzinnej</b> W leczeniu pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią skuteczność <b>statyn</b> może być wzmocniona sekwestrantem kwasu żółciowego lub inhibitorami absorpcji cholesterolu, takimi jak: roślinne sterole lub <b>ezetymib</b> .
	RACGP, 2012	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) po niepowodzeniu leczenia statynami w monoterapii</b> W sytuacji, gdy poziom LDL-C nie jest wystarczająco zredukowany maksymalnie tolerowaną dawką <b>statyny</b> , można <b>dodać ezetymib</b> , żywicę wiążącą kwas żółciowy lub kwas nikotynowy.
Australia	NVDPA, 2012	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymibu) po niepowodzeniu leczenia statynami w monoterapii</b> <b>Terapia skojarzona</b> (np. <b>statyną z ezetymibem</b> , żywicą, kwasem nikotynowym) może być rozważona, kiedy docelowy poziom LDL-C nie został osiągnięty statyną w monoterapii ( <i>stopień D – zalecenie niskiej jakości i musi być ono zastosowane z ostrożnością</i> ).
Nowa Zelandia	NZGG, 2012	W leczeniu hipercholesterolemii można zastosować <b>skojarzenie statyn z ezetymibem</b> , kwasem nikotynowym lub żywicą do obniżenia cholesterolu całkowitego i LDL-C.
Międzynarodowe	IAS, 2014	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w hipercholesterolemii rodzinnej lub w ciężkiej postaci hipercholesterolemii</b> Statyny są skuteczne w obniżaniu stężenia LDL-C (obniżają LDL-C o 25-55%) – I linia leczenia. Kolejnym lekiem obniżającym stężenie LDL-C jest <b>ezetymib</b> (obniża stężenie LDL-C o 15-25%). Jest zalecany do stosowania u osób z nietolerancją na statyny lub jako <b>leczenie skojarzone ze statyną</b> (np. u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną). W przypadku gdy terapia statyną w maksymalnej dawce nie pozwala na osiągnięcie celu terapeutycznego LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) powinno się rozważyć żywicę kwasu żółciowego lub <b>ezetymib jako terapię dodaną do statyny</b> w celu osiągnięcia tego celu. Jakkolwiek terapia skojarzona ze statyną powinna być stosowana ze świadomością, że skuteczna redukcja ryzyka takiego rodzaju leczenia nie została udokumentowana w RCT. U pacjentów wykazujących <u>nietolerancję na statyny</u> dostępnymi opcjami terapeutycznymi są: zamiana statyny na inną, obniżenie jej dawki lub częstotści przyjmowania, zastąpienie ezetymibem, żywicą wiążącą kwasy żółciowe, lub niacyną (w monoterapii lub terapii skojarzonej), zmiana stylu życia. <b>Leczenie skojarzone</b> (np. <b>statyna</b> + inny lek obniżający cholesterol: <b>ezetymib</b> /żywice wiążące kwasy żółciowe) jest wskazane u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią.
	The International FH Foundation, 2014	<b>Terapia skojarzona (statyna + ezetymib) w hipercholesterolemii rodzinnej</b> <u>Osoby dorosłe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wszyscy pacjenci z FH powinni otrzymać poradę odnośnie zmiany stylu życia i zmiany pozacholesterolowych czynników ryzyka zgodnie z rekomendacjami ekspertów (2,A)<sup>4</sup></li> <li>Celem terapii jest przynajmniej 50% redukcja stężenia LDL-C, a następnie osiągnięcie</li> </ul>

<sup>4</sup> Poziom wiarygodności danych:

1 - Przegląd systematyczny/meta-analiza/przynajmniej jedno RCT/ testy diagnostyczne dobrej jakości

2 – Dobrej jakości badania kliniczne lub obserwacyjne

3 - Opinia eksperta lub doświadczenie kliniczne

Siła rekomendacji:

A – można zaufać w praktyce

B - można zaufać w praktyce w większości sytuacji

C – można stosować w praktyce, ale należy zachować ostrożność

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>stężenia LDL-C &lt;2,5 mmol/l (brak choroby wieńcowej i innych istotnych czynników ryzyka) oraz LDL-C &lt;1,8 mmol/l (obecność choroby wieńcowej lub innych istotnych czynników ryzyka) (2,C)<sup>4</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osiągnięcie tego celu wymaga stosowania diety o zmodyfikowanej zawartości tłuszczu i <b>statyn w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem</b> (1,A)<sup>4</sup></li> <li>• Kombinacja leków zawierająca leki wiążące kwasy żółciowe, niacynę, probukol lub fibraty może być stosowana jako bardziej intensywna terapia, w celu dalszej redukcji stężenia LDL-C (1,B)<sup>4</sup></li> <li>• Lomitapid i mipomersen powinny być rozważone jako leki wspomagające dietę i stosowanie leków obniżających stężenie cholesterolu w celu dalszej redukcji stężenia LDL-C (jeśli afereza lipoprotein jest niedostępna) (1,C)<sup>4</sup></li> </ul>

FH – hipercholesterolemia rodzinna; ChM – choroba miażdżycowa; ChSN - choroba sercowo-naczyniowa; HDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; TG – trójglicerydy; RCT – randomized controlled trial; PTK/PGR - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne/Polska Grupa Robocza International University Family Medicine Club; LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; PCSK9 – *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*; PFP - Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia

Źródło: 15\_OT\_4350\_8\_ROSULIP\_PLUS\_[rozuwastatyna+ezetymib]

Dodatkowo przeszukano bazę **Prescrire** pod kątem zaleceń terapeutycznych w przypadku pacjentów z hipercholesterolemią, z uwzględnieniem hipercholesterolemii rodzinnej i pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego lub rewaskularyzacji tętnic. W efekcie znaleziono zalecenia dotyczące stosowania terapii skojarzonej w przypadku, gdy monoterapia statynami zawodzi. Zalecenia te wskazywały na większe bezpieczeństwo włączenia do leczenia gemfibrozylu lub kolestyraminy zamiast ezetymibu, ze względu na możliwy wzrost ryzyka zachorowań na nowotwory podczas stosowania ezetymibu. Podkreślony został również brak dowodów na obniżanie chorobowości lub śmiertelności przez stosowanie ezetymibu, również w połączeniu z simwastatyną. Zwrócono natomiast uwagę na zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony układu mięśniowego, w tym rhabdomyolizy, w wyniku stosowania terapii skojarzonej.

Źródło: [Prescrire 2007, Prescrire 2010, Prescrire 2010\_2]



### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowiska w sprawie stosowania terapii skojarzonej ezetymib + atorwastatyna w leczeniu: *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*

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Według opinii eksperta klinicznego najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w populacji wnioskowanej jest atorwastatyna oraz rozuwastatyna lub leczenie skojarzone z użyciem tych statyn z ezetymibem. Jednocześnie wskazano, że najtańszą technologią jest połączenie rozuwastatyny i ezetymibu w jednej tabletkie. Ekspert podkreślił również, że wprowadzenie leku na listę leków refundowanych poszerzy wachlarz dostępnych opcji terapeutycznych na rynku polskim. Prawdopodobnie lek Atozet będzie szczególnie pożądanym przez chorych źle tolerujących rozuwastatynę.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne obecne w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	<p>W Polsce stosowana jest (...) terapia dwiema statynami w połączeniu z ezetymibem, czyli rozuwastatyna, bądź atorwastatyna. Na rynku jest dostępny preparat rosuvastatinum 10 mg + ezetymibum 10 mg oraz rosuvastatinum 20 mg + ezetymibum 10 mg.</p> <p>Wprowadzenie preparatów, które są przedmiotem tej ekspertyzy rozszerzy listę leków w omówionych wskazaniach. Ponadto umożliwi zastosowanie ocenianego preparatu np. u chorych źle tolerujących rozuwastatynę.</p>	<p>Wnioskowana technologia może zastąpić stosowanie dwóch leków, tzn. atorwastatyny w dawkach 20 mg, 40 mg lub 80 mg w połączeniu z ezetymibem. Może być również zastosowana u osób, które nie tolerują rosuvastatyny, a jednocześnie wymagają znacznej redukcji LDL-C.</p>	<p>(...) jest to produkt zawierający rozuwastatynę + ezetymib</p>	<p>Najskuteczniejszą terapią są statyny w dużych dawkach (rozuwastatyna 40 mg i atorwastatyna 80 mg) oraz terapia skojarzona, czyli dodanie do statyny ezetymibu w dawce 10 mg.</p>	<p>Leczenie zaburzeń lipidowych, w tym terapia skojarzona (statyna plus ezetymib) stosowane jest w Polsce zgodnie z wytycznymi europejskich towarzystw naukowych dotyczących postępowania w dyslipidemii, hipercholesterolemii rodzinnej, w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych oraz zgodnie z wytycznymi ekspertów Polskiego Forum Lipidowego.</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę zostały zaktualizowane o dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. Poz. 68), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu identycznym z podanym we wniosku jest jeden produkt leczniczy, zawierający ezetymib. We wskazaniach zbliżonych do przedstawionego we wniosku, objęte refundacją są leki z grupy statyn, w tym zawierające atorwastatynę. Do innych leków refundowanych w leczeniu chorób związanych z nieprawidłową gospodarką lipidową należą fibraty, tj. ciprofibrat i fenofibrat, jednak preparaty zawierające te substancje są zarejestrowane jako uzupełnienie postępowania nefarmakologicznego w zakresie następujących wskazań: leczenie ciężkiej hipertriglicerydemii z małym stężeniem cholesterolu o dużej gęstości (HDL) lub bez; mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane; mieszana hiperlipidemia u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenia triglicerydów oraz cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane.

**Tabela 11. Przegląd refundowanych, jednoskładnikowych produktów leczniczych zawierających substancje lecznicze, wchodzące w skład produktu, którego dotyczy wniosek [PLN]**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (min - max)	Cena detaliczna (min - max)	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta (min - max)
<b>Kategoria: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>									
Ezetym b	Ezetrol, tabl., 10 mg	28 szt.	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	122,67	143,74	143,74	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	30%	43,12
Atorwastatyna	Tabletki powlekane, 10 mg	30 szt.	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inih bitory reduktazy HMG-CoA	3,08 - 7,99	4,53 - 9,69	4,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*. Większość produktów jest również refundowana we wskazaniu pozarejestracyjnym: ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem pow kłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów.	30%	1,67 - 6,83
		60 szt.		6,38 - 15,98	9,16 - 19,24	8,18			3,43 - 13,51
		90 szt.		23,76 - 23,81	28,39 - 28,44	12,27			19,8 - 19,85
	Tabletki powlekane, 20 mg	30 szt.		6,16 - 15,98	8,93 - 19,24	8,18			3,2 - 13,51
		60 szt.		12,77 - 23,22	17,52 - 28,49	16,36			6,07 - 17,04
		90 szt.		32,72 - 34,02	39,77 - 41,14	24,54			22,59 - 23,96
	Tabletki powlekane, 30 mg	30 szt.		14,36	18,52	12,27			9,93
		60 szt.		28,62	35,47	24,54			18,29
	Tabletki powlekane, 40 mg	30 szt.		12,31 - 31,97	17,04 - 37,68	16,36			5,59 - 26,23
		60 szt.		25,53 - 46,12	33,23 - 54,85	32,72			10,33 - 31,95

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (min - max)	Cena detaliczna (min - max)	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta (min - max)
		90 szt.		42,4 - 75,6	52,9 - 87,76	49,08			18,54 - 53,4
	Tabletki powlekane, 60 mg	30 szt.		34,56	41,71	24,54			24,53
	Tabletki powlekane, 80 mg	30 szt.		25,68 - 51,8	33,38 - 60,81	32,72			10,48 - 37,91

\*Zarejestrowane wskazania dla wszystkich produktów leczniczych zawierających atorwastatynę:

Hipercholesterolemia:

Atorwastatyna jest stosowana jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji Fredrickson'a) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia.

Atorwastatyna jest również stosowana w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu-LDL u dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej (np. afereza cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym:

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.

We wskazaniach do stosowania niektórych produktów leczniczych nie ma informacji dotyczącej stosowania w populacji pediatrycznej.

Źródło: *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Charakterystyki Produktów Leczniczych*

Tabela 12. Przegląd substancji czynnych i produktów leczniczych, stosowanych we wskazaniach zbliżonych do wskazania objętego wnioskiem [PLN]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (min - max)	Cena detaliczna (min - max)	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta (min - max)
<b>Kategoria: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>									
Lowastatyna*	Tabletki, 20 mg	28 szt.	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,99 - 13,93	13,67 - 15,71	3,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>1</sup> oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym: ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą m kroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%	11,3 - 13,34
Rosuwastatyna*	Tabletki, 20 mg	28 szt.	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	11,61 - 19,44	16,13 - 24,35	15,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>2</sup>	30%	5,44 - 13,66
		30 szt.		12,42	17,15	16,36			5,7
		56 szt.		23,19	30,51	30,51			9,15
	Tabletki, 40 mg	28 szt.		22,68 - 38,88	29,97 - 46,98	29,97 - 30,54			8,99 - 25,6
		56 szt.		46,4	58,1	58,1			17,43

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (min - max)	Cena detaliczna (min - max)	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta (min - max)	
Simwastatyna*	Tabletki powlekane, 20 mg	28 szt.	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	2,16 - 15,52	3,89 - 17,92	3,89 - 5,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>3</sup> . Większość produktów jest też refundowanych we wskazaniu pozarejestracyjnym: ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą m kroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów		1,17 - 14,36	
		30 szt.		2,38 - 12,64	4,23 - 15,01	4,23 - 5,45			1,27 - 11,2	
		98 szt.		18,36	23,62	17,81			11,15	
		100 szt.		7,19	11,95	11,95			3,59	
	Tabletki powlekane, 40 mg	28 szt.	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	4,32 - 24,19	7,48 - 28,34	7,48 - 10,18		30 %		2,24 - 21,21
		30 szt.		4,75 - 21,6	8,1 - 25,79	8,1 - 10,91				2,43 - 18,15
		100 szt.		14,4	21,97	21,97				6,59

\* Przedstawiono dane dotyczące produktów leczniczych zawierających substancje lecznicze z grupy statyn w dawkach analogicznych do dawek atorwastatyny we wnioskowanych produktach

<sup>1</sup> Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii (hiperlipoproteinemia typu IIa i IIb) w kompleksowym leczeniu u pacjentów, u których odpowiednia dieta i inne niefarmakologiczne metody leczenia były nieskuteczne. Spowolnienie rozwoju miażdżycy naczyń wieńcowych u pacjentów z chorobą wieńcową w kompleksowym leczeniu zmierzającym do zmniejszenia stężenia całkowitego cholesterolu i cholesterolu LDL.

<sup>2</sup> Pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych niefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające. Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL), lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe. Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka.

Niektóre produkty lecznicze zawierające rosuwastatynę posiadają powyższe wskazania, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii.

<sup>3</sup> Leczenie hipercholesterolemii pierwotnej lub mieszanej dyslipidemii, jako produkt leczniczy uzupełniający dietę, gdy odpowiedź na leczenie dietetyczne i inne niefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca. Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, jako produkt leczniczy uzupełniający dietę i inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. LDL-afereza) lub gdy takie metody są niewłaściwe. Zmniejszenie zachorowalności i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego, jako leczenie wspomagające mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka oraz uzupełnienie innego leczenia zapobiegającego chorobom serca i naczyń.

Niektóre produkty lecznicze zawierające simwastatynę są zarejestrowane w węższym zakresie wskazań. Powyższe wskazania dotyczą zdecydowanej większości produktów.

Źródło: *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; Charakterystyki Produktów Leczniczych*

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W analizie klinicznej wnioskodawcy jako technologię alternatywną dla preparatu złożonego z atorwastatyny i ezetymibu we wskazanym wskazaniu, uwzględniono terapię skojarzoną preparatami atorwastatyny i ezetymibu, przyjmowanymi oddzielnie. Zarówno produkty lecznicze zawierające atorwastatynę, jak i produkt zawierający ezetymib były objęte refundacją w momencie składania wniosku (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r.) i znajdują się również na liście refundacyjnej obowiązującej na dzień zakończenia pracy nad AWA (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. Poz. 68).

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora.

**Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<b>Komparator</b> Terapia skojarzona w postaci atorwastatyny i ezetymibu stosowanych w oddzielnych preparatach	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zgodność wskazań objętych wnioskiem ze wskazaniami refundacyjnymi ezetymibu</li> <li>- finansowanie obydwu substancji czynnych ze środków publicznych</li> <li>- zgodność ze schematem komparatora (statyna + ezetymib) dla pozytywnie zaopiniowanego przez Agencję w kwietniu 2015 r. produktu złożonego Rosulip Plus, zawierającego ezetymib i rosuwastatynę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- terapia skojarzona statyną i ezetymibem jest zalecana w rekomendacjach dotyczących praktyki klinicznej, w przypadku pacjentów z hipercholesterolemią, u których monoterapia statyną w maksymalnej dawce oraz zmiana statyny na inną nie przynoszą oczekiwanych rezultatów lub pacjenci nie mogą przyjmować maksymalnych dawek statyn;</li> <li>- ekspert kliniczny opierając się na wytycznych praktyki klinicznej i opublikowanych badaniach, potwierdził zasadność stosowania terapii skojarzonej atorwastatyną i ezetymibem we wskazaniach określonych przez wnioskodawcę oraz wskazał, że produkt złożony, będący przedmiotem wniosku mógłby zastąpić dotychczas stosowaną praktykę podawania składowych terapii oddzielnie.</li> </ul>

#### **Komentarz analityków Agencji**

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla interwencji poddawanej ocenie powinna być aktualnie stosowana w danym wskazaniu praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, którą wnioskowana technologia mogłaby zastąpić. W związku z tym analitycy Agencji zgadzają się z wnioskodawcą, co do wyboru terapii złożonej preparatami atorwastatyny i ezetymibu, stosowanymi w oddzielnych tabletkach, jako komparatora dla wnioskowanej technologii.

Opinia eksperta uzyskana przez Agencję potwierdza stosowanie statyn w połączeniu z ezetymibem jako praktykę kliniczną we wskazaniach podanych we wniosku.

W rekomendacjach nie odnaleziono informacji, aby po niepowodzeniu leczenia statyną konieczna była zmiana na inny rodzaj statyn, a jedynie konieczność zwiększania jej dawki do wartości maksymalnych. W przypadku osób, u których LDL-C mimo tego leczenia pozostaje nadal zbyt wysokie, należy brać pod uwagę leczenie skojarzone.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy jest ocena efektywności klinicznej zastosowania preparatu złożonego Atozet (ezetymib + atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów (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, w porównaniu do terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego produktu leczniczego, tj. ezetymib + atorwastatyna.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci ( $\geq 18$ lat) z hipercholesterolemią (LDL-C powyżej 100 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.	Pacjenci z innymi wskazaniami niż zawarte we wniosku; badania na zdrowych ochotnikach; brak wymogu wcześniejszego leczenia statynami.	Włączano badania z populacją z hipercholesterolemią z poziomem LDL-C ( $> 100$ mg/d), tj. szerszą niż populacja wnioskowana (LDL-C $> 130$ mg/d).
Interwencja	Atozet (ezetym b + atorwastatyna) (10 mg/d + 10-80 mg/dl)	Dawkowanie preparatu złożonego lub komparatora niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego; dawki składowych preparatu złożonego lub komparatora niezgodne z charakterystyką produktu leczniczego.	Włączano badania bez względu na dawkę atorwastatyny w preparacie złożonym.
Komparatory	Terapia skojarzona za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego: ezetymib (10 mg/d) + atorwastatyna (10-80 mg/d)		
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Względna (procentowa) zmiana parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowych.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>Poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem;</li> <li>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>Próby wątrobowe.</li> </ul>	Brak.	Brak istotnych klinicznie punktów końcowych w zakresie skuteczności.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją.	Opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania; badania poglądowe; badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją; badania retrospektywne, analizy post-hoc; badania bez grupy kontrolnej (obserwacyjne); abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.	Bez uwag.
Inne	Prace opublikowane w języku polskim, angielskim.	Brak.	Bez uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukano trzy podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE, Embase i The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano bazy Centre for Reviews and Dissemination, INAHTA, stronę ClinicalTrials.gov. Pierwotne badania kliniczne oraz opracowania wtórne były wyszukiwane w referencjach odnalezionych wcześniej opracowań. Przeszukane źródła były zgodne z wytycznymi Agencji. Wnioskodawca wskazał, iż wyszukiwanie dla analizowanej interwencji prowadzono w okresie od 29.12.2015<sup>5</sup> do 05.01.2016 r.

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania nie zastosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Strategia wyszukiwania wnioskodawcy była odpowiednio czuła, co zostało zweryfikowane podczas kontrolnego wyszukiwania przez Agencję. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych kwerend (uwzględniono słowa kluczowe dotyczące interwencji oraz typu badania). Wnioskodawca zadeklarował, że w przeglądzie brały udział trzy osoby.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem kwerend dotyczących leku. Przeszukania zostały przeprowadzone dnia 09.06.2016 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Wnioskodawca przeprowadził także drugie wyszukiwanie badań pierwotnych, zmieniając kryteria włączenia w zakresie interwencji, technologii opcjonalnej oraz punktów końcowych. Ponowna selekcja abstraktów została przeprowadzona w celu odnalezienia badań klinicznych, w których próba będzie w pełni odzwierciedlać populację docelową (selekcję prac włączonych do opracowania przedstawiono na str. 23 AKL wnioskodawcy).

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych, odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące preparat złożony z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu, jednak zostało ono przeprowadzone na populacji szerszej niż wnioskowana tj. wśród chorych z hipercholesterolemią z poziomem LDL-C (> 100 mg/d) oraz leczonych jak i nieleczonych statynami przed włączeniem do badania.

<sup>5</sup> Wnioskodawca wskazał, iż wyszukiwanie dla analizowanej interwencji prowadzono w okresie od 29.12.2014 roku<sup>5</sup>, Agencja uznała to za błąd pisarski.

Z uwagi na brak innych dowodów naukowych, w których porównywano by technologię ocenianą z wybranym komparatorem, zdecydowano się na włączenia badania, pomimo iż charakterystyka wejściowa pacjentów nie w pełni odpowiadała wnioskowanej populacji.

Dodatkowo w wyniku przeglądu w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki 9 badań klinicznych z randomizacją dotyczących analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu względem atorwastatyny w monoterapii. Z punktu widzenia ocenianego problemu decyzyjnego uznano za niezasadne przytaczanie w ramach analizy weryfikacyjnej tych badań, ponieważ odbiegają od przyjętego celu analizy (badania porównujące preparat złożony względem terapii skojarzonej). W związku z tym, że nie wnoszą one kluczowych informacji do podjęcia decyzji o refundacji preparatu, a także w celu zachowania przejrzystości dokumentu, nie zostały one uwzględnione w AWA (szczegółowy opis i wyniki badań znajdują się w AKL wnioskodawcy, str. 56-81).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania włączonego przez wnioskodawcę (ATO vs EZE + AS)<sup>6</sup>, odpowiadającego celowi przedłożonej analizy klinicznej.

---

<sup>6</sup> ATO – Atozet  
AS – Atorwastatyna  
EZE - Ezetymib

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – ATO vs EZE + AS

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Bays 2015</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck &amp; Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.</p>	<p>- 2 wieloośrodkowe badania* (<i>clinicaltrials.gov</i>: NCT01370590 i NCT01370603), każde z badań miało po dwa okresy, oba okresy dzielił 6 tygodniowy czas „wypłukania”, w trakcie którego pacjenci otrzymywali placebo. Oprócz ezetymibu w dawce 10 mg, pacjenci w badaniu 1 pacjenci przyjmowali atorwastatynę w dawce 20 mg, natomiast w badaniu 2 w dawce 40 mg.</p> <p>- oba badania w układzie naprzemiennym (<i>crossover studies</i>), przed leczeniem 5 tygodniowy okres <i>wash-out</i>, 2 tyg. pojedynczo zaślepione w trakcie placebo <i>run-in</i>, i 2 x 6 tygodniowe okresy leczenia rozdzielone 6-tygodniowym okresem wypłukiwania.</p> <p>- randomizacja blokowa;</p> <p>- podwójnie zaślepione**, zamaskowane (<i>double blind, double dummy</i>);</p> <p>- przed rozpoczęciem leczenia pacjenci otrzymywali wskazówki żywieniowe, dietetyczne oraz w zakresie przestrzegania zaleceń podczas leczenia,</p> <p>- hipoteza - brak informacji,</p> <p>- Jadad 5/5,</p> <p>- analiza skuteczności była przeprowadzona jako <i>PP</i> (analiza skuteczności dla I-o rządowego punktu końcowego wg <i>FAS</i>); analiza bezpieczeństwa u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku;</p> <p>- każde z badań miało po dwa okresy, które dzielił 6 tygodniowy czas „wypłukania”,</p> <p><u>Okres interwencji:</u> 2 x 6 tygodni (każdą z interwencji stosowano 6 tygodni)</p> <p><u>Schematy leczenia</u></p> <p>- <u>Badanie 1:</u> ATO 10 / 20 mg → EZE 10 mg + AS 20 mg.</p> <p>- <u>Badanie 2:</u> ATO 10 / 40 mg → EZE 10 mg + AS 40 mg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- Populacja z hipercholesterolemią od co najmniej 18 do 80 lat;</p> <p>- Pacjenci z niskim, umiarkowanym i umiarkowanie wysokim ryzykiem (ryzyko oceniane zgodnie z wytycznymi NCEP ATP III), którzy nie byli wcześniej leczeni statynami z LDL-C w zakresie od 130 do 300 mg/dL (pacjenci z niskim ryzykiem), od 100 do 300 mg/dL (pacjenci z umiarkowanym ryzykiem) oraz od 100 do 275 mg/dL (pacjenci z ryzykiem od umiarkowanego do ciężkiego) lub pacjenci przyjmujący obecnie statyny lub ezetymib w skojarzeniu ze statynami z LDL-C w przedziale zdefiniowanym dla pacjentów wcześniej nieleczonych, mogący przerwać dotychczasowe leczenie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- Co najmniej 2-krotne przekroczenie prawidłowego poziomu aminotransferaz wątrobowych (ALT, AST);</p> <p>- Kinaza kreatyninowa (CK) &gt;3 razy powyżej poziomu prawidłowego; TG &gt; 400 mg/dL;</p> <p>- W historii choroby stwierdzona miopatia lub rhabdomioliza w wyniku leczenia statynami lub ezetymbem;</p> <p>- Nadwrażliwość lub nietolerancja atorwastatyny lub ezetymibu;</p> <p>- Zastoinowa niewydolność serca (klasa III NYHA), niekontrolowane zaburzenia rytmu serca, homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub afereza LDL;</p> <p>- Częściowe obejście jelita krętego, by-pass żołądka, lub inne istotne zaburzenia wchłaniania jelitowego;</p> <p>- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</p> <p>- eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</p> <p>- Istotna klinicznie choroba nerek.</p> <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu</u></p> <p>Badanie 1<sup>^</sup> Grupa ATO: 203; Grupa EZE + AS: 203</p> <p>Badanie 2<sup>^^</sup> Grupa ATO: 164; Grupa EZE + AS: 164</p> <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia ± SD):</u></p> <p>Badanie 1: Grupa ATO: 55,5 ± 9,9</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>- względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia;</p> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>- względna (procentowa) zmiana poziomu pozostałych parametrów lipidowych (TC, TG, HDL-C, nie-HDL-C, apolipoproteiny B) w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia;</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>- zdarzenia niepożądane ogółem;</p> <p>- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</p> <p>- poważne zdarzenia niepożądane;</p> <p>- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia;</p> <p>- aktywności enzymów wątrobowych i kinazy keratyninowej.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Grupa EZE + AS: 56,6 ± 8,9 Badanie 2: Grupa ATO: 56,1 ± 9,6 Grupa EZE + AS: 54,7 ± 9,1 <u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Badanie 1: 42 (10,3%) Badanie 2: 44 (13,4%)	

ATO – Atozet; EZE + AS – ezetymib + atorwastatyna; PP - analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. *per protocol analysis*); FAS – (ang. *full analysis set*) – populacja obejmująca pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, u których zebrano wyniki wyjściowe oraz przeprowadzono przynajmniej 1 obserwację; TC – cholesterol całkowity; TG – trójglicerydy; HDL-C - stężenie cholesterolu o wysokiej gęstości (high density lipoprotein); nie-HDL-C - liczony jako różnica stężeń cholesterolu całkowitego i cholesterolu HDL.

\* rekrutację pacjentów do badania 1-go rozpoczęto 29 września 2011 roku i zakończono 30 maja 2012 r.; natomiast w przypadku drugiego badania rekrutacja trwała od 3 października 2011 r. do 20 kwietnia 2012 r. - Badanie 1: w 57 ośrodkach rekrutacja, w 54 ośrodkach randomizacja; Badanie 2: w 56 ośrodkach rekrutacja, w 45 ośrodkach randomizacja;

\*\* Autorzy badania podali, że wszystkie osoby zaangażowane w alokację pacjentów do grup zostały zaślepienie, w tym: badacz, personel w ośrodku, monitor badania oraz personel z ośrodka centralnego.

^ 686 pacjentów, którzy byli po wstępnej kwalifikacji do badania nie wzięło udziału w randomizacji z powodu zakończenia etapu badania etapu badania przez sponsora w wyniku osiągnięcia zaplanowanej wcześniej liczności próby (n = 377) oraz z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacji (n = 295);

^^ 242 pacjentów, którzy byli po wstępnej kwalifikacji do badania nie wzięło udziału w randomizacji z powodu zakończenia etapu badania przez sponsora (n = 37) oraz z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacji (n = 197);

#### 4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję do analizy oceniającej skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania leku Atozet włączono 1 publikację opisującą 2 badania RCT (dalej badanie 1 i badanie 2), w których porównano terapię złożoną (ATO - Atozet) z terapią skojarzoną (EZE + AS – ezetymib + atorwastatyna). Badania różniły się jedynie przyjmowaną przez pacjentów dawką atorwastatyny, tj. w badaniu 1 podawano 20 mg, a w badaniu 2 40 mg statyny. Badania dotyczące porównania technologii wnioskowanej z atorwastatyną w monoterapii, z uwagi na brak powiązania z celem AKL wnioskodawcy nie zostały poniżej omówione.

Badania opisane w Bays 2015, będące podstawą wnioskowania o różnicy w efektywności lub jej braku między technologią wnioskowaną a terapią skojarzoną z dwóch substancji będących składowymi tego leku, oceniono w 5- punktowej skali Jadada, przyznając max. liczbę punktów. Badania te opisano jako przeprowadzone z randomizacją blokową oraz jako podwójnie zaślepienie. Autorzy badania podali, że na etapie alokacji pacjentów do grup nikt z personelu medycznego (badacz, monitor, personel w ośrodku regionalnym i centralnym, pacjent, monitor) nie wiedział do której z dwóch grup trafił pacjent. W badaniach zastosowano także podwójne maskowanie (ang. *double dummy*), polegające na podaniu pacjentom dodatkowej tabletki - placebo, w grupie otrzymującej lek wnioskowany imitujące leczenie aktywne. Od 84 do 92% pacjentów ukończyło badanie 1 oraz badanie 2., a głównym powodem przerwania leczenia było wystąpienie działań niepożądanych.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa została wykonana w populacjach *PP* (ang. *per-protocol*), określonej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Jedynie w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego (względna (procentowa) zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia) ocenę wykonywano w populacji *FAS* (ang. *full analysis set*), definiując ją jako wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, dla których dostępne były dane wyjściowe do analizy, oraz u których przeprowadzono przynajmniej 1 obserwację w trakcie leczenia.

#### Komentarz analityków Agencji

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną badań w skali Jadada.

Należy jednak zwrócić uwagę, że w publikacji Bays 2015 bezpośrednio nie wskazano hipotezy badawczej.

W dokumencie FDA opisującym badania omówione w Bays 2015 podano, że w badaniach sprawdzano równoważność testowanych grup.

[Źródło: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/200153Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/200153Orig1s000MedR.pdf)],

Zgodnie z informacją podaną w ChPL Atozet, technologię wnioskowaną cechuje równoważność biologiczna z równoczesnym podawaniem odpowiednich dawek ezetymibu oraz atorwastatyny w tabletkach.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

*Do badania Bays 2015a [w AWA badanie Bays 2015 – przypis analityków] kwalifikowano pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią zarówno leczonych jak i nieleczonych statynami przed włączeniem do badania. W kryteriach włączenia nie wspomniano nic na temat rekrutacji pacjentów w stanie po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanie po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, z hipercholesterolemią rodzinną. Charakterystyka wejściowa populacji również nie potwierdza udziału w badaniu pacjentów z powyższymi schorzeniami.*

Wnioskodawca przedstawił ograniczenia do badań porównujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) względem atorwastatyny podawanej w monoterapii. Z uwagi na to, że atorwastatyna w monoterapii nie stanowiła odpowiedniego komparatora dla ocenianej interwencji (produkt złożony: ezetymib + atorwastatyna) w zakresie analizowanego wskazania klinicznego w niniejszym rozdziale nie przedstawiano tych ograniczeń [szczegóły dotyczące ograniczeń badań klinicznych dla takiego porównania znajdują się w AKL wnioskodawcy, str. 87-89].

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak możliwości porównania technologii wnioskowanej z komparatorem w próbie w pełni odzwierciedlającej populację badaną, ze względu na brak takich doniesień naukowych. Przedstawione wyniki z dwóch badań (Bays 2015), z uwagi na mniej zaawansowaną postać choroby, mogą być zawyżone.

- W publikacji podano jedynie, że planowana liczba pacjentów, biorących udział w badaniu została osiągnięta jeszcze przed zakończeniem etapu kwalifikacji do badania (*screened*). Pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani ale nie wzięli udziału w randomizacji zostali wyłączeni z dalszego etapu przez sponsora.
- Badania opisane w Bays 2015 zostały przeprowadzone na podstawie parametrów biochemicznych, nie wykazano natomiast związku pomiędzy tymi parametrami z wpływem na istotne klinicznie punkty końcowe (m.in. częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych).
- Wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa terapii atorwastatyną w skojarzeniu z ezetymibem raportowano w badaniach dla relatywnie krótkiego okresu obserwacji (6 tygodni). Należy mieć na uwadze, że przyjęty czas obserwacji może być niewystarczający do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia terapią złożoną z dwóch substancji czynnych.

#### 4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził syntezę ilościową dla dwóch badań opisanych w publikacji Bays 2015 (*Clinicaltrials.gov*: NCT01370590 i NCT01370603), które dotyczyły oceny skuteczności terapii złożonej vs terapia skojarzona. W opinii Agencji nie ma możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników zidentyfikowanych badań ze względu na różnice dotyczące przede wszystkim wielkości dawek (heterogeniczność interwencji). W badaniu pod akronimem NCT01370590, pacjenci przyjmowali atorwastatynę w dawce 20 mg, natomiast w badaniu NCT01370603 40 mg. Z uwagi na to, że Agencja nie akceptuje podejścia wnioskodawcy wyniki przeprowadzonych metaanaliz, nie zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu.

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *niewielka liczba badań włączonych do analizy skuteczności w zakresie porównania terapii złożonej względem terapii skojarzonej – zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna, w którym charakterystyka wejściowa pacjentów nie w pełni odpowiadała wnioskowanej populacji (...).*

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił ograniczenia do badań porównujących terapię skojarzoną (ezetymib + atorwastatyna) względem atorwastatyny podawanej w monoterapii. Z uwagi na to, że atorwastatyna w monoterapii nie stanowiła odpowiedniego komparatora dla ocenianej interwencji (produkt złożony: ezetymib + atorwastatyna) w zakresie analizowanego wskazania klinicznego w niniejszym rozdziale nie przedstawiano tych ograniczeń [szczegóły dotyczące ograniczeń badań klinicznych znajdują się w AKL wnioskodawcy, str. 87-89].

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W AKL wnioskodawcy w wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego zawierającego atorwastatynę w połączeniu z ezetymibem w dawce 80 mg. Należy mieć na uwadze, że przyjmowanie przez pacjentów wyższych dawek statyn, może się wiązać z wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

## 4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności stosowania produktu leczniczego Atozet na podstawie Bays 2015 (2 wielośrodkowe badania RTC, podwójnie zaślepione, typu *cross-over*).

Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki w tabelach, dla których wnioskodawca wskazał, iż uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano **pogrubioną czcionką**.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Względna zmiana poziomu LDL-C w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia

Tabela 16. Wyniki analiz skuteczności terapii ATO vs EZE + AS – poziom LDL-C, Bays 2015

Punkt końcowy	Badanie (dawkowanie)	Okres obserwacji	ATO		EZE + AS		LSMD (97,5% CI)*
			N (zakres)	Średnia (%)	N (zakres)	Średnia (%)	
zmiana poziomu LDL-C względem <i>baseline</i>	Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	353	-54,0	346	-53,8	-0,2 (-1,7; 1,3)
	Badanie 2 (10 i 40 mg)		280	-58,9	280	-58,7	-0,2 (-1,9; 1,4)

LSMD – (*Least Square Mean*). Średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów. Populacja *PP*. Autorzy badania podali, że wyniki dla populacji *FAS* były podobne do wyników z populacji *PP*.

\*Równoważność została potwierdzona jeśli przedział ufności 97,5% dla różnicy średnich pomiędzy porównywanymi ramionami w zmianie procentowej stężenia LDL-C zawiera się w przedziale  $\pm 4\%$ .

W dokumencie FDA dotyczącym omówienia wyników z badań opisanych także w publikacji Bays 2015 wyjaśniono, że zgodnie z zapisami protokołów tych badań zastosowano 97,5% CI (ocena równoważności), w celu włączenia wartości 0 jako granicy przedziału ufności, w przypadku gdy 95% CI byłby całkowicie  $< 0$  lub całkowicie  $> 0$ . Dla większości otrzymanych wyników w badaniach, 95% CI zawiera 0, a więc ekspansja na 0 jako przedział ufności nie obyla konieczna.

[Źródło: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/200153Orig1s000StatR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/200153Orig1s000StatR.pdf)]

Analiza statystyczna nie wykazała, aby stosowanie terapii złożonej (ATO) powodowało istotne statystycznie zmniejszenie stężenia LDL-C w porównaniu do terapii skojarzonej.

##### Względna zmiana parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej po 6 tygodniach leczenia

Tabela 17. Wyniki analiz skuteczności terapii ATO vs EZE + AS – Bays 2015

Badanie (dawkowanie)	Okres obserwacji	ATO		EZE + AS		LSMD (97,5% CI)*
		N (zakres)	Średnia (%)	N (zakres)	Średnia (%)	
Zmiana poziomu TC względem <i>baseline</i>						
Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	352 - 353	-38,1	345 - 346	-38,5	0,3 (-0,8; 1,4)
Badanie 2 (10 i 40 mg)		278 - 280	-43,0	279 - 280	-42,9	-0,1 (-1,4; 1,2)
Zmiana poziomu TG względem <i>baseline</i>						
Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	352 - 353	-28,3	345 - 346	-29,9	1,6 (-3,2; 6,3)
Badanie 2 (10 i 40 mg)		278 - 280	-36,2	279 - 280	-36,2	0,0 (-4,9; 4,9)
Zmiana poziomu HDL-C względem <i>baseline</i>						
Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	352 - 353	-5,4	345 - 346	4,5	0,8 (-0,6; 2,2)
Badanie 2 (10 i 40 mg)		278 - 280	2,3	279 - 280	2,6	-0,3 (-1,8; 1,2)
Zmiana poziomu nie-HDL-C względem <i>baseline</i>						
Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	352 - 353	-50,1	345 - 346	-50,2	0,0 (-1,3; 1,4)
Badanie 2 (10 i 40 mg)		278 - 280	-55,4	279 - 280	-55,2	-0,2 (-1,7; 1,4)
Zmiana poziomu apolipoproteiny B względem <i>baseline</i>						
Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	352 - 353	-42,6	345 - 346	-43,3	0,7 (-0,6; 1,9)
Badanie 2 (10 i 40 mg)		278 - 280	-55,4	279 - 280	-55,2	-0,5 (-1,9; 1,0)

\* Równoważność została potwierdzona jeśli przedział ufności 97,5% dla różnicy średnich pomiędzy porównywanymi ramionami w zmianie procentowej stężenia LDL-C zawiera się w przedziale  $\pm 4\%$ , nie-HDL-C – parametr, który wylicza się poprzez odjęcie stężenia HDL-C od stężenia cholesterolu całkowitego

Stosowanie terapii złożonej (ATO) nie powodowało istotnego statystycznego zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów, nie-HDL-C, Apo B, a także zwiększenia stężenia HDL-C w porównaniu do terapii skojarzonej.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Bays 2015 oceniano także profil bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego względem ezetymibu i atorwastatyny podawanych oddzielnie w analizowanej populacji.

Nie zarejestrowano wystąpienia zgonu w żadnej z badanych grup. Ponadto nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem, także w ocenie badacza.

Częstość przerwania leczenia z powodu wystąpienia klinicznych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. 1,6% chorych z grupy otrzymującej terapię złożoną ATO przerwało udział w badaniu w porównaniu do 2,6% w grupie leczonej terapią skojarzoną (EZE/AS).

W poniższej tabeli przedstawiono pozostałe wyniki dotyczące bezpieczeństwa ATO w porównaniu z EZE + AS w populacji dorosłej z hipercholesterolemią.

**Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa ATO vs EZE + AS – Bays 2015**

Badanie (dawkowanie)	Okres obserwacji	ATO		EZE + AS		Różnica <sup>^</sup> (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
Zdarzenia niepożądane ogółem ( $\geq 1$ )						
Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	94 (24,5)	388	103 (26,5)	-2,04 (-7,58; 3,50)
Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	31 (30,0)	313	86 (27,5)	2,49 (-4,33; 9,30)
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem w ocenie badacza						
Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	15 (3,9)	388	17 (4,4)	-0,46 (-3,19; 2,24)
Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	25 (8,3)	313	146 (5,1)	3,16 (-0,40; 6,93)
Poważne działania niepożądane**						
Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	2 (0,5)	388	4 (1,0)	-0,51 (-2,12; 0,92)
Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	3 (1,0)	313	2 (0,6)	0,35 (-1,37; 2,22)
Wycofanie z udziału w badaniu ogółem						
Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	6 (1,6)	388	10 (2,6)	N/A
Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	5 (1,7)	313	8 (2,6)	N/A
Wycofanie z udziału w badaniu związane z leczeniem						
Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	5 (1,3)	388	8 (2,1)	N/A
Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	3 (1,0)	313	5 (1,6)	N/A
Wycofanie z udziału w badaniu z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych						
Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	1 (0,3)	388	1 (0,3)	N/A
Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	0 (0,0)	313	1 (0,3)	N/A



N/A – nie analizowano; ^ Różnica dla terapii złożonej względem skojarzonej. Różnica i przedział ufności zostały oszacowane w publikacji wykorzystując do tego zmodyfikowany test McNemara.

**Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa ATO vs EZE + AS – Bays 2015**

Pkt końcowy	Badanie (dawkowanie)	Okres obserwacji	ATO		EZE + AS		Różnica^ (95% CI)	Wartość p
			N	n (%)	N	n (%)		
Próby wątrobowe	ALT ≥ 3 x ULN							
	Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	1 (0,3)	388	1 (0,3)	0,00 (-1,19; 1,20)	0,991
	Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	1 (0,3)	313	2 (0,6)	-0,31 (-1,98; 1,19)	0,569
	ALT ≥ 5 x ULN							
	Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	0 (0,0)	388	1 (0,3)	-0,26 (-1,42; 0,71)	0,310
	Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	1 (0,3)	313	0 (0,0)	0,33 (-0,86; 1,78)	0,303
	AST ≥ 3 x ULN							
	Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	1 (0,3)	388	1 (0,3)	0,00 (-1,19; 1,20)	0,991
	Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	0 (0,0)	313	0 (0,0)	0,00 (-1,18; 1,18)	>0,999
	ALT i AST ≥ 3 x ULN							
	Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	1 (0,3)	388	0 (0,0)	-0,26 (-1,42; 0,71)	0,310
	Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	0 (0,0)	313	0 (0,0)	0,00 (-1,18; 1,18)	>0,999
Pozostałe zdarzenia niepożądane	Zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym							
	Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	0 (0,0)	388	0 (0,0)	0,00 (-0,94; 0,94)	0,00
	Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	0 (0,0)	313	1 (0,3)	-0,32 (-1,74; 0,85)	0,308
	Zdarzenia związane z przewodem pokarmowym							
	Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	17 (4,4)	388	14 (3,6)	0,79 (-1,95; 3,59)	0,558
	Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	16 (5,3)	313	19 (6,1)	-0,79 (-4,50; 2,86)	0,660
	Reakcje alergiczne							
	Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	4 (1,0)	388	4 (1,0)	0,01 (-1,67; 1,69)	0,988
	Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	5 (1,7)	313	3 (1,0)	0,69 (-1,29; 2,87)	0,440
	CK ≥ 10 x ULN							
	Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	1 (0,3)	388	0 (0,0)	0,26 (-0,70; 1,44)	0,307
	Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	0 (0,0)	313	0 (0,0)	0,00 (-1,18; 1,18)	>0,999
CK ≥ 10 x ULN + objawy ze strony mięśni								
Badanie 1 (10 i 20 mg)	6 tygodni	383	1 (0,3)	388	0 (0,0)	0,26 (-0,70; 1,44)	0,307	
Badanie 2 (10 i 40 mg)		303	0 (0,0)	313	0 (0,0)	0,00 (-1,18; 1,18)	>0,999	

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa; ULN – górna granica normy;

W zakresie pozostałych parametrów (ALT ≥ 10 x ULN, AST ≥ 5 i 10 x ULN, ALT i AST ≥ 5 i 10 x ULN), w żadnym z badań nie raportowano pacjentów z takimi wynikami.

^ Różnica dla terapii złożonej względem skojarzonej. Różnica i przedział ufności zostały oszacowane w publikacji wykorzystując do tego zmodyfikowany test McNemara.

#### 4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wnioskodawca przedstawił informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w oparciu o dane zawarte w ChPL. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa stosowania preparatu Atozet, w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA), Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) i na stronie internetowej bazy leków DrugLib.

##### **ChPL Atozet**

Zgodnie z ChPL Atozet podczas stosowania leku brak jest zdarzeń niepożądanych, do których występowania dochodzi bardzo często ( $\geq 1/10$ ). Do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: biegunka i ból mięśni.

##### **FDA**

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa analitycy Agencji odnaleźli na stronie FDA komunikat z 2012 r., który wprawdzie nie odnosi się do samego leku Atozet, jednak dotyczy wchodzącej w jego skład statyny. Zgodnie z komunikatem pracownicy służby zdrowia powinni przeprowadzać badanie enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia statynami oraz gdy jest to wskazane klinicznie po rozpoczęciu leczenia. W przypadku wystąpienia w trakcie leczenia uszkodzenia wątroby z objawami klinicznymi i/lub hiperbilirubinemią lub żółtaczką leczenie należy przerwać.

Informacja dotycząca zaburzeń czynności wątroby jest ujęta w ChPL Atozet, jednak odnosi się ona do ezetymibu.

[<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm293670.htm>, data dostępu: 14.07.2016 r.]

##### **EMA i URPL**

Nie odnaleziono żadnych komunikatów.

### 4.3. Komentarz Agencji

Ocena skuteczności preparatu złożonego (Atozet) 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.

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest fakt włączenia tylko jednej publikacji Bays 2015 opisującej dwa badania, w których pacjenci stosowali technologię wnioskowaną. Wspomniane badania zostały przeprowadzone wśród pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią bez względu na fakt leczenia statynami w przeszłości. W kryteriach włączenia nie wspomniano nic na temat rekrutacji pacjentów w stanie po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanie po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, z hipercholesterolemią rodzinną. Charakterystyka wejściowa populacji również nie potwierdza udziału w badaniu pacjentów z powyższymi schorzeniami.

Wyniki obu badań (Bays 2015) wg FDA wskazują, że ezetymib i atorwastatyna podawane łącznie są klinicznie równoważne względem ezetymibu 10 mg i atorwastatyny 20 i 40 mg podawanych oddzielnie.

[Źródło: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/200153Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/200153Orig1s000MedR.pdf)]

Zmiana poziomu wartości cholesterolu LDL-C (pierwszorzędowy punkt końcowy) w grupach chorych otrzymujących terapię złożoną był porównywalny do poziomu otrzymanego u pacjentów leczonych EZE + AS. Zmiana pozostałych parametrów, również była zbliżona w obu grupach. Ponadto nie wykazano różnicy w ocenie profilu bezpieczeństwa obu porównywanych technologii.

Wątpliwości budzą informacje przedstawione w ramach przeprowadzonego badania IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), na które wnioskodawca powołał się w uzasadnieniu dołączonym do wniosku, jako że dodanie ezetymibu do terapii statyną (simwastatyna) „skutkuje dodatkowym

obniżeniem poziomu cholesterolu LDL, co przekłada się na twarde punkty końcowe”. W badaniu IMPROVE-IT przeprowadzonym na 18 tysiącach chorych z grupy wysokiego ryzyka (po ostrym zespole wieńcowym) z poziomem LDL > 79 mg/dL (mediana okresu *follow-up* - 6 lat) przedstawiono wyniki wskazujące, że w grupie leczonej preparatem złożonym uzyskano większą redukcję stężenia LDL-C (-16,7 mg/dl) oraz istotną statystycznie redukcję ryzyka w pierwszorzędownym punkcie końcowym (na I punkt końcowy składał się zgon z przyczyn naczyniowo-sercowych, poważne incydenty wieńcowe (zdefiniowane jako zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udokumentowana niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub jakakolwiek procedura rewaskularyzacji wieńcowej przeprowadzona przynajmniej 30 dni po losowym przydzieleniu leczenia) o 2% (HR=0,936 (0,087; 0,988) p = 0,016) w porównaniu z terapią samą statyną. Redukcja ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów bez zgonu lub udarów bez zgonu wynosiła 10%. Należy jednak zwrócić uwagę, że powyższy pierwszorzędowny punkt końcowy został zdefiniowany jako złożony punkt końcowy, w przypadku oceny pojedynczych punktów końcowych, istotną statystycznie redukcję ryzyka wykazano jedynie w przypadku wystąpienia zawału mięśnia sercowego i niedokrwionego udaru mózgu. Także na stronie internetowej leku Vytorin (preparat złożony simwastatyna + ezetymib oceniany w badaniu IMPROVE-IT), można znaleźć informację, że preparat złożony nie wykazuje większej redukcji ryzyka wystąpienia ataków serca lub udaru mózgu niż simwastatyna w monoterapii (Zocor).

[Źródło: [http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_469669.pdf](http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf); [http://www.vytorin.com/ezetimibe\\_simvastatin/vytorin/consumer/index.xhtml](http://www.vytorin.com/ezetimibe_simvastatin/vytorin/consumer/index.xhtml)]

Na brak korzystnego wpływu stosowania leku Atozet oraz ezetymibu na zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe i związaną z nią śmiertelność wskazuje ChPL Atozet. Podkreśla się jedynie związek pomiędzy stosowaniem atorwastatyny ze zmniejszeniem częstości występowania ww. zdarzenia.

Z dodatkowych badań przedstawionych w AKL wnioskodawcy dot. porównania terapii skojarzonej do monoterapii wynika, że stosowanie ezetymib + atorwastatyna w tym samym czasie w analizowanej populacji wiąże się z istotną statystycznie różnicą w ocenie punktów końcowych względem monoterapii statyną. Ograniczeniem tych badań jest fakt, że badane próby były jedynie zbliżone, ale nie pokrywały z populacją wnioskowaną w zakresie poziomu LDL-C czy schorzeń na podstawie których pacjenci będą kwalifikowani do leczenia terapią złożoną. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Atozet, badania przeprowadzone w grupach pacjentów otrzymujących atorwastatynę w monoterapii oraz lek Atozet wykazały, że zwiększenie dawki atorwastatyny (nawet dwukrotne z 40 na 80 mg) skutkowało mniejszą redukcją stężenia LDL-C w porównaniu do grupy chorych otrzymujących terapię złożoną z ezetymibu i atorwastatyny. Podobne wnioski wyciągnęli autorzy badania P692, którego wyniki pokazały, że podawanie ezetymibu i atorwastatyny w tym samym czasie powoduje większą redukcję stężenia LDL-C w porównaniu do ezetymibu podawanego w monoterapii.

[Źródło: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/200153Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/200153Orig1s000MedR.pdf)]

W toku przeszukiwania baz danych wnioskodawca nie zidentyfikował żadnej pracy, która miałaby charakter przeglądu, i dotyczyłaby porównania preparatu złożonego (ezetymib / atorwastatyna) z terapią skojarzoną za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania preparatu złożonego Atozet (ezetymib + atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów (LDL-C > 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.

##### Interwencje

Lek złożony Atozet (ezetymib + atorwastatyna) w dawkach:

- 10 mg/20 mg;
- 10 mg/40 mg;
- 10 mg/80 mg.

Terapia skojarzona preparatami jednoskładnikowymi ezetymibu i atorwastatyny w dawkach identycznych do dawek stosowanych w preparacie Atozet:

- 10 mg/20 mg;
- 10 mg/40 mg;
- 10 mg/80 mg.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ + pacjenta).

##### Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Analiza ilorazu kosztu i efektu.

##### Horyzont czasowy

W analizie wnioskodawcy przyjęto 30-dniowy horyzont czasowy, zaznaczając, iż jego długość nie ma wpływu na wyniki analizy.

##### Model

Model dostarczony został przez wnioskodawcę w postaci skoroszytu programu MS Excel. Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii lekiem złożonym (ezetymib + atorwastatyna) nad terapią skojarzoną przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W modelu uwzględniono koszty technologii wnioskowanej i komparatorów.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Ze względu na wyniki analizy klinicznej wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym (ezetymib + atorwastatyna) a terapią skojarzoną jednoskładnikowymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych w AE nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.

#### Uwzględnione koszty

Uwzględniono jedynie koszty technologii wnioskowanej i komparatorów, tj. koszty preparatu Atozet oraz koszty ezetymibu i atorwastatyny podawanych osobno. Za koszty nieróżnicujące uznano: koszty podania leku i koszty monitorowania leczenia oraz koszty leczenia działań niepożądanych ze względu na brak dowodów z RCT wskazujących na różnice w bezpieczeństwie ocenianych technologii.

#### Koszty leczenia - Atozet

Założono, iż produkt leczniczy Atozet zostanie włączony do grupy limitowej 48.0 Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego, z limitem refundacji ustalonym do DDD ezetymibu i odpłatnością na poziomie 30%. Analizę przeprowadzono dla 3 prezentacji leku. Dobowa dawka leku bez względu na zawartość atorwastatyny wynosi 1 tabletkę/ dzień.

Proponowana cena zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku wynosi:

- ██████████ w przypadku dawki 10 mg ezetymibu i 20 mg atorwastatyny;
- ██████████ w przypadku dawki 10 mg ezetymibu i 40 mg atorwastatyny;
- ██████████ w przypadku dawki 10 mg ezetymibu i 80 mg atorwastatyny.

#### Koszty leczenia ezetymibem i atorwastatyną

Ceny preparatów zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ z dn. 29 czerwca 2016 r. Na podstawie powyższych danych oraz komunikatów DGL za okres styczeń – marzec 2016 przyjęto cenę detaliczną oraz kwotę refundacji ezetymibu (na rynku jest obecnie 1 lek posiadający tę substancję czynną - Ezetrol) i oszacowano średni ważony wielkością sprzedaży koszt za mg oraz kwotę refundacji atorwastatyny osobno dla każdej dawki: 20, 40, 80 mg.

W analizie wrażliwości przyjęto minimalną i maksymalną cenę atorwastatyny, ze względu na niepewność tego parametru wynikającą z różnic w miesięcznej sprzedaży poszczególnych preparatów.

#### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie przyjęto wartości użyteczności dla wnioskowanego wskazania wyznaczone dla populacji ogólnej. Założenie to przyjęto na publikacji Hyttinen 2008, w której wykazano, że pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną wykazują podobną wartość HRQoL (ang. *health related quality of life*) do wartości użyteczności przypisanym populacji ogólnej. W celu uzyskania danych specyficznych dla populacji polskiej wykorzystano normy populacyjne dla EQ-5D-3L (EQ-5D 3 *level version*) według Golickiego 2015. Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej wynoszący 59 lat, w analizie wykorzystano wartości użyteczności przypisane dla osób w wieku 55–64 lata (mężczyźni i kobiety łącznie).

#### Dyskontowanie

Ze względu na krótki horyzont czasowy analizy, obejmujący 30 dni, nie przeprowadzono dyskontowania.

Tabela 20. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	[dn ]	30	założenie wnioskodawcy, uwzględniające brak wpływu czasu na wyniki analizy
Dobowa dawka preparatu Atozet w liczbie tabletek		1 tabletkę/ dobę niezależnie od wnioskowanego preparatu	zgodnie z ChPL
Dobowa dawka ezetymibu w mg		10 mg	dane WHO
Dobowa dawka atorwastatyny w mg		20 mg	

Parametr		Wartość		Źródło	
		40 mg		założenie wnioskodawcy/ dostępne dawki leków	
		80 mg			
<b>Koszty</b>					
Koszt preparatu Atozet/ za opakowanie - finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej 48.0	10 mg + 20 mg	dla NFZ	107,81 zł	założenie wnioskodawcy	
		p. wspólna			
	10 mg + 40 mg	dla NFZ	107,81 zł		
		p. wspólna			
	10 mg + 80 mg	dla NFZ	107,81 zł		
		p. wspólna			
Koszt 1 mg ezetymibu		dla NFZ	0,3594 zł	Obwieszczenie MZ z dn. 25 lutego 2015 r., komunikaty DGL	
		p. wspólna	0,5134 zł		
Koszt 1 mg atorwastatyny	20 mg	średnia ważona	dla NFZ		0,0095 zł
			wspólna		0,0234 zł
		min.	dla NFZ		0,0095 zł
			wspólna		0,0146 zł
		max.	dla NFZ		0,0096 zł
			wspólna		0,0321 zł
	40 mg	średnia ważona	NFZ		0,0095 zł
			wspólna		0,0213 zł
		min.	NFZ		0,0095 zł
			wspólna		0,0138 zł
		max.	NFZ		0,0095 zł
			wspólna		0,0314 zł
80 mg	średnia ważona	dla NFZ	0,0095 zł		
		wspólna	0,0187 zł		
	min.	NFZ	0,0095 zł		
		wspólna	0,0139 zł		
	max.	NFZ	0,0095 zł		
		wspólna	0,0253 zł		
<b>Wagi użyteczności</b>					
Hipercholesterolemia rodzinna		0,861		Golicki 2015 – osoby w wieku 55-64 lat	

\*w arkuszu kalkulacyjnym dostarczonym przez wnioskodawcę podano wnioskowaną cenę detaliczną leku Atozet w dawce 10/40 mg wynoszącą [redacted] zł. W kalkulacjach Agencji uwzględniono kwotę wskazaną we wniosku [redacted] zł.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej dla porównania Atozet vs substancje czynne w leczeniu skojarzonym: ezetymib i atorwastatyna podawane osobno

Grupa limitowa	Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ATO	EZE + AS	ATO	EZE +AS
Grupa limitowa 48.0	<b>10 mg + 20 mg</b>				
	Koszt leczenia [zł]	107,81	113,54		168,07
	Koszt inkrementalny [zł]	-5,73			
	<b>10 mg + 40 mg</b>				
	Koszt leczenia [zł]	107,81	119,26		179,51
	Koszt inkrementalny [zł]	-11,45			*
	<b>10 mg + 80 mg</b>				
	Koszt leczenia [zł]	107,81	130,71		198,92
Koszt inkrementalny [zł]	-22,90				

ATO – atorwastatyna, EZE – ezetym b, AS – atorwastatyna

\*w arkuszu kalkulacyjnym dostarczonym przez wnioskodawcę podano wnioskowaną cenę detaliczną leku Atozet w dawce 10/40 mg wynoszącą zł. W kalkulacjach Agencji uwzględniono kwotę wskazaną we wniosku zł.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Atozet bez względu na prezentację w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w tych samych dawkach wiąże się z mniejszymi kosztami z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela poniżej zawiera wyniki analizy progowej wnioskodawcy. Została ona przeprowadzona zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

Tabela 22. Wyniki analizy progowej (cena zbytu netto) Atozet vs. leczenie skojarzone ezetymibem i atorwastatyną w zł

Dawka w opakowaniu	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
10 mg + 20 mg	nd*	129,95
10 mg + 40 mg	nd*	136,88
10 mg + 80 mg	nd*	151,66

\* wnioskodawca wskazał, iż limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Atozet, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatu Atozet może być dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny).

W związku z brakiem różnic w skuteczności terapii złożonej w porównaniu z terapią skojarzoną tymi samymi substancjami czynnymi w analizowanym wskazaniu spełnione są okoliczności, o których mowa art. 13 ustawy o refundacji. Zgodnie z brzmieniem ww. artykułu, rządowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Należy wskazać, iż kryteria te spełnia scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający wartość minimalną kosztu atorwastatyny (scenariusz A) przedstawiony przez wnioskodawcę, z tego względu wyniki analizy progowej dla tego scenariusza przedstawiono w niniejszym rozdziale. Zgodnie z powyższym oszacowania wynikające z zapisów w § 5 ust. 4 (scenariusz A analizy) oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, są tożsame.

Brak jest możliwości wyznaczenia ceny progowej dla leku Atozet w perspektywie NFZ, gdyż bez względu na wysokość ceny wnioskowanego leku jego koszt z perspektywy NFZ będzie ograniczał ustalony dla ezetymibu limit finansowania. W perspektywie wspólnej cena progowa względem terapii skojarzonej (EZE + AS) dla dawek

leków wynoszących 10 mg ezetymibu i 20 mg atorwastatyny wynosi 129,95 zł. W przypadku zastosowania wyższych dawek atorwastatyny wynoszących 40 i 80 mg cena progowa (cena zbytu netto) w perspektywie wspólnej wynosi odpowiednio 136,88 zł i 151,66 zł. Jedynie w przypadku prezentacji zawierającej najniższą dawkę atorwastatyny wyznaczona cena progowa jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto, wynosząca [redacted]. Wynika to z faktu, iż koszt preparatów ezetymibu i atorwastatyny podawanych oddzielnie ulega większemu wzrostowi zależnemu od dawki, niż koszt preparatu Atozet.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Dla porównania ATO względem EZE + AS przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano jedyny czynnik różnicujący technologię wnioskowaną od komparatora, czyli koszt. Z uwagi na fakt, iż jedynym niepewnym parametrem zdaniem wnioskodawcy jest koszt atorwastatyny, w ramach analizy scenariuszy skrajnych przyjęto dwa alternatywne założenia:

- koszt atorwastatyny:
  - scenariusz A – wartość minimalna;
  - scenariusz B – wartość maksymalna.

W analizie wrażliwości uwzględniono także możliwość włączenia Atozetu do nowej grupy limitowej, której limit będzie wyznaczał Atozet w dawce 10/20 mg (jest to najtańszy preparat w przeliczeniu na DDD):

- scenariusz C – Atozet jest refundowany w ramach nowej grupy limitowej.

Przyjęty zakres zmienności testowanych parametrów został dobrze uzasadniony.

#### Minimalna cena atorwastatyny

**Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Atozet vs substancje czynne w leczeniu skojarzonym: ezetymib i atorwastatyna podawane osobno przy uwzględnieniu minimalnej ceny atorwastatyny (Scenariusz A)**

Grupa limitowa	Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ATO	EZE + AS	ATO	EZE + AS
Grupa limitowa 48.0	<b>10 mg + 20 mg</b>				
	Koszt leczenia [zł]	107,81	113,53	[redacted]	162,77
	Koszt inkrementalny [zł]	-5,73*		[redacted]	
	<b>10 mg + 40 mg</b>				
	Koszt leczenia [zł]	107,81	119,26	[redacted]	170,62
	Koszt inkrementalny [zł]	-11,45		[redacted]**	
	<b>10 mg + 80 mg</b>				
	Koszt leczenia [zł]	107,81	130,71	[redacted]	187,39
Koszt inkrementalny [zł]	-22,90		[redacted]		

\*wartość zgodna z arkuszem kalkulacyjnym dostarczonym przez wnioskodawcę

\*\*w arkuszu kalkulacyjnym dostarczonym przez wnioskodawcę podano wnioskowaną cenę detaliczną leku Atozet w dawce 10/40 mg wynoszącą [redacted] zł. W kalkulacjach Agencji uwzględniono kwotę wskazaną we wniosku [redacted] zł.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Atozet w miejsce substancji czynnych wchodzących w jego skład podawanych osobno wiąże się z niższymi kosztami, oprócz dawkowania 10 mg + 20 mg, w przypadku którego koszt ten jest wyższy o [redacted].



## Nowa grupa limitowa

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Atozet vs substancje czynne w leczeniu skojarzonym: ezetymib i atorwastatyna w przypadku włączenia wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej (przy przyjęciu średniej ważonej ceny atorwastatyny)

Grupa limitowa	Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ATO	EZE + AS	ATO	EZE +AS
Nowa grupa limitowa	<b>10 mg + 20 mg</b>				
	Koszt leczenia [zł]		113,54		168,07
	Koszt inkrementalny [zł]				
	<b>10 mg + 40 mg</b>				
	Koszt leczenia [zł]		119,26		179,51
	Koszt inkrementalny [zł]				*
	<b>10 mg + 80 mg</b>				
	Koszt leczenia [zł]		130,71		198,92
Koszt inkrementalny [zł]					

\*w arkuszu kalkulacyjnym dostarczone przez wnioskodawcę podano wnioskowaną cenę detaliczną leku Atozet w dawce 10/40 mg wynoszącą [redacted] zł. W ka kulacjach Agencji uwzględniono kwotę wskazaną we wniosku [redacted] zł.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Atozet finansowanego w ramach nowej grupy limitowej w miejsce substancji czynnych wchodzących w jego skład, podawanych osobno wiąże się z niższymi kosztami w perspektywie NFZ, oprócz dawkowania 10/ 20 mg, w przypadku którego koszt ten jest wyższy o [redacted]. Z perspektywy wspólnej lek Atozet we wszystkich prezentacjach jest lekiem tańszym.

## Analiza progowa – nowa grupa limitowa

Tabela 25. Wyniki analizy progowej (cena zbytu netto) Atozet finansowany w ramach nowej grupy limitowej vs. leczenie skojarzone ezetymibem i atorwastatyną przy uwzględnieniu minimalnej ceny atorwastatyny

Dawka w opakowaniu	Perspektywa NFZ (zł)	Perspektywa wspólna (zł)
10 mg + 20 mg	129,07	129,56
10 mg + 40 mg	nd**	136,29
10 mg + 80 mg	nd**	151,07

\*\*Wnioskodawca wskazał, iż dla preparatów zawierających większe dawki atorwastatyny 40 i 80 mg cena progowa z perspektywy płatnika publicznego może być wyznaczona jedynie w sytuacji uwzględniającej, iż wyznaczają one podstawę limitu w grupie (nie pokazano w analizie, ponieważ oznacza to wykluczenie pozostałych dawek leku Atozet z analizy co jest niezgodne z wnioskiem refundacyjnym).

W perspektywie NFZ cena progowa leku Atozet, w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej, w dawce 10/20 mg jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto. W perspektywie wspólnej cena progowa względem terapii skojarzonej (EZE + AS) dla dawek leków wynoszących 10 mg ezetymibu i 20 mg atorwastatyny wynosi 129,56 zł, natomiast dla dawek atorwastatyny wynoszących 40 i 80 mg cena progowa w perspektywie wspólnej wynosi odpowiednio 136,29 zł i 151,07 zł. Jedynie w przypadku prezentacji zawierającej najniższą dawkę atorwastatyny wyznaczona cena progowa jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca jako komparator dla leku Atozet wskazał jednoskładnikowe preparaty substancji czynnych ezetymibu i atorwastatyny. Nie można jednak wykluczyć, iż wnioskowana technologia może zastąpić terapie skojarzone ezetymibem z innymi statynami.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Analiza wyników badania Bays 2015 nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym z substancji czynnych ezetymibu i atorwastatyny a terapią skojarzoną ezetymibem i atorwastatyną podawanymi osobno.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont czasowy wynosi 30 dni. W sytuacji braku wykazania różnic w efektach zdrowotnych w funkcji czasu oraz braku zmian kosztów terapii w czasie, założenie to należy uznać za prawidłowe.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na przyjęcie horyzontu czasowego krótszego niż 1 rok, zgodnie z wytycznymi AOTMiT dyskontowanie nie zostało przeprowadzone.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	W analizie wnioskodawcy brak jest informacji dotyczącej przeprowadzenia przeglądu systematycznego dla użyteczności stanu zdrowia. Niemniej jednak, ze względu na fakt, iż wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów, wartości użyteczności nie wpływają na wnioskowanie.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Wnioskodawca przyjął użyteczność stanu zdrowia dla wnioskowanej populacji na poziomie populacji z hipercholesterolemią rodzinną. Podkreślił jednak, że założenie to nie ma wpływu na wnioskowanie, gdyż cena progowa przy takich samych efektach zdrowotnych zależy jedynie od kosztów terapii. Niemniej jednak należy zauważyć, iż pacjenci, u których występują powłknięcia hipercholesterolemii w postaci zawału serca lub amputacji obwodowej charakteryzują się znacznie niższą punkcją wynikającą z kwestionariusza EQ-5D. Przykładowo w publikacji Xie 2008 wartość użyteczności dla populacji pacjentów z chorobą niedokrwienną serca $\geq 65$ . r.ż. wynosi 0,74, natomiast dla grupy wiekowej od 50. do 64. r.ż. jest niższa i wynosi 0,72. Wydaje się, iż wnioskodawca, pomimo braku istotności wyżej wskazanego założenia na wyniki analizy, powinien dążyć do przedstawienia założeń jak najbliższych stanowi faktycznemu.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, uwzględniającą minimalne i maksymalne koszty atorwastatyny oraz możliwość kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przyjął założenie o braku różnic w skuteczności klinicznej i w ocenie profilu bezpieczeństwa między produktem złożonym Atozet a terapią skojarzoną z zastosowaniem 2 substancji czynnych ezetymibu i atorwastatyny podawanymi osobno w dawkach identycznych jak we wnioskowanych prezentacjach leku Atozet, w związku z czym przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. Wybór techniki analitycznej przez wnioskodawcę jest prawidłowy. Zdaniem analityków Agencji w modelu nie pominięto danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analizy.

Wnioskodawca założył włączenie leku do istniejącej grupy limitowej (rozdział 3.1.2). Nie jest jednak wykluczona możliwość zakwalifikowania leku do nowej grupy limitowej. W scenariuszu badającym taki wariant wnioskodawca przyjął, iż limit finansowania będzie wyznaczał Atozet w dawce 10/20 mg. Zdaniem analityków Agencji podejście to nie uwzględnia innych możliwości, gdyż jak wskazał ekspert Agencji włączenie ezetymibu do terapii statyną (atorwastatyną lub rozuwastatyną) następuje, gdy stosowanie wysokich dawek silnych statyn nie jest skuteczne. Tym samym można podejrzewać, iż w przypadku kwalifikacji leku Atozet do nowej grupy limitowej, możliwym jest, iż większe dawki atorwastatyny, w przypadku gdy osiągną większy udział w rynku i dopełnią 15% obrotu ilościowego zrealizowanego w tej grupie limitowej, będą stanowiły podstawę limitu finansowania, bez względu na to, iż w ich przypadku cena za DDD ezetymibu jest wyższa.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Dane wejściowe

Dane, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wnioskodawcy zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r., ChPL, danych DGL, badania klinicznego oraz innych publikacji.

Wnioskodawca prawidłowo uzasadnił wybór cen atorwastatyny, jako najbardziej wrażliwej wartości wejściowej w modelu.

W arkuszu kalkulacyjnym dostarczonym przez wnioskodawcę przyjęto błędną wartość wnioskowanej ceny zbytu netto leku Atozet w dawce 10/40 mg, jednakże wartość ta różniła się od ceny wnioskowanej jedynie o 0,01 zł, co miało niewielki wpływ na ostateczne wyniki.

Zdaniem analityków Agencji wybór wartości użyteczności nie został prawidłowo uzasadniony i jest zawyżony w stosunku do populacji wnioskowanej. Szczegółowy komentarz znajduje się w: Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

#### Compliance

*Compliance* odzwierciedla stopień przestrzegania zaleceń lekarskich w zakresie dawkowania oraz częstości przyjmowania leczenia. Należałoby się spodziewać, że terapia złożona pozwoli osiągnąć wyższy *compliance* niż terapia skojarzona, i będzie to stanowiło wartość dodaną do technologii wnioskowanej. Jednakże wnioskodawca w analizie ekonomicznej nie odniósł się do przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia przez pacjenta.

W opinii analityków Agencji stosowanie produktu złożonego może wiązać się ze wzrostem przestrzegania przez pacjentów zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania leków w porównaniu z koniecznością stosowania jednocześnie dwóch produktów jednoskładnikowych. Z tego powodu należy się spodziewać wzrostu *compliance* w przypadku stosowania leku Atozet niż w przypadku stosowania ezetymibu i atorwastatyny podawanych osobno, co pośrednio może wpływać na większe koszty stosowania produktu leczniczego Atozet.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej nie poinformował o przeprowadzeniu walidacji modelu. W toku weryfikacji analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z faktem, iż ocenie Agencji podlegał inny lek złożony zawierający w swoim składzie ezetymib w połączeniu ze statyną – rozuwastatyną (Rosulip Plus) w podobnym wskazaniu do technologii wnioskowanej, poniżej przedstawiono zestawienie proponowanych przez wnioskodawców cen zbytu netto. Przygotowane zestawienie ma jedynie charakter poglądowy.

Tabela 27. Zestawienie proponowanych cen zbytu netto produktu leczniczego Atozet i Rosulip Plus

Lek/ liczba tabletek w opakowaniu	Substancje czynne	Dawka (mg)	Cena zbytu netto (zł)
Atozet (30)	EZE/AS	10/20	■
		10/40	■
		10/80	■
Rosulip (30)	EZE/ROZ	10/10	■
		10/20	■

\*EZE – ezetymib, AS – atorwastatyna, ROZ – rozuwastatyna

Wnioskowana cena zbytu netto dwóch prezentacji leku Rosulip Plus, jest niższa od cen wszystkich trzech prezentacji leku Atozet. Należy zaznaczyć, że lek Rosulip Plus nie jest dostępny w opakowaniach zawierających większe dawki rozuwastatyny 30 i 40 mg, natomiast wnioskowane dawki leku Atozet uwzględniają maksymalną dawkę atorwastatyny. Należy przy tym zaznaczyć, iż zgodnie z analizą wnioskodawcy w przypadku zakwalifikowania leku do istniejącej grupy limitowej 48.0 dopłata pacjenta za lek Atozet przy odpłatności 30% wynosiłaby ■ zł, ■ zł i ■ zł odpowiednio dla opakowań zawierających 20, 40 i 80 mg atorwastatyny. Przy podobnej kwalifikacji leku Rosulip Plus jego koszt w perspektywie pacjenta wynosiłby odpowiednio ■ zł i ■ zł w zależności od wielkości dawki atorwastatyny, co oznacza że lek Rosulip Plus w przypadku refundacji mógłby być tańszy zarówno w perspektywie NFZ, jak i perspektywie wspólnej. Według portalu [www.mp.pl](http://www.mp.pl) cena leku Rosulip Plus osiągnięta na rynku, przy 100% odpłatności za lek, jest niższa niż wnioskowana w 2015 r. i wynosi obecnie 52,37 zł za opakowanie leku, zawierającego 30 tabl. o dawce 10/10 mg i 59,45 zł za tej samej wielkości opakowanie leku o dawce 10/20 mg. Jest to cena znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku Atozet.

[Źródło: <https://bazalekow.mp.pl/lek/87677,Rosulip-Plus-kapsulki-twarde> data dostępu 13.07.2016 r., Analiza weryfikacyjna Agencji nr AOTMiT-OT-4350-8/2015]

## 5.4. Komentarz Agencji

Analiza wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo, a wybór techniki analitycznej – analiza minimalizacji kosztów jest uzasadniony. Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Atozet bez względu na prezentację w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w tych samych dawkach, finansowanego w ramach istniejącej grupy limitowej wiąże się z mniejszymi kosztami z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Zakwalifikowanie leku Atozet do nowej grupy limitowej będzie się wiązało z niższymi kosztami w perspektywie NFZ w porównaniu ze stosowaniem leków zawierających te same substancje czynne osobno. Jedynie w przypadku prezentacji uwzględniającej dawki 10 / 20 mg koszt ten jest wyższy o ■ zł. Z perspektywy wspólnej lek Atozet finansowany w ramach nowej grupy limitowej we wszystkich prezentacjach jest lekiem tańszym. Niemniej jednak zakwalifikowanie leku Atozet do nowej grupy limitowej wiąże się z wyższymi kosztami zarówno po stronie płatnika publicznego, jak i w perspektywie wspólnej w porównaniu z kwalifikacją do istniejącej grupy limitowej.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika refundacji preparatu złożonego Atozet (ezetymib/atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów (LDL-C > 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.

##### Perspektywa

NFZ

##### Horyzont czasowy

2 lata (2017–2018)

##### Porównywane scenariusze

###### Scenariusz „istniejący”

Zakłada brak refundacji preparatu Atozet. W populacji docelowej stosowane są preparaty ezetymibu i atorwastatyny, których sprzedaż wyznaczono za pomocą trendu liniowego.

###### Scenariusz „nowy”

Zakłada objęcie refundacją preparatów Atozet w ramach grupy limitowej 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego, z limitem refundacji ustalonym do DDD ezetymibu, przy poziomie odpłatności wynoszącym 30%. W scenariuszu tym produkt Atozet przejmuje udziały w rynku od jedynego refundowanego preparatu ezetymibu (Ezetrol) oraz od preparatów atorwastatyny. Sprzedaż preparatów Atozet wyznaczono na podstawie stopnia przejścia rynku ezetymibu, ustalonego na poziomie równym udziałowi preparatów atorwastatyny w rynku wszystkich refundowanych statyn (54%). W wariancie podstawowym analizy przyjęto liniowy wzrost stopnia przejścia rynku do osiągnięcia jego docelowego poziomu w ciągu 1. roku refundacji.

##### Uwzględnione koszty

Uwzględniono jedynie koszty leków.

##### Warianty analizy

Oprócz analizy podstawowej przedstawiono wyniki analizy wariantów skrajnych. W wariancie minimalnym przyjęto niższy odsetek przejścia rynku ezetymibu (47,6%, odpowiadający udziałowi atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg w rynku statyn) oraz minimalny koszt atorwastatyny. W wariancie maksymalnym rozpatrywano osiągnięcie docelowego przejścia rynku w momencie objęcia refundacją wnioskowanej technologii oraz maksymalną cenę atorwastatyny.

Przedstawiono również wyniki dla założenia, iż Atozet zostanie zakwalifikowany do nowej grupy limitowej (z podstawą limitu wyznaczaną przez preparat 10 mg + 20 mg), a także wyniki opisanych powyżej wariantów skrajnych dla tego założenia.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych, jednak nie została ona uwzględniona w obliczeniach AWB, w związku z czym metoda jej oszacowania nie będzie omawiana w AWA. Szczegółowy opis tej metody znajduje się w rozdziale 3.1 AWB wnioskodawcy (str. 12–21).

Podstawę wyznaczania kosztów oraz liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku jej refundacji, stanowiły dane i prognozy dotyczące liczby sprzedanych opakowań poszczególnych rozpatrywanych preparatów. Dane sprzedażowe dotyczące preparatów ezetymibu i atorwastatyny zaczerpnięto z komunikatów DGL NFZ, natomiast ich ceny – z Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.

### 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	406 048 – 645 610	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	2 360 (min. 2 081; maks. 4 319)	4 568 (min. 4 027; maks. 4 568)

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz „istniejący”</b>		
Koszty wnioskowanego leku	0 zł	0 zł
Koszty pozostałe	110 217 655 zł	114 957 641 zł
Koszty sumaryczne	<b>110 217 655 zł</b>	<b>114 957 641 zł</b>
<b>Scenariusz „nowy”</b>		
Koszty wnioskowanego leku	2 946 573 zł	5 692 152 zł
Koszty pozostałe	107 075 948 zł	108 885 983 zł
Koszty sumaryczne	<b>110 022 521 zł</b>	<b>114 578 135 zł</b>
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Koszty wnioskowanego leku	2 946 573 zł	5 692 152 zł
Koszty pozostałe	-3 141 706 zł	-6 071 658 zł
Koszty sumaryczne	<b>-195 133 zł</b>	<b>-379 506 zł</b>

Uzyskane wyniki wskazują na oszczędności NFZ w przypadku objęcia refundacją preparatów Atozet wynoszące w kolejnych latach 195 133 zł i 379 506 zł.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych sprzedażowych preparatów ezetymibu i atorwastatyny. Nie rozpatrywano możliwości zastosowania preparatu Atozet u pacjentów, u których nie stosowano terapii skojarzonej tymi substancjami.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybrano horyzont 2-letni zgodny z okresem decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Uwzględniono jedynie zmiany w rynku ezetymibu i atorwastatyny. Nie wyjaśniono, dlaczego preparat Atozet będzie przejmował udziały wyłącznie od atorwastatyny, a nie od innych statyn. Nie uzasadniono również przyjętego założenia, iż obecnie ezetymib stosowany jest w całości w terapii skojarzonej ze statynami.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Są one spójne z danymi DGL NFZ, stanowiącymi podstawę obliczeń wnioskodawcy. Agencja nie wystąpiła do NFZ o dodatkowe dane.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Oszacowana w AWB wielkość sprzedaży poszczególnych preparatów Atozet w 1. roku refundacji przewyższa zadeklarowaną we wnioskach wielkość dostaw. Z kolei w 2. roku refundacji deklarowana wielkość dostaw wystarczałaby na pokrycie sprzedaży prognozowanej w AWB.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Kwestia ta omówiona jest w rozdziale 3.1.2.3. AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	?	Kwestia ta omówiona jest w rozdziale 3.1.2.3. AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

- Ze względu na dopłatę pacjenta do terapii preparatami Atozet zasadne jest przeprowadzenie analizy z perspektywy pacjentów. Koszty ponoszone przez pacjentów zostały przedstawione w ramach obliczeń własnych Agencji w rozdziale 6.3.3. AWA.
- Największa niepewność oszacowań AWB związana jest z wyborem grupy limitowej, do której zakwalifikowane miałyby zostać preparaty Atozet. Kwestia ta omawiana jest szerzej w rozdziale 3.1.2.3. Kwalifikacja wnioskowanego leku do istniejącej grupy limitowej 48.0 wiązałaby się z oszczędnościami dla NFZ, natomiast ze wzrostem kosztów terapii dla pacjenta. Z kolei utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatów Atozet prowadziłoby do zwiększenia kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, lecz do mniejszych kosztów dla pacjenta.
- Wnioskodawca przyjmuje odsetek przejęcia rynku ezetymibu przez Atozet równy udziałowi atorwastatyny w rynku wszystkich statyn. Wynika to z założenia, iż ezetymib stosowany jest wyłącznie w terapii skojarzonej ze statynami, w związku z czym odsetek ten stanowiłby szacunkową proporcję pacjentów stosujących ezetymib w skojarzeniu z atorwastatyną. Jednak ChPL Ezetrol (jedynego refundowanego preparatu ezetymibu) wskazuje na możliwość stosowania go w również w monoterapii; takiej możliwości nie wyklucza też wskazanie refundowane przedstawione w Obwieszczeniu MZ.

Można w związku z tym przypuszczać, iż udział ezetymibu stosowanego w skojarzeniu z atorwastatyną w całkowitej sprzedaży ezetymibu oszacowany przez wnioskodawcę jest przeszacowany.

- Wnioskodawca uwzględnił w analizie jedynie przejmowanie przez Atozet udziału od terapii skojarzonej atorwastatyną i ezetymibem. Nie ma jednak przesłanek wykluczających przejęcie przez Atozet udziałów od terapii skojarzonej ezetymibem z innymi statynami, zwłaszcza iż nie ma obecnie dostępnych refundowanych preparatów łączących ezetymib z innymi statynami.
- Zgodnie z informacjami uzyskanymi od eksperta Agencji, [REDAKTOWANE], w leczeniu rodzinnej hipercholesterolemii w pierwszej kolejności stosuje się silne statyny, tj. rozurwastatynę w dawce 40 mg lub atorwastatynę w dawce 80 mg, do których następnie dodaje się ezetymib. Wnioskodawca zakłada identyczny udział poszczególnych dawek atorwastatyny w terapii skojarzonej atorwastatyną z ezetymibem z ich udziałem w sprzedaży atorwastatyny, jednak w świetle informacji eksperta Agencji można przypuszczać, że udział niskich dawek atorwastatyny w terapii skojarzonej jest mniejszy. Może to oznaczać większy wpływ na budżet niż wynikający z oszacowań wnioskodawcy, ponieważ w przypadku dawki atorwastatyny 80 mg różnica kosztu dobowego terapii między preparatem złożonym a preparatami jednoskładnikowymi jest największa. Kierunek tego wpływu (wzrost lub spadek wydatków) zależy od grupy limitowej, w której znalazłby się Atozet, tj. refundacja preparatów Atozet w ramach istniejącej grupy wiązałaby się ze spadkiem wydatków NFZ, zaś w ramach istniejącej grupy limitowej – z ich wzrostem.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

#### Warianty skrajne

Tabela 31. Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości AWB – wariant I (grupa limitowa 48.0)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Wariant podstawowy</b>		
Koszty sumaryczne	-195 133 zł	-379 506 zł
<b>Wariant minimalny</b>		
Koszty wnioskowanego leku	2 587 156 zł	4 997 836 zł
Koszty pozostałe	-2 758 415 zł	-5 330 912 zł
Koszty sumaryczne	-171 259 zł	-333 076 zł
<b>Wariant maksymalny</b>		
Koszty wnioskowanego leku	5 394 321 zł	5 692 152 zł
Koszty pozostałe	-5 751 183 zł	-6 071 742 zł
Koszty sumaryczne	-356 862 zł	-379 590 zł

Oszczędności płatnika publicznego oszacowane w wariantcie minimalnym analizy są niższe o ok. 24 tys. i 46,5 tys. zł w kolejnych latach refundacji w porównaniu z wariantem podstawowym. Wariant maksymalny wskazuje natomiast na oszczędności większe o ok. 162 tys. w I roku oraz o 84 zł w II roku w porównaniu z wariantem podstawowym. Jednakże w każdym z wariantów oszacowań wnioskodawcy wystąpią oszczędności dla NFZ.

Wariant zakładający kwalifikację preparatu Atozet do nowej grupy limitowej

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości AWB – nowa grupa limitowa

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz „istniejący”</b>		
Koszty wnioskowanego leku	0 zł	0 zł
Koszty pozostałe	110 217 655 zł	114 957 641 zł



Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Koszty sumaryczne	110 217 655 zł	114 957 641 zł
<b>Scenariusz „nowy”</b>		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe	107 075 948 zł	108 885 983 zł
Koszty sumaryczne		
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe	-3 141 706 zł	-6 071 658 zł
Koszty sumaryczne		

Oszacowania wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w porównaniu ze scenariuszem „istniejącym” w przypadku objęcia refundacją preparatów Atozet w ramach nowej grupy limitowej, wynoszący od ok. [ ] zł w I roku do [ ] w II roku refundacji.

Warianty skrajne w przypadku kwalifikacji preparatu Atozet do nowej grupy limitowej

Tabela 33. Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości AWB – nowa grupa limitowa

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Wariant podstawowy (przy kwalifikacji do nowej grupy)</b>		
Koszty sumaryczne		
<b>Wariant minimalny (przy kwalifikacji do nowej grupy)</b>		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe	-2 758 415 zł	-5 330 911 zł
Koszty sumaryczne		
<b>Wariant maksymalny (przy kwalifikacji do nowej grupy)</b>		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe	-5 751 183 zł	-6 071 741 zł
Koszty sumaryczne		

W wariantcie minimalnym analizy w przypadku kwalifikacji preparatów Atozet do nowej grupy limitowej oszacowano wydatki inkrementalne mniejsze o ok. [ ] zł i [ ] zł w kolejnych latach w porównaniu z wariantem podstawowym uwzględniającym założenie dotyczące nowej grupy limitowej. W wariantcie maksymalnym oszacowane wydatki inkrementalne są większe o ok. [ ] w I roku i mniejsze o [ ] zł w II roku refundacji w stosunku do wariantu podstawowego.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na fakt, iż zastosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z dopłatą świadczeniobiorcy, zaś wnioskodawca nie przeprowadził analizy z perspektywy pacjentów, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dotyczące zmiany wydatków pacjenta wynikającej z zastąpienia terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny preparatem złożonym Atozet. Wydatki pacjenta przedstawiono w horyzoncie miesięcznym, przyjmując  $365,25 / 12 = 30,43$  dni w miesiącu. Wyniki obliczeń przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Wpływ na miesięczne wydatki pacjenta - obliczenia własne Agencji

Kategoria kosztów	EZE 10 mg + AS 20 mg		EZE 10 mg + AS 40 mg		EZE 10 mg + AS 80 mg	
	Atozet	Preparaty jednoskładnikowe	Atozet	Preparaty jednoskładnikowe	Atozet	Preparaty jednoskładnikowe
<b>Kwalifikacja Atozet do grupy limitowej 48.0</b>						
Koszt dobowej dawki dla pacjenta	■	1,82 zł	■	2,01 zł	■	2,27 zł
Koszt miesięcznej terapii	■	55,33 zł	■	61,13 zł	■	69,21 zł
Różnica kosztu miesięcznej terapii	■		■		■	
<b>Kwalifikacja Atozet do nowej grupy limitowej</b>						
Koszt dobowej dawki dla pacjenta	■	1,82 zł	■	2,01	■	2,27 zł
Koszt miesięcznej terapii	■	55,33 zł	■	61,13 zł	■	69,21 zł
Różnica kosztu miesięcznej terapii	■		■		■	

Obliczenia własne analityków Agencji wskazują na wzrost kosztów miesięcznej terapii dla pacjenta o maksymalnie ■ zł w przypadku zastąpienia terapii skojarzonej preparatami jednoskładnikowymi terapią preparatem Atozet refundowanym w ramach grupy limitowej 48.0 oraz na spadek kosztu miesięcznej terapii o co najmniej ■ zł w przypadku refundacji preparatu Atozet w ramach nowej grupy limitowej.

#### 6.4. Komentarz Agencji

Kluczowe ograniczenie AWB wnioskodawcy stanowi niepewność co do grupy limitowej, do jakiej zakwalifikowane zostałyby preparaty Atozet. Ich kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej 48.0 wiązałyby się z oszczędnościami płatnika publicznego przy równoczesnym wzroście wydatków pacjentów, natomiast kwalifikacja do nowej grupy limitowej wiązałyby się ze wzrostem wydatków NFZ przy oszczędnościach po stronie pacjentów.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Nie dotyczy.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wnioskodawca w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania preparatów złożonych zawierających atorwastatynę i ezetymib w leczeniu hipercholesterolemii, przeszukał bazy następujących agencji HTA:

- szkockiego Konsorcjum Lekowego (ang. *Scottish Medicines Consortium*, SMC);
- walijskiej agencji oceny technologii medycznych (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*, AWMSG);
- francuskiej agencji oceny technologii medycznych (fr. *Haute Autorité de Santé*, HAS);
- niemieckiej agencji oceny technologii medycznych (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, IQWiG);
- australijskiej agencji oceny technologii medycznych (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, PBAC).

W dniu 11.07.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili własne przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatów złożonych zawierających atorwastatynę i ezetymib, stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group.

Zastosowane słowo kluczowe: *ezetimibe*.

Wyniki wyszukiwania pokrywają się z zaprezentowanymi przez wnioskodawcę w zakresie rekomendacji walijskiej i australijskiej agencji HTA. Jednak wyniki wyszukiwania analityków Agencji zawierają również opinię francuskiej Rady Przejrzystości, działającej przy agencji HAS, która pojawiła się na stronie internetowej agencji 29 lutego 2016 r. Opinia dotyczy preparatu złożonego Liptruzet, będącego połączeniem atorwastatyny i ezetymibu.

**Tabela 35. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących preparatów złożonych zawierających atorwastatynę i ezetymib w leczeniu hipercholesterolemii**

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	
		Decyzja	Uwagi
Francja	HAS, 2016	Pozytywna.	Stosowanie terapii skojarzonej atorwastatyny i ezetymibu przynosi istotne korzyści w zakresie skuteczności klinicznej. Nie wykazano jednak klinicznych wartości dodanych w związku z podawaniem tych substancji w produkcie złożonym w stosunku do leczenia produktami jednoskładnikowymi. Opinia dotyczy wskazań: hipercholesterolemia pierwotna (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) i homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna w przypadku niewystarczającej poprawy w trakcie monoterapii statynami jako uzupełnienie postępowania nefarmakologicznego.
Walia	AWMSG, 2015	Brak.	Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet) nie jest aktualnie dostępny na terenie UK. Z powodu braku złożenia dokumentów przez podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet) nie może być przyjęty do stosowania w ramach NHS Wales.
Australia	PBAC, 2014	Pozytywna	Preparat złożony zawierający ezetymib i atorwastatynę (Atozet). Rekomendacja pozytywna we wskazaniach takich jak dla ezetymibu i atorwastatyny stosowanych w osobnych tabletkach, na podstawie minimalizacji kosztów w porównaniu ze stosowaniem ezetymibu i atorwastatyny w osobnych tabletkach.
	PBAC, 2013	Pozytywna	Preparat zawierający ezetym b i atorwastatynę w osobnych tabletkach (Atozet)*.

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	
		Decyzja	Uwagi
			<p>PBAC ze względu na minimalizację kosztów rekomenduje objęcie refundacją preparatu mającego formę wspólnego opakowania dla jednoskładnikowych tabletek atorwastatyny i ezetym bu w zakresie wskazań: hipercholesterolemia - leczenie wspomagające wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym u chorych, u których nie osiągnięto docelowej wartości stężenia cholesterolu podczas leczenia statyną i u których występuje nadciśnienie, choroba niedokrwienna serca (również w rodzinie), cukrzyca, choroba naczyń obwodowych, heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna lub choroba naczyń mózgowych. PBAC podkreśliła jednak, że nie widzi istotnych klinicznie potrzeb co do wspólnego opakowania dla preparatów jednoskładnikowych i wyraziła obawę odnośnie możliwości doprowadzenia do sytuacji niewłaściwego stosowania terapii skojarzonej zamiast odpowiedniego dostosowania dawki statyny w monoterapii.</p>

\*Rekomendacja PBAC 2013 dotyczy produktu Atozet, który składa się z jednoskładnikowych tabletek zawierających atorwastatynę oraz jednoskładnikowych tabletek, zawierających ezetym b.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Wnioskodawca przedstawił zestawienie dotyczące refundacji leku Atozet we wnioskowanych dawkach w krajach członkowskich UE i EFTA. Poniższa tabela zawiera podsumowanie tych informacji.

**Tabela 36 Warunki finansowania produktu leczniczego Atozet w państwach członkowskich UE i EFTA**

Państwo	Poziom refundacji dla poszczególnych dawek produktu Atozet		
	10/20	10/40	10/80
Austria	100%*	100%*	100%*
Belgia	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany
Bułgaria	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany
<b>Chorwacja</b>	<b>100%*</b>	<b>100%*</b>	<b>nierefundowany</b>
Cypr	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany
Czechy	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany
Dania	100%*	100%*	100%*
<b>Estonia</b>	<b>nierefundowany</b>	<b>nierefundowany</b>	<b>nierefundowany</b>
Finlandia	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany
Francja	100%*	100%*	100%*
<b>Grecja</b>	<b>100%*</b>	<b>100%*</b>	<b>nierefundowany</b>
Hiszpania	100%*	100%*	100%*
Holandia	100%*	100%*	nierefundowany
Irlandia	100%*	100%*	100%*
Islandia	100%*	100%*	100%*
Liechtenstein	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany
<b>Litwa</b>	<b>nierefundowany</b>	<b>nierefundowany</b>	<b>nierefundowany</b>
Luksemburg	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany
<b>Łotwa</b>	<b>nierefundowany</b>	<b>nierefundowany</b>	<b>nierefundowany</b>
Malta	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany
Niemcy	100%*	100%*	100%*
Norwegia	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany
<b>Portugalia</b>	<b>100%*</b>	<b>nierefundowany</b>	<b>nierefundowany</b>
Rumunia	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany
<b>Słowacja</b>	<b>100%*</b>	<b>100%*</b>	<b>nierefundowany</b>
Słowenia	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany
Szwajcaria	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany
Szwecja	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany
<b>Węgry</b>	<b>nierefundowany</b>	<b>100%*</b>	<b>100%*</b>
Wielka Brytania	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany
Włochy	nierefundowany	nierefundowany	nierefundowany

\*Kryteria kwalifikowania pacjentów zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

[Źródło: Materiały wnioskodawcy]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Atozet (ezetymib/atorwastatyna) w dawce 10 mg / 20 mg i 10 mg / 40 mg jest obecnie refundowany w 12 krajach spośród państw członkowskich UE i EFTA (na 31 wskazanych), a w dawce 10 mg / 80 mg – w 8, w tym w 5 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>7</sup> (Chorwacja, Grecja, Portugalia, Słowacja, Węgry). Refundacja we wszystkich krajach wynosi 100%. W 7 krajach refundowane są wszystkie analizowane opakowania leku Atozet.

W żadnym przypadku nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

---

<sup>7</sup> <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>



## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 1 opinię eksperta klinicznego w zakresie finansowania terapii skojarzonej atorwastatyną i ezetymibem, podawanych w produkcie złożonym.

Tabela 37. Opinia eksperta

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. Finansowania ze środków publicznych
<p>[Redacted]</p>	<p>W wydanej opinii ekspert na podstawie przytoczonych badań klinicznych stwierdza, że terapia skojarzona [statyna+ezetymib] umożliwia większej grupie pacjentów osiągnąć cele leczenia. Ponadto terapia skojarzona może być zastosowana u pacjentów nietolerujących maksymalnych dawek statyn. (...) Efektywność leczenia atorwastatyną z ezetymibem w porównaniu z monoterapią atorwastatyną wykazano zarówno u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią jak i u chorych z ostrym zespołem wieńcowym. Wg oceny eksperta, badania, na które się powołuje uzasadniają celowość stosowania statyny z ezetymibem, czyli również atorwastatyny z ezetymibem we wskazaniach podanych w formularzu. Stosowanie powyższej terapii jest również rekomendowane w wytycznych towarzystw naukowych europejskich, amerykańskich i międzynarodowych.</p>	<p>Nie jest uzasadnione finansowanie ocenianego produktu u pacjentów, u których jednym lekiem (statyną) osiągnięto cele leczenia.</p>	<p>Według opinii eksperta uzasadnione jest finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii medycznej dla pacjentów bardzo wysokiego ryzyka i w rodzinnej hipercholesterolemii, u których pomimo stosowania statyny stężenie cholesterolu LDL-C przekracza stężenie 130 mg/dl. (...) Wprowadzenie złożonego preparatu (atorwastatyna plus ezetymib) ułatwi pacjentowi terapię, gdyż będzie przyjmował jedną tabletkę zamiast dwóch, co jest istotne dla pacjentów, zwłaszcza kardiologicznych przyjmujących różne leki. Ponadto wprowadzenie preparatów o różnej dawce atorwastatyny (20, 40, 80 mg) ułatwi lekarzowi dobór odpowiedniej terapii.</p>

### 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W procesie przygotowywania Analizy nie zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24.05.2016 r., znak PLR.4600.880.2016.4.MKR (data wpływu do AOTMiT 25.05.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 20 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226558,
- Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 40 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226633,
- Atozet (ezetimibum + atorvastatinum), tabletki powlekane, 10 mg + 80 mg, 30 tabletek, kod EAN 5909991226725.

Wnioskodawca wnioskuję o zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej, w której podstawę limitu wyznacza ezetymib - 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Atozet jest identyczne ze wskazaniem, w ramach którego finansowane jest obecnie leczenie preparatem jednoskładnikowym Ezetrol, zawierającym ezetymib. Wskazania dla produktów jednoskładnikowych zawierających atorwastatynę częściowo mieszczą się w zakresie tych wskazań, chociaż odnoszą się do stanów o mniejszym stopniu zaawansowania choroby.

Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Atozet miałby być dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń przy poziomie odpłatności 30% (zgodny z poziomem odpłatności atorwastatyny i ezetymibu podawanych oddzielnie). Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

### Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia to zwiększone stężenie cholesterolu LDL  $\geq 115$  mg/dl oraz cholesterolu całkowitego  $\geq 190$  mg/dl w osoczu. Osoby z rodzinnymi zaburzeniami lipidowymi (np. hipercholesterolemią rodzinną) należą do grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast osoby z przebyłym zawałem serca, po rewaskularyzacji wieńcowej bądź innym zabiegu rewaskularyzacji tętniczej należą do grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Szacuje się, iż hipercholesterolemia w Polsce występuje u 67% mężczyzn i 64% kobiet, a ciężką hipercholesterolemię stwierdza się u odpowiednio 2% i 3%. Stężenie LDL-C  $\geq 115$  mg/dl występuje u 57,8% dorosłych Polaków, w tym u 58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet. Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej wynosi 1/młn, rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej – 1/500-700.

Statyny są lekami pierwszego wyboru, a osiągany przy ich stosowaniu poziom redukcji stężenia LDL-C zależy od jej rodzaju oraz zastosowanej dawki. Wśród chorych z grup bardzo dużego i dużego ryzyka sercowo-naczyniowego docelowe stężenie LDL-C można osiągnąć przy użyciu jednej z dwóch silnych statyn – rozuwastatyny lub atorwastatyny. Najmniejsza zalecana dawka rozuwastatyny 5–10 mg jest równoważna pod względem siły obniżania LDL-C z 20–30 mg atorwastatyny i 30–40 mg simwastatyny.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla produktu złożonego Atozet (atorwastatyna + ezetymib) we wnioskowanym wskazaniu wskazał terapię skojarzoną opartą na podawaniu atorwastatyny i ezetymibu w oddzielnych produktach.

Treść dostępnych rekomendacji klinicznych oraz status finansowania poszczególnych produktów leczniczych wskazanych w leczeniu hipercholesterolemii wskazują, iż terapia w skład której wchodzi ezetymib i atorwastatyna podawana oddzielnie stanowi odpowiedni komparator. Słuszność wyboru potwierdza także opinia ekspercka otrzymana na prośbę Agencji. Wybór uznano za poprawny.

Odnaleziono 23 rekomendacje kliniczne odnoszące się do terapii skojarzonej (ezetymib + statyna) jako opcji terapeutycznej we wnioskowanych wskazaniach.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna.**

Analiza kliniczna wykazała, że efektywność produktu leczniczego Atozet (produkt złożony: atorwastatyna + ezetymib) jest porównywalna do skuteczności klinicznej atorwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu.

Ocena skuteczności preparatu złożonego (Atozet) 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.

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego zawierającego atorwastatynę w połączeniu z ezetymibem w leczeniu hipercholesterolemii w populacji określonej we wniosku (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), u dorosłych pacjentów, względem wybranego komparatora – atorwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii). W badaniach opisanych w publikacji Bays 2015 kwalifikowano pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią zarówno leczonych, jak i nieleczonych statynami przed włączeniem do badania. W kryteriach włączenia nie wspomniano nic na temat rekrutacji pacjentów w stanie po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanie po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, z hipercholesterolemią rodzinną.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona jedynie na podstawie badań opisanych w Bays 2015. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Atozet (produkt złożony: atorwastatyna + ezetymib) jest porównywalny do bezpieczeństwa atorwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu. W omawianej publikacji nie zarejestrowano wystąpienia zgonu w żadnej z badanych grup. Ponadto nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem, także w ocenie badacza.

Zgodnie z ChPL Atozet podczas stosowania leku brak jest zdarzeń niepożądanych, do których występowania dochodzi bardzo często ( $\geq 1/10$ ). Do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: biegunka i ból mięśni.

W odnalezionych dokumentach Prescrire, zawrócono uwagę na brak dowodów na obniżanie chorobowości lub śmiertelności przez stosowanie ezetymibu, również w połączeniu z simwastatyną. Zwrócono natomiast uwagę na zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony układu mięśniowego, w tym rabdomiolizy, w wyniku stosowania terapii skojarzonej.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Wnioskodawca przyjął założenie o braku różnic w skuteczności klinicznej między porównywanymi interwencjami na podstawie wyników analizy klinicznej, w związku z czym przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA). W modelu uwzględniono jedynie koszty leków.

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, a przyjęta technika analityczna jest prawidłowa.

Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Atozet bez względu na prezentację w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w tych samych dawkach wiąże się z mniejszymi kosztami z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Kwalifikacja wnioskowanego leku do istniejącej grupy limitowej 48.0 wiązałaby się z oszczędnościami dla NFZ, natomiast ze wzrostem kosztów terapii dla pacjenta. Z kolei utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatów Atozet prowadziłoby do zwiększenia kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, lecz do mniejszych kosztów dla pacjenta.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

AWB wnioskodawcy przeprowadzono wyłącznie z perspektywy NFZ w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Rozważano możliwość finansowania preparatów Atozet w ramach istniejącej grypy limitowej 48.0 lub w ramach nowej grupy limitowej.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Atozet w ramach grupy limitowej 48.0 spowoduje według szacunków wnioskodawcy oszczędności po stronie płatnika publicznego wynoszące ok. 195 tys. zł (171 tys. zł w wariantcie minimalnym; 357 tys. zł w wariantcie maksymalnym) w I roku i 379,5 tys. zł (333 tys. zł w wariantcie minimalnym i 379,5 tys. zł w wariantcie maksymalnym) w II roku refundacji.

Z kolei refundacja preparatów Atozet w nowej grupie limitowej wiązać się będzie ze wzrostem wydatków NFZ w wysokości [ ] zł ([ ] w wariantcie minimalnym; [ ] w wariantcie maksymalnym) w I roku i [ ] zł ([ ] zł w wariantcie minimalnym; [ ] zł w wariantcie maksymalnym) w II roku refundacji.

Analizy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dotyczące wydatków pacjenta w wyniku zastąpienia terapii skojarzonej preparatami jednoskładnikowymi ezetymibu i atorwastatyny preparatem Atozet. Miesięczna terapia preparatem Atozet refundowanym w grupie limitowej 48.0 byłaby droższa dla pacjenta o [ ] zł w zależności od prezentacji leku. Natomiast w przypadku jego refundacji w nowej grupie limitowej koszt terapii dla pacjenta byłby niższy o [ ] zł.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne, odnoszące się do ocenianej interwencji. W rekomendacji HAS 2016 podkreślono, że stosowanie terapii skojarzonej atorwastatyną i ezetymibem przynosi istotne korzyści w zakresie skuteczności klinicznej. Nie wykazano jednak klinicznych wartości dodanych w związku z podawaniem tych substancji w produkcie złożonym w stosunku do leczenia produktami jednoskładnikowymi. Opinia dotyczy wskazań: hipercholesterolemia pierwotna (heterozygotyczna rodzinna i nierodzinna) i homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna w przypadku niewystarczającej poprawy w trakcie monoterapii statynami jako uzupełnienie postępowania nefarmakologicznego.

#### **Dodatkowe uwagi**

Ocenie Agencji podlegał inny lek złożony zawierający w swoim składzie ezetymib w połączeniu ze statyną – rozuwastatyną (Rosulip Plus) w podobnym wskazaniu do technologii wnioskowanej, poniżej przedstawiono zestawienie proponowanych przez wnioskodawców cen zbytu netto. Według portalu [www.mp.pl](http://www.mp.pl) cena leku Rosulip Plus osiągnięta na rynku, przy 100% odpłatności za lek, jest niższa niż wnioskowana w 2015 r. i wynosi obecnie 52,37 zł za opakowanie leku, zawierającego 30 tabl. o dawce 10/10 mg i 59,45 zł za tej samej wielkości opakowanie leku o dawce 10/20 mg.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Bays 2015	Bays Harold E., et al. Fixed-dose combination ezetimibe+atorvastatin lowers LDL-C equivalent to co-administered components in randomized trials: use of a dose-response model. <i>Fundamental and Clinical Pharmacology</i> 2015; 29; 209-218
IMPROVE-IT	Dharam J. Kumbhani, IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial - IMPROVE-IT 2014; „ <a href="http://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2014/11/18/16/25/IMPROVE-IT">http://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2014/11/18/16/25/IMPROVE-IT</a> ” [dostęp: 14.06.2016]

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AACE, 2012	Jellinger P.S. et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. <i>Endocrine Practice</i> 2012; 8;supl.1
ACC/AHA, 2013	National Guideline Clearinghouse; Guideline Summary NGC-10477. 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.
AWMSG, 2015	AWMSG: Atorwastatin/ezetymibe (Atozet®) film-coated tablet. All Wales Medicines Strategy Group Wrzesień 2015;
CCS, 2014	Genest J. et al. CCS Guidelines and Position Statements Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2014;30;1471-1481
CDA, 2013	Mancini G.B.J. et al. Clinical Practice Guidelines. Dyslipidemia. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. <i>Can J Diabetes</i> 2013;37;110-116
CFP 2015	Allan G.M. et al. Simplified Lipid Guidelines. Prevention and management of cardiovascular disease in primary care. <i>Canadian Family Physician</i> 2015;61;857-867
CSANZ, 2013	CSANZ Guidelines for the Diagnosis and Management of Familial Hypercholesterolaemia. The Cardiac Society of Australia and New Zealand 30.11.2013; <a href="http://www.csanz.edu.au/wp-content/uploads/2013/12/Familial_Hypercholesterolemia_2013.pdf">http://www.csanz.edu.au/wp-content/uploads/2013/12/Familial_Hypercholesterolemia_2013.pdf</a> [dostęp: 14.06.2016]
CWG 2011/2013	Mancini G.B.J. et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2011;27; 635–662/ Mancini G.B.J. et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Working Group Consensus Update. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2013;29;1553-1568
Deklaracja Sopocka 2011	Filipiak K.J. i in. Aktualne Problemy Terapii Dyslipidemii w Polsce – Deklaracja Sopocka. Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> 2011; 5; 1: 1-5
EAS, 2013	Nordestgaard B.G. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. <i>European Heart Journal</i> ; doi:10.1093/eurheartj/eh273
ESC/EAS 2011	Reiner Ž. i in. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. <i>Kardiologia Polska</i> 2011;69,supl.IV
ESC/OS, 2012	Perk J. i in. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. <i>Kardiologia Polska</i> 2012, 70, supl.I: 1-100
FMSD, 2014	Strandberg T., Vanhanen H. EBM Guidelines: Treatment of dyslipidaemias. <a href="http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/avaa?p_artikkeli=ebm00525&amp;p_haku=dyslipidaemia">http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/avaa?p_artikkeli=ebm00525&amp;p_haku=dyslipidaemia</a> [dostęp: 14.06.2016]
HAS, 2015	HAS Brief summary of the transparency committee opinion: Liptruzet (ezetimibe/atorvastatin), fixed combination of cholesterol-lowering drugs. Haute Autorité de Santé 18.02.2015; <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2024177/en/liptruzet-ezetimibe/atorvastatin-fixed-combination-of-cholesterol-lowering-drugs">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2024177/en/liptruzet-ezetimibe/atorvastatin-fixed-combination-of-cholesterol-lowering-drugs</a> [dostęp: 11.07.2016]
IAS, 2014	An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia—Full report. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society. <i>Journal of Clinical Lipidology</i> 2014;8;29–60
ICSI, 2013	Woolley T. et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Lipid Management in Adults. Listopad 2013

NICE, 2015	NICE: NICE clinical guideline 181. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Lipiec 2014; ostatnia modyfikacja: Styczeń 2015
NICE, 2016	NICE Guidance: Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia (24.02.2016); <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta385">https://www.nice.org.uk/guidance/ta385</a> [dostęp: 14.06.2016]
NLA, 2014	Jacobson T.A., National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1 – executive summary. Journal of Clinical Lipidology 2014;8 473–488
NVDP, 2012	National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. National Stroke Foundation 2012; <a href="https://heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/Absolute-CVD-Risk-Full-Guidelines.pdf">https://heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/Absolute-CVD-Risk-Full-Guidelines.pdf</a> [dostęp: 14.06.2016]
NZGG, 2012	New Zealand Guidelines Group: New Zealand Primary Care Handbook 2012. 3rd ed. Wellington: New Zealand Guidelines Group 2012. <a href="https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/nz-primary-care-handbook-2012.pdf">https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/nz-primary-care-handbook-2012.pdf</a> [dostęp: 14.06.2016]
OBMH, 2008	Osakidetza Clinical Practice Guidelines: Clinical Practice Guideline On the Management of Lipids as a Cardiovascular Risk Factor; Vitoria-Gasteiz: Osakidetza 2008
PBAC, 2012	PBAC: Public Summary Document – November 2012 PBAC Meeting; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2012
PBAC, 2013	PBAC: Public Summary Document – July 2013 PBAC Meeting; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2014
PBAC, 2014	PBAC: Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2014
PPF, 2012	Cybulska B. i in. Wytyczne Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia dotyczące dyslipidemii. Aktualizacja 03.2012. <a href="http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wytlipidy2">http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wytlipidy2</a> [dostęp: 14.06.2016]
Prescrire 2007	Simvastatin+ezetimibe. Prescrire International Kwiecień 2007;16;88;s.67
Prescrire 2010	Ezetimibe. The French authorities gradually confirm the lack of benefit. Prescrire International Czerwiec 2010;19;107;s.115
Prescrire 2010_2	Ezetimibe: excess cancer incidence in a comparative trial. Prescrire International Czerwiec 2010;19;107;s.124
PTK/PGR, 2012	Kapłon-Wożakowska B. i in. Zalecenia postępowania w dyslipidemii – propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych. Forum Medycyny Rodzinnej 2012, 6, 6: 261-282
RACGP, 2012	RACGP Guidelines for preventive activities in general practice 8th edition; The Royal Australian College of General Practitioners 2012; <a href="http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/redbook/">http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/redbook/</a> [dostęp: 14.06.2016]
SFEL, 2013	Rynkiewicz A. i in. Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. Kardiologia Polska 2013, 71, 1: 107-111
SIGN, 2007	Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: A national clinical guideline. SIGN 2007
The International FH Foundation, 2014	Watts G.F. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. International Journal of Cardiology 2014;171;309–325
Pozostałe publikacje	
AOTMiT-OT-4350-8/2015	Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr AOTMiT-OT-4350-8/2015: Wniosek o objęcie refundacją leku <b>Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib)</b> 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. AOTMiT 2015
Broda 2005	Broda G., Rywik S. Wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności – projekt WOBASZ. Zdefiniowanie problemu oraz cele badania. Kardiologia Polska 2005; 63: 6 (supl. 4)
ChPL Atozet	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atozet; 10 mg + 10 mg, 10 mg + 20 mg, 10 mg + 40 mg, 10 mg + 80 mg, tabletki powlekane, <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34666">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34666</a> [dostęp:14.06.2016]; aktualizacja: 12.04.2016

---

<a href="https://bazalekow.mp.pl/lek/87677,Rosulip-Plus-kapsulki-twarde">https://bazalekow.mp.pl/lek/87677,Rosulip-Plus-kapsulki-twarde</a>	<a href="https://bazalekow.mp.pl/lek/87677,Rosulip-Plus-kapsulki-twarde">https://bazalekow.mp.pl/lek/87677,Rosulip-Plus-kapsulki-twarde</a> [data dostępu: 13.07.2016 ]
NICE 2014	NICE: NICE clinical guideline 181. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Lipiec 2014; ostatnia modyfikacja: Styczeń 2015
Szczekliak 2014	Cybulska B. i in. Zapobieganie chorobom układu krążenia w Gajewski P. (red.) Interna Szczekliaka 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2014
Wożakowska-Kapłon 2014	Wożakowska-Kapłon B. Terapia hipercholesterolemii w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego - jaki cel, jaka statyna, jaka dawka? Folia Cardiologica 2014;9;1;55-56
Xie 2008	Xie J. Patient-reported health status in coronary heart disease in the United States: age, sex, racial, and ethnic differences. Circulation 2008;118:491-497

