



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leków Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib)

we wskazaniach:

leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii,
zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT. 4330.15.2018

Data ukończenia: 08.11.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Adamed Pharma S.A.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Adamed Pharma S.A. 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 2018 poz. 1330, 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: Adamed Pharma S.A.

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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ACC/AHA	<i>American College of Cardiology/American Heart Association</i>
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	analiza wpływu na budżet (Budget-Impact Analysis)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
CHD	choroba niedokrwienna serca (ang. coronary heart disease)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChSN	choroby sercowo-naczyniowe
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (Deterministic Sensitivity Analysis)
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości
HMG-CoA	reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL	lipoproteina o małej gęstości (ang. low-density lipoprotein)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NPC1L1	białko Niemann-Pick C1-Like 1, odpowiedzialne za wychwyt cholesterolu i fitosteroli w jelitach
NVDPA	<i>National Vascular Disease Prevention Alliance</i>
OZW	ostry zespół wieńcowy
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
RACGP	<i>Royal Australian College of General Practitioners</i>
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
ROZ/EZE	rozuwastatyna + ezetymib
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SA	analiza wrażliwości (Sensitivity Analysis)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm..)
VLDL	lipoproteina bardzo małej gęstości (Very Low Density Lipoprotein)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	27
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	27
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	27

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	28
4.3.	Komentarz Agencji	30
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	32
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	32
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	32
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	32
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	35
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	36
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	37
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	40
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	40
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	40
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	41
5.4.	Komentarz Agencji	41
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	43
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	43
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	54
6.4.	Komentarz Agencji	54
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	55
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	56
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	58
11.	Kluczowe informacje i wnioski	59
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	61
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	63
14.	Źródła.....	64
15.	Załączniki.....	66

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 11.09.2018
PLR.4600.3523.2018.3.KŻ;
PLR.4600.3521.2018.3.KŻ;
PLR.4600.3520.2018.3.KŻ;
PLR.4600.3519.2018.3.KŻ;
PLR.4600.3518.2018.3.KŻ;
PLR.4600.3517.2018.3.KŻ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 5 mg+10 mg, 28 tabl., EAN 5906414003321;
 - Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 10 mg+10 mg, 28 tabl., EAN 5906414003352;
 - Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 20 mg+10 mg, 28 tabl., EAN 5906414003383;
 - Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 5 mg+10 mg, 56 tabl., EAN 5906414003338;
 - Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 10 mg+10 mg, 56 tabl., EAN 5906414003369;
 - Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 20 mg+10 mg, 56 tabl., EAN 5906414003390.
- Wnioskowane wskazanie:
leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii, zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym







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

- W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- Ezehron Duo, 28 tabl., 5 + 10 mg 
- Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 10 mg 
- Ezehron Duo, 28 tabl., 20 + 10 mg 
- Ezehron Duo, 56 tabl., 5 + 10 mg 
- Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 10 mg 
- Ezehron Duo, 56 tabl., 20 + 10 mg 

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
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

Wnioskodawca

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 5 mg+10 mg, 28 tabl., EAN 5906414003321; Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 10 mg+10 mg, 28 tabl., EAN 5906414003352; Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 20 mg+10 mg, 28 tabl., EAN 5906414003383; Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 5 mg+10 mg, 56 tabl., EAN 5906414003338; Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 10 mg+10 mg, 56 tabl., EAN 5906414003369; Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 20 mg+10 mg, 56 tabl., EAN 5906414003390.
Kod ATC	C10BA06 Leki zmniejszające stężenie lipidów; inhibitory reduktazy HMG-CoA w połączeniach z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi.
Substancja czynna	rozuwastatyna + ezetymib
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym • Leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii
Dawkowanie	<p>Produkt leczniczy Ezehron Duo jest wskazany 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. Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę obniżającą stężenie lipidów i powinien pozostawać na tej diecie w czasie leczenia produktem leczniczym Ezehron Duo.</p> <p>Zalecana dawka dobową to 1 tabletkę o danej mocy, podawana z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Produkt leczniczy Ezehron Duo nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Włączenie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych leków i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na lek Ezehron Duo. Produkty lecznicze Ezehron Duo w tabletkach o mocy 5 mg + 10 mg, 10 mg + 10 mg i 20 mg + 10 mg nie są odpowiednie do leczenia pacjentów, u których konieczne jest stosowanie rozuwastatyny w dawce 40 mg.</p> <p>Produkt leczniczy Ezehron Duo należy przyjmować albo ≥ 2 godziny przed, albo ≥ 4 godziny po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe.</p>
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p><i>Rozuwastatyna</i></p> <p>Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mawalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.</p> <p>Rozuwastatyna zwiększa liczbę wątrobowych receptorów LDL na powierzchni komórki, nasilając w ten sposób wychwytywanie i katabolizm LDL oraz hamuje wątrobową syntezę VLDL, zmniejszając tym samym całkowitą ilość VLDL i LDL.</p> <p><i>Ezetymib</i></p> <p>Ezetymib należy do nowej klasy leków, które zmniejszają stężenia lipidów i wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pokrewnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetymib jest aktywny po podaniu doustnym, a jego mechanizm działania różni się od mechanizmu działania innych klas leków zmniejszających stężenie cholesterolu (np. statyn, leków wiążących kwasy żółciowe [żywice], pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli roślinnych). Molekularnym punktem uchwytu dla działania ezetymibu jest transporter steroli, białko Niemann-Pick C1-L ke 1 (NPC1L1), odpowiedzialne za wychwytywanie cholesterolu i fitosteroli w jelitach.</p>

Źródło: ChPL Ezehron Duo (01.08.2018 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.03.2018 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 01.08.2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<i>Pierwotna hipercholesterolemia</i> Produkt Ezehron Duo, jako uzupełnienie diety, jest wskazany do leczenia substytucyjnego u dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. <i>Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym</i> Stosowanie produktu Ezehron Duo jest wskazane w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca (ang. coronary heart disease, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	–

Źródło: ChPL Ezehron Duo (01.08.2018 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetylib) nie były dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

W 2015 r. przedmiotem oceny AOTMiT były produkty lecznicze Rosulip Plus (także zawierające skojarzenie rozuwastatyna + ezetylib) 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-OT-4350-8/2015].

Produkty lecznicze Rosulip Plus otrzymały pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT¹. „Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy produkt ten został wprowadzony na polski rynek w maju 2015 roku. W 2017 roku jego sprzedaż została zablokowana z uwagi na naruszenie patentu. Od kwietnia 2018 roku (momentu wygaśnięcia patentu) produkt został ponownie wprowadzony na rynek. Oznacza to, że w chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji może zaopatrywać się w wyżej wymieniony produkt. Niemniej jednak ze względu na wysoki koszt dla pacjenta (1,90 PLN za tab.² vs. 0,28-0,37 PLN za dzień terapii osobnymi produktami) oraz krótką obecność na rynku (od kwietnia 2018 roku) nie jest spodziewany wysoki udział nier refundowanych preparatów złożonych w analizowanym rynku. Na tej podstawie zostały one pominięte.” [BIA wnioskodawcy, Rozdział 2.4. Scenariusze porównywane i punkty końcowe analizy].

Należy podkreślić, że produkt Rosulip Plus nie jest aktualnie refundowany.

¹ Rekomendacja nr 34/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/027/REK/RP_34_2015_Rosulip_Plus.pdf

² Źródło, na które powołał się wnioskodawca to Pharmindex (<http://pharmindex.pl>), natomiast w innych źródłach (np. https://bazalekow.mp.pl/lek/87677_Rosulip-Plus-kapsulki-twarde) cena ta jest inna (1,57 PLN). Jednak nadal jest ona zdecydowanie wyższa niż koszt terapii osobnymi produktami.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ezehron Duo, 28 tabl., 5 + 10 mg - [redacted] ▪ Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 10 mg - [redacted] ▪ Ezehron Duo, 28 tabl., 20 + 10 mg - [redacted] ▪ Ezehron Duo, 56 tabl., 5 + 10 mg - [redacted] ▪ Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 10 mg - [redacted] ▪ Ezehron Duo, 56 tabl., 20 + 10 mg - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie przedstawiono

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

* zgodnie z ChPL Ezehron Duo oceniane produkty lecznicze wskazane są do zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz jako leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii u dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Komentarz dotyczący wnioskowanego wskazania przedstawiono w rozdziale poniżej.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

We wnioskach przekazanych przez wnioskodawcę wnioskowane wskazania to:

- „leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii” oraz
- „zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym”,

podczas gdy analizy załączone do wniosków oraz ChPL produktów Ezehron Duo dotyczą wskazań:

- „w pierwotnej hipercholesterolemii, w substytucyjnym leczeniu pacjentów dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym” oraz
- „w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. coronary heart disease, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym”.

We wnioskach brak jest wyżej wymienionego zapisu dotyczącego wymogu uzyskania „odpowiedniej kontroli choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym”. Zapis ten umieszczony w analizach wnioskodawcy (a także zgodny z zapisami ChPL Ezehron Duo) **zawęża populację** względem tej z wniosków refundacyjnych.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leków Ezehron Duo, będą one dostępne w aptece na receptę przy poziomie odpłatności 30%. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskowany lek wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a jednocześnie miesięczny koszt jego stosowania, przy odpłatności 30% dla świadczeniobiorcy, nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę. Agencja nie zgłasza uwag do przyjętego poziomu odpłatności.

Grupa limitowa

Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej założył

Proponowana cena

Na portalu Medycyna Praktyczna odnaleziono informacje dot. cen detalicznych leków Ezehron Duo. Ceny detaliczne aktualnie nier refundowanych preparatów są od zaproponowanych przez wnioskodawcę

Tabela 5. Porównanie cen detalicznych preparatów Ezehron Duo

Dawka (opak. 28 tabl.)	Ezehron Duo [PLN]	
	Zgodnie z wnioskiem*	Na podstawie portalu mp.pl (odpłatność 100%)
Ezehron Duo, 28 tabl., 5 + 10 mg		29,66
Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 10 mg		31,84
Ezehron Duo, 28 tabl., 20 + 10 mg		32,60
Ezehron Duo, 56 tabl., 5 + 10 mg		55,20
Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 10 mg		58,22
Ezehron Duo, 56 tabl., 20 + 10 mg		62,74

Źródło: <https://bazalekow.mp.pl/lek/95557> (data dostępu: 07.11.2018 r.)

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia: ICD 10 E78.0, E78.2

Definicja

Hipercholesterolemie charakteryzuje się stanem zwiększonego stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) w osoczu. Wytyczne ESC/EAS (2016) nie sprecyzowały stężenia LDL-C definiującego hipercholesterolemię. Pomimo tego, za nieprawidłowe stężenie LDL-C przyjmuje się ≥ 3 mmol/l (115 mg/dl), ponieważ mniejsze wartości uznano za docelowe u osób, u których ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest (ChSN) małe.

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

Stężenie LDL-C ≥ 3 mmol/l występuje u 57,8% dorosłych Polaków (58,3% mężczyzn oraz 57,3% kobiet).

Źródło: Szczeklik 2017

Etiologia i obraz kliniczny

Wyróżnia się dwie różne formy cholesterolemii, pierwotną (rodzinną) i wtórną.

Hipercholesterolemia pierwotna dzieli się na wielogenową (najczęstsza forma) i monogenową.

Hipercholesterolemia pierwotna (rodzinna) jest dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca i jest przeważnie wywołana mutacjami genu receptora LDL, które czynią go nieaktywnym. Efektem homozygotycznej hipercholesterolemii pierwotnej jest bardzo duże stężenie całkowitego cholesterolu, rozwój miażdżycy już we wczesnym dzieciństwie oraz umiarkowane zwiększenie stężenia trójglicerydów (rzadziej spotykane).

Hipercholesterolemia rodzinna pierwotna może być również spowodowana defektem apoB100, liganda dla receptora LDL w cząsteczce LDL. Defekt ten jest wywołany mutacją genu apoB dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, która powoduje zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL do prawidłowego receptora LDL.

Hipercholesterolemia wielogenowa jest skutkiem licznych polimorfizmów genowych i diety zawierającej dużo nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu. Stężenie LDL-C jest zwykle mniejsze niż w hipercholesterolemii jednogenowej. Wielogenowa hipercholesterolemia wiąże się z większym ryzykiem ChNS niż średnia w populacji.

Do przyczyn hipercholesterolemii wtórnej należą:

- niedoczynność tarczycy
- zespół nerczycowy
- choroby wątroby przebiegające z cholestazą
- leki: progestageny, kortykosteroidy, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu zakażenia HIV, tiazydowe leki moczopędne oraz niektóre beta-blokery
- zespół Cushinga
- jadłowstręt psychiczny

Do objawów hipercholesterolemii rodzinnej zalicza się żółtaki ścięgna Achillesa, żółtaki prostowników palców ręki oraz rąbek starczy rogówki. Objawy te nie są jednak częste. Dodatkowo, pośrednim objawem hipercholesterolemii jednogenowej są przedwczesne objawy miażdżycy, takie jak choroby sercowo-naczyniowe.

Źródło: Szczeklik 2017

Leczenie

Leczenie hipercholesterolemii zależne jest od ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i wyjściowego stężenia LDL-C. Do postępowania niefarmakologicznego zalicza się dietę. Należy ograniczyć spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych (tłuszcz zwierzęcy) lub zastąpić je jednonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (tłuszcz roślinny). Dodatkowo, należy ograniczyć izomery trans nienasyconych kwasów tłuszczowych (tłuszcz cukierniczy).

Do leczenia farmakologicznego zalicza się: statyny, żywice jonowymiennie, ezetymib, inhibitory PCSK9.

Statyny są inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA), kluczowego enzymu w produkcji cholesterolu. W skutek zahamowania syntezy cholesterolu w hepatocytach dochodzi do zwiększenia ekspresji receptora LDL w tych komórkach, czego skutkiem jest zwiększone usuwanie LDL z krwi i spadek stężenia cholesterolu w osoczu.

Żywice jonowymiennie są lekami wiążącymi kwasy żółciowe w jelicie, co skutkuje zmniejszeniem zwrotnego transportu tych kwasów do wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia zawartości cholesterolu w hepatocytach z następczym zwiększeniem ekspresji receptora LDL na ich powierzchni, wzmożonym usuwaniem LDL z krwi i zmniejszeniem LDL-C. Żywice działają słabiej niż statyny, dlatego przy leczeniu hipercholesterolemii stosuje się je głównie w przypadkach, gdy pacjent nie toleruje statyn lub gdy są one niewystarczająco skuteczne.

Ezetymib zmniejsza stężenie cholesterolu w surowicy, wybiórczo hamując w jelicie wchłanianie cholesterolu pochodzenia pokarmowego i zawartego w żółci. Prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu napływającego do wątroby, która do syntezy kwasów żółciowych wykorzystuje cholesterol z krwi. Prowadzi to do wzrostu ekspresji receptorów LDL. Ezetymib stosuje się głównie w leczeniu skojarzonym ze statyną u osób ze znaczną hipercholesterolemią, ale może być również skuteczny w monoterapii u pacjentów nietolerujących statyn.

PCSK9 to leki silnie redukujące stężenie LDL-C, które podaje się przez wstrzykiwanie s.c. raz na 2-4 tygodnie. Wskazaniem do ich stosowania jest ciężka hipercholesterolemia, niewystarczająca skuteczność statyn lub nietolerancja statyn.

Do leczenia hipercholesterolemii stosuje się również aferezę LDL, czyli pozaustrojowe usuwanie LDL. Wskazaniem do aferezy jest ciężka heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Jest to najskuteczniejsza i najdroższa metoda, polegająca na wybiórczym usuwaniu LDL z osocza poprzez pasaż krwi chorego przez kolumnę zatrzymującą te lipoproteiny. Zabiegi powinny być powtarzane co 2 tygodnie. Ponadto, chorzy powinni przyjmować silną statynę w dużej dawce (czasami w skojarzeniu z inhibitorami PCSK9).

Źródło: Szczekliak 2017

Rokowania

Chorzy nie leczący hipercholesterolemii mają bardzo złe rokowania. Częstym skutkiem braku leczenia są choroby sercowo-naczyniowe, które mogą doprowadzić do śmierci chorego.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Informacje uzyskane z NFZ na temat liczby pacjentów kwalifikowanych do kodu ICD-10: E78 (Zaburzenia przemian lipidów i inne lipidemie)³ przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem wg ICD-10: E78 w latach 2012-2018 [źródło: dane NFZ, otrzymane pismem znak DGL.036.34.2018 z dnia 31.10.2018 r.]

Rok realizacji	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg klasyfikacji ICD-10: E78	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg klasyfikacji ICD-10: E78, którzy przyjmowali ezetymib	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg klasyfikacji ICD-10: E78, którzy przyjmowali jednocześnie ezetymib i rozuwastatynę**	Ogólna liczba pacjentów, którzy przyjmowali jednocześnie ezetymib i rozuwastatynę**
2012	1 481 210	9 111	1 012	1 419
2013	1 720 782	9 448	1 841	2 433
2014	1 939 392	9 667	2 416	3 126
2015	2 001 437	10 578	2 950	3 906
2016	2 142 918	12 384	3 458	4 588
2017	2 205 404	19 872	6 933	9 189
2018*	1 765 567*	17 890*	6 164*	8 331*

* dane z niepełnego roku

** brak informacji na temat metody oszacowywania przez NFZ pacjentów przyjmujących jednocześnie ezetymib i rozuwastatynę.

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA nie otrzymano żadnej opinii.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Nowa Zelandia	Ministry of Health 2018	W wytycznych Ministerstwa Zdrowia Nowej Zelandii dotyczących oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego oraz postępowania w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych nie zidentyfikowano informacji o wskazaniach do leczenia skojarzonego lub zastosowania preparatów złożonych.

³ Nie ma informacji do jakiego dokładnie podkodu będą kwalifikowani pacjenci z wnioskowanym wskazaniem, w związku z czym przedstawiono informacje dla całego kodu wg ICD-10: E78 (Zaburzenia przemian lipidów i inne lipidemie).

Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017	<p>Terapia skojarzona statynami i ezetymbem powinna być rozważona w przypadku pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, u których oczekiwany efekt terapeutyczny nie został uzyskany przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn lub gdy monoterapia statynami jest przeciwwskazana.</p> <p>W niniejszych wytycznych nie poruszano zagadnień związanych z zastosowania produktów złożonych zawierających rozuwastatynę z ezetymibem.</p>
USA	American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2017	<p>Leczenie skojarzone za pomocą preparatów obniżających stężenie lipidów we krwi powinno być rozważone w przypadku, gdy stężenie LDL-C/non-HDL-C jest istotnie zwiększone, a monoterapia – najczęściej oparta na podawaniu statyn nie zapewnia uzyskania celu terapeutycznego.</p> <p><u>Poziom zaleceń A</u></p> <p>W niniejszych wytycznych nie poruszano zagadnień związanych z zastosowania produktów złożonych zawierających rozuwastatynę z ezetymibem.</p>
Polska	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) 2016	<p>Zidentyfikowane wytyczne są tożsame z zaleceniami Grupy Roboczej do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (ESC/ EAS).</p>
Europa	European Society of Cardiology (ESC) oraz European Atherosclerosis Society (EAS) 2016	<p>Leczenie skojarzone należy rozważyć w przypadku, gdy monoterapia nie zapewnia osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C, szczególnie u chorych z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, a także u chorych, którzy nie tolerują statyn lub dużych dawek tych leków. Najbardziej skuteczne połączenie to statyna z ezetymibem. Ezetymib w połączeniu ze statynami powinno stosować się jako lek drugiego rzutu, kiedy cel terapeutyczny nie został osiągnięty pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub u pacjentów nietolerujących statyn bądź z przeciwwskazaniami do stosowania tych leków. Takie same zalecenia dotyczą pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym.</p> <p><u>Klasa/ poziom zaleceń IIa/B.</u></p>
Kanada	Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2016	<p>W oparciu o wyniki badania IMPROVE-IT, zaleca się aby u chorych z niedawno przebyłym ostrym zespołem wieńcowym oraz ustabilizowaną chorobą wieńcową wdrożyć bardziej agresywne (intensywne) cele terapeutyczne (LDL-C <1,8 mmol/L lub >50% redukcja), co może wymagać zmodyfikowania leczenia poprzez dołączenie ezetymbu (lub innego leku) do maksymalnych tolerowanych dawek statyn.</p> <p>W niniejszych wytycznych nie poruszano zagadnień związanych z zastosowania produktów złożonych zawierających rozuwastatynę z ezetymibem.</p>
Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) 2014	<p>Terapia skojarzona ezetymibem i statynami jest wspomniana jako opcja a hipercholesterolemii pierwotnej, u których nie osiągnięto oczekiwanych efektów stosując monoterapię statynami.</p> <p>W niniejszych wytycznych nie poruszano zagadnień związanych z zastosowania produktów złożonych zawierających rozuwastatynę z ezetymibem.</p>
USA	American College of Cardiology (ACC) oraz American Heart Association (AHA) 2013	<p>Stowarzyszenie stwierdza, że dane są niewystarczające by ocenić czy istnieją dodatkowe korzyści ze stosowania terapii skojarzonej (ezetymbu w skojarzeniu ze statyną) vs monoterapię statynami.</p> <p>W niniejszych wytycznych nie poruszano zagadnień związanych z zastosowania produktów złożonych zawierających rozuwastatynę z ezetymibem.</p>
Australia	National Vascular Disease Prevention Alliance (NVDPA) 2012	<p>W przypadku gdy stężenie LDL-C nie jest wystarczająco zredukowane w czasie stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn, do terapii można dołączyć: ezetymib lub/i żywice wiążące kwasy żółciowe lub kwas nikotynowy.</p> <p>W zaleceniach wskazano na wyniki badania klinicznego, w którym udokumentowano, że leczenie skojarzone za pomocą ezetymbu oraz statyny zapewnia istotną statystycznie dalszą redukcję stężenia lipidów u chorych, u których nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C w czasie monoterapii statyną.</p>
Australia	Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2008	<p>Włączenie dodatkowego leczenia może być wymagane w przypadku, gdy w wyniku stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyny w monoterapii nie wiąże się z uzyskaniem docelowych stężeń LDL-C, lub gdy stężenie HDL-C lub stężenie triglicerydów pozostaje wysokie, mimo osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C.</p> <p>W zaleceniach podkreślono, że ezetymib wykazuje synergistyczny efekt hipolipemizujący w połączeniu ze statyną, co wiąże się z redukcją LDL-C nawet o 25% (w monoterapii: 15-20%).</p>

We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia hipercholesterolemii i prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego podkreśla się znaczenie statyn jako leków pierwszego rzutu, wykazujących jednocześnie udokumentowaną wysoką skuteczność w odniesieniu do redukcji stężenia cholesterolu we krwi, ale mających także związek ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Na możliwość zastosowania leczenia skojarzonego w przypadku gdy monoterapia za pomocą statyn nie wpływa na uzyskanie celu terapeutycznego (docelowego stężenia LDL-C) lub/ i u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wskazują zalecenia opracowane przez Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), American College of Cardiology (ACC) oraz American Heart Association (AHA) i American

Association of Clinical Endocrinologists (AACE). W rekomendacjach wydanych przez European Society of Cardiology (ESC) oraz European Atherosclerosis Society (EAS), australijskich Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) i National Vascular Disease Prevention Alliance (NVDPA) oraz Canadian Cardiovascular Society (CCS) podkreślono korzystne efekty zastosowania połączenia statyny z ezetymibem. Zidentyfikowane wytyczne odnoszące się do politerapii statyną i ezetymibem nie wskazują określonych leków z grupy statyn zalecanych w tym połączeniu. W wyniku przeszukania wytycznych praktyki klinicznej nie zidentyfikowano zaleceń dotyczących zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib oraz politerapii składnikami analizowanego produktu złożonego, jakkolwiek wytyczne kanadyjskie odwołały się do wyników badania IMPROVE-IT, w którym analizowano efekty zastosowania produktu złożonego zawierającego simwastatynę z ezetymibem względem stosowania statyny w monoterapii.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA nie otrzymano żadnej opinii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.105), w hipercholesterolemii obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje: ezetymib, rosuwastatyna, simwastatyna, atorwastatyna i lowastatyna.

Szczegółowe dane dotyczące leków przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w hipercholesterolemii na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.

Substancja czynna	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym			
ezetymib	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	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%
ezetymib + atorwastatyna		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%
rosuwastatyna	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji - tj. Leczenie hipercholesterolemii Pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych 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 zdarzeniom sercowo-naczyniowym 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.	30%
simwastatyna		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji - tj. Hipercholesterolemia Leczenie hipercholesterolemii pierwotnej lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, kiedy reakcja na dietę lub inne nefarmakologiczne leczenie (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.	30%

		<p>Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii jako uzupełnienie diety i innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niewłaściwe.</p> <p>Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego</p> <p>Zmniejszenie zachorowań i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą naczyń serca lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka lub uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca.</p>	
atorwastatyna		<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji - tj.</p> <p>Hipercholesterolemia</p> <p>Jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL (LDL-C), apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży i 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.</p> <p>Również stosowany w celu obniżenia 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 takie leczenie jest niedostępne.</p> <p>Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym</p> <p>Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów dorosłych, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.</p>	30%
lowastatyna		<p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji - tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii (hiperlipoproteinemia typu IIa i IIb) u pacjentów, u których dieta z ograniczoną ilością nasyconych tłuszczów i cholesterolu oraz inne nefarmakologiczne metody leczenia nie były skuteczne. Spowolnienie rozwoju miażdżycy naczyń wieńcowych u pacjentów z chorobą wieńcową w kompleksowym leczeniu zmierzającym do zmniejszenia stężenia całkowitego cholesterolu i cholesterolu-LDL. <p>Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem diety.</p>	30%
Leki dostępne w ramach programu lekowego			
alirokumab	1181.0, Alirocumab	<p>W ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)”, u pacjentów z pewną diagnozą rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network oraz spełniającymi pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>	bezpłatny

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.

W grupie leków finansowanych w hipercholesterolemii, aktualnie dostępny jest tylko jeden produkt złożony – Atozet (ezetymib + atorwastatyna) finansowany w ramach grupy limitowej 48.0, *Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego* wspólnie w produktami leczniczymi zawierającymi ezetymib.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla leku Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib) we wnioskowanym wskazaniu wskazał **jednoczesne stosowanie rozuwastatyny oraz ezetymibu, podawanych w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej**. Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego (rozdział 4. APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg Agencji
<p>Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny oraz ezetymibu, podawanych w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej.</p>	<p>„Ze względu na zarejestrowane wskazania do stosowania interwencji wnioskowanej (Ezehron Duo) obejmujące leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii u dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze 2 substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, jak i zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, jedynym odpowiednim komparatorem (technologią opcjonalną) do porównania z preparatem Ezehron Duo będzie stosowanie terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w oddzielnych produktach.</p> <p>Uwzględniając zarejestrowane wskazania do stosowania preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib, stosowanie ezetymibu lub rozuwastatyny w monoterapii wykluczono z puli potencjalnych komparatorów do porównania ze złożonym produktem leczniczym Ezehron Duo.</p> <p>Na liście leków refundowanych w Polsce znajduje się również preparat złożony Atozet, zawierający ezetymib oraz atorwastatynę (połączenie ezetymibu w dawce 10 mg oraz atorwastatyny w dawce 40 mg lub 80 mg). Produkt leczniczy Atozet jest odpłatny na poziomie 30% wysokości limitu.</p> <p>Mimo, że dawka atorwastatyny wynosząca 40 mg odpowiada w przybliżeniu dawce 10-20 mg rozuwastatyny, a dawka 80 mg atorwastatyny jest równoważna pod względem siły działania dawce 20 mg rozuwastatyny, to uwzględniając dodatkowe różnice między objęmią statynami w odniesieniu do właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, zastosowanie produktu złożonego Atozet zawierającego atorwastatynę w połączeniu z ezetymibem nie będzie stanowiło odpowiedniego komparatora dla porównania z produktem złożonym Ezehron Duo zawierającym rozuwastatynę i ezetymib, zgodnie z brzmieniem wskazań rejestracyjnych.</p> <p>Wiedza farmakologiczna, ale i wyniki badań RCT umożliwiły próbę pozycjonowania atorwastatyny i rozuwastatyny w rzeczywistej praktyce klinicznej; rozuwastatyna jako statyna hydrofilowa jest bardziej preferowana w przypadku uszkodzenia wątroby i u chorych z blaszkami miażdżycowymi (działa nie tylko silniej hipolipemizująco, ale także antyaterogennie), podczas gdy atorwastatyna jako statyna lipofilowa preferowana jest u pacjentów z niewydolnością nerek, a także u chorych z zespołem metabolicznym. Co również istotne, atorwastatyna, podobnie jak większość statyn ulega biotransformacji w wątrobie poprzez system CYP450 3A4, rozuwastatyna jest natomiast metabolizowana przez wątrobę jedynie w niewielkim stopniu - przez izoenzym CYP2C9; różnice te są niezwykle ważne ze względu na potencjalne interakcje lekowe, które w przypadku zastosowania rozuwastatyny są bardzo rzadkie. Te zasadnicze różnice farmakologiczne między rozuwastatyną i atorwastatyną powinny być wykorzystywane w praktyce klinicznej, w czasie zindywidualizowanego wyboru najbardziej odpowiedniego leczenia.</p> <p>Ponadto, zaznaczyć należy różnice dotyczące zarejestrowanych wskazań do stosowania obu preparatów złożonych; preparat Atozet jest wskazany do leczenia hipercholesterolemii, także u chorych z nieodpowiednią kontrolą choroby przyjmujących statyny w monoterapii, a w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym – także u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni statyną. Z kolei, preparat Ezehron Duo zarejestrowany jest w leczeniu hipercholesterolemii i zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii/ choroby niedokrwiennej serca stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.”</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest prawidłowy.</p> <p>Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z wybranym przez siebie komparatorem.</p>

Komentarz AOTMiT:

Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest prawidłowy.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. 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

Wnioskodawca w swojej analizie podaje, że celem AKL była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych **Ezehron Duo (preparat złożony zawierający rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem, tabletki) w porównaniu do wybranego komparatora – rozuwastatyny i ezetymibu** podawanych w odrębnych produktach w ramach terapii skojarzonej, w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii, jako leczenie substytucyjne u pacjentów, **u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym**, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. coronary heart disease; CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, **u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym**.

Komentarz AOTMiT:

We wnioskach refundacyjnych przekazanych przez wnioskodawcę wnioskowane wskazanie to: leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii oraz zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, podczas gdy analizy załączone do wniosku analizują produkty Ezehron Duo stosowane w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. ChPL podkreśla, że terapia powinna być stosowana u pacjentów, **u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. Wnioskodawca uwzględnia ten zapis w załączonych analizach, ale nie podaje tego zastrzeżenia we wniosku refundacyjnym** (w podpunkcie 42 wniosku elektronicznego - „wskazania refundacyjne”).

Kwalifikację badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższych tabelach.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia*	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, a także pacjenci z chorobą niedokrwienną serca (ang. <i>coronary heart disease</i> , CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.	Populacja określona przez wnioskodawcę we wniosku jest szersza niż populacja uwzględniona w analizach załączonych przez wnioskodawcę. We wniosku wnioskodawca podaje: zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym i leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii, podczas gdy populację w analizach definiuje zgodnie z ChPL. Nie są to populacje tożsame. ChPL uwzględnia wcześniejsze jednoczesne stosowanie pojedynczych substancji czynnych w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
Interwencja	Podawanie preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib (produkt leczniczy Ezehron Duo, tabletki).	Brak uwag.
Komparatory	Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej.	Przedstawiono wyłącznie badania porównujące interwencję z monoterapią rozuwastatyną.
Punkty końcowe	z zakresu skuteczności klinicznej (osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL [osiągnięcie celu terapeutycznego w zależności od oszacowanego ryzyka sercowo-naczyniowego], zmiana średniego stężenia cholesterolu frakcji LDL względem wartości początkowych, zmiana średniego	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia*	Uwagi oceniającego
	stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL lub triglicerydów względem wartości początkowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, wystąpienie przemijającego ataku niedokrwiennego, wystąpienie udaru mózgu, nagły zgon sercowy, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgon z jakichkolwiek przyczyn) oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: jakichkolwiek, ciężkich (ang. serious), nasilonych działań/ zdarzeń niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub trwałego wycofania udziału w badaniu, zgonu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych)	
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.	Brak uwag.
Dodatkowo	- badania w języku: angielskim oraz polskim, - wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi.	Brak uwag.

* wnioskodawca nie zastosował kryteriów wykluczenia

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań, w których oceniano efekty kliniczne preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w bezpośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu, ale w odrębnych produktach.

W trakcie selekcji odnalezionych publikacji zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę i ezetymib w bezpośrednim porównaniu do stosowania rozuwastatyny w monoterapii w leczeniu hipercholesterolemii i/lub zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Zidentyfikowano również szereg pierwotnych badań RCT, w których bezpośrednio porównywano rozuwastatynę podawaną w skojarzeniu z ezetymibem (w postaci odrębnych produktów) względem rozuwastatyny w monoterapii w analizowanych wskazaniach. Przeprowadzono analizę heterogeniczności badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego.

Nie przeprowadzono porównania bezpośredniego. Przeprowadzono jedynie porównanie pośrednie.

Szczegółowe informacje podane są w Tab. 2. na str. 32-36 AKL wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Agencja odnalazła elementy strategii wyszukiwania wnioskodawcy, które utrudniały odtworzenie tej strategii. Przykładowo wnioskodawca użył frazy 'High cholesterol level' i jako ilość wyszukiwań podał 142. AOTMiT przy powtarzaniu strategii uzyskał tylko 3 wyszukiwania dla tej frazy, ale znalazł 143 hity dla tej samej frazy w cudzysłowie - "High cholesterol level". Należy wnioskować, że tej frazy chciał użyć wnioskodawca. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki weryfikacji strategii wyszukiwania zastosowanej przez wnioskodawcę

Użyta fraza w wyszukiwaniu	Ilość wyszukiwań wg wnioskodawcy	Ilość wyszukiwań wg Agencji
Fraza użyta w analizie przez wnioskodawcę		
'High cholesterol level'	142	3
Próby AOTMiT		
High cholesterol level	-	56 698
"High cholesterol level"	-	143

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 05.11.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych Agencja nie odnalazła dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego **nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, w których lek złożony ROZ/EZE zostałby bezpośrednio porównany z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami zawierającymi ROZ i EZE.**

Wnioskodawca zdecydował się włączyć do przeglądu systematycznego badania kliniczne dotyczące porównania jednolekowej terapii skojarzonej ROZ/EZE z ROZ oraz terapii skojarzonej podawanej w postaci dwóch osobnych tabletek vs monoterapia ROZ.

Populacja we wszystkich badaniach jest w 100% azjatycka.

Na podstawie analizy heterogeniczności zidentyfikowanych badań RCT, szczególnie w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej populacji pacjentów, dodatkowych interwencji medycznych, ale także okresu leczenia/ obserwacji, wnioskodawca wybrał do przeprowadzenia porównania pośredniego produktu złożonego z terapią skojarzoną z wykorzystaniem wspólnego komparatora badania Kim 2016, Hong 2018 i Kim 2018. W tych badaniach uwzględniono populacje pacjentów z hipercholesterolemią wymagającą leczenia hipolipemicznego oraz zróżnicowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Badania te są zbieżne w zakresie metod przeprowadzenia, ocenianych dawek rozuwastatyny stosowanych w monoterapii, jak i w połączeniu lub skojarzeniu z ezetymibem oraz w zakresie kryteriów wykluczenia chorych i okresu leczenia wynoszącego 8 tygodni.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono opis badań Kim 2016, Hong 2018 i Kim 2018, których wykorzystanie w ramach porównania pośredniego Agencja uznaje za zasadne.

Badanie Kim 2016 i Hong 2018 porównywały skojarzoną jednolekową terapię ROZ/EZE z monoterapią ROZ u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią wymagającą leczenia hipolipemizującego, z różnym poziomem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD).

Badanie Kim 2018 porównywało terapię skojarzoną ROZ i EZE podawanymi w osobnych tabletkach z monoterapią ROZ.

Populacja we wszystkich badaniach jest w 100% azjatycka.

Szczegółowe informacje podane są w Tab. 2. na str. 32-36 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja / kryteria włączenia	Główne kryteria wykluczenia *	Interwencja	Okres leczenia/ ekstrakcji danych
Produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem vs rozuwastatyna w monoterapii					
Kim 2016	RCT z podwójnym zamaskowaniem, wielośrodkowe, grupy równoległe	<ul style="list-style-type: none"> - chorzy z pierwotną hipercholesterolemią wymagający leczenia hipolipemizującego, - LDL-C \leq250 mg/dL; triglicerydy <400 mg/dL w czasie 1. i 2. wizyty, - chorzy z różnym poziomem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD), <ul style="list-style-type: none"> - średnie stężenie LDL-C u chorych włączonych do badania: 147,7\pm31,3 mg/dL, - choroba niedokrwienna serca w wywiadzie: 82%; cukrzyca: 33%; nadciśnienie: 70%. 	<ul style="list-style-type: none"> - niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych, przemijający napad niedokrwieny, udar mózgu w czasie 3 miesięcy stosowania statyny w czasie <i>run-in period</i>, - ciężka niewydolność serca. 	<p><u>Grupa badana:</u> produkt złożony (rozuwastatyna/ezetymib) w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5/10 mg - 10/10 mg - 20/10 mg <p><u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 mg - 10 mg - 20 mg. 	8 tygodni
Hong 2018	RCT z podwójnym zamaskowaniem, wielośrodkowe, grupy równoległe	<ul style="list-style-type: none"> - chorzy z hipercholesterolemią, wymagający leczenia hipolipemizującego, - chorzy z różnym poziomem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD): <ul style="list-style-type: none"> - choroba niedokrwienna serca lub jej ekwiwalent, 10-letnie ryzyko CVD >20% i LDL-C \geq100 mg/dL (83,5%), - \geq2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD 10-20% i LDL-C \geq130 mg/dL (4,1%), - \geq2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD <10% i LDL-C \geq160 mg/dL (2,8%), - \leq1 czynnik ryzyka i LDL-C \geq160 mg/dL (9,5%), - triglicerydy <400 mg/dL, - średnie stężenie LDL-C u chorych włączonych do badania: 152,5 mg/dL, - cukrzyca: 33,4%; nadciśnienie: 68,1%. 	<ul style="list-style-type: none"> - niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, przeszłone interwencje wieńcowe, chorzenia naczyniowe mózgu w czasie ostatnich 3 miesięcy, - ciężka niewydolność serca, - źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze lub/i cukrzyca, - zakażenie wirusem HIV, - nadużywanie alkoholu. 	<p><u>Grupa badana:</u> produkt złożony (rozuwastatyna/ezetymib) w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5/10 mg - 10/10 mg - 20/10 mg <p><u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 mg - 10 mg - 20 mg. 	8 tygodni
Terapia skojarzona oparta na rozuwastatynie i ezetymibie vs rozuwastatyna w monoterapii					
Kim 2018	RCT z podwójnym zamaskowaniem, wielośrodkowe, grupy równoległe	<ul style="list-style-type: none"> - chorzy z pierwotną hipercholesterolemią wymagający leczenia hipolipemizującego, - LDL-C <250 mg/dL; triglicerydy <350 mg/dL, - chorzy z różnym poziomem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD): <ul style="list-style-type: none"> - choroba niedokrwienna serca lub jej ekwiwalent, 10-letnie ryzyko CVD >20% (57,9%), 	<ul style="list-style-type: none"> - niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, przemijający napad niedokrwieny, schorzenia naczyniowe mózgu, zabieg pomostowania tętnic wieńcowych, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych w czasie ostatnich 3 miesięcy, - źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, - nadużywanie alkoholu, 	<p><u>Grupa badana:</u> terapia skojarzona (rozuwastatyna + ezetymib) w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5+10 mg - 10+10 mg - 20+10 mg <p><u>Grupa kontrolna:</u> rozuwastatyna w monoterapii w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 mg 	8 tygodni

		<ul style="list-style-type: none"> - ≥2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD 10-20% (10,7%), - ≥2 czynniki ryzyka, 10-letnie ryzyko CVD <10% (6,7%), - ≤1 czynnik ryzyka (24,8%), - średnie stężenie LDL-C u chorych włączonych do badania: 160,3 mg/dL, - cukrzyca: 21,6%; nadciśnienie: 20,8%. 	<ul style="list-style-type: none"> - stosowanie estrogenów w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub w czasie badania. 	<ul style="list-style-type: none"> - 10 mg - 20 mg. 	
--	--	---	---	---	--

* Dodatkowo, poza ogólnymi kryteriami wykluczenia przedstawionymi w opisie pod tabelą. LDL-C – cholesterol o niskiej gęstości; CVD – choroby sercowo-naczyniowe

Do wszystkich badań włączono pacjentów dorosłych tj. >18 r.ż. W zdecydowanej większości badań kryteriami wykluczenia były: nadwrażliwość na statyny lub/ ezetymib w wywiadzie, rabdomioliza lub miopatia po terapii statynami lub ezetymibem w wywiadzie, zaburzenia funkcji wątroby (nieprawidłowe wartości aminotransferazy asparaginianowej [AspAT], aminotransferazy alaninowej [AlAT]), nieprawidłowe wartości kinazy kreatynowej (CK), nowotwory złośliwe w wywiadzie, zaburzenia funkcji tarczycy lub inne, źle kontrolowane zaburzenia endokrynologiczne, ciąża i okres karmienia piersią, niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wnioskodawca wskazuje na niskie/niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w przypadku wszystkich badań dotyczących zastosowania produktu złożonego i badania oceniającego terapię skojarzoną i włączonego do porównania pośredniego. Wyniki przeprowadzonej oceny znajdują się w rozdziale 13.7. AKL załączonej przez wnioskodawcę.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny.

Komentarz AOTMiT:

Populacja wszystkich włączonych do porównania pośredniego badań była w 100% azjatycka, co obniża wiarygodność wyników w przełożeniu na polską populację oraz utrudnia wnioskowanie na ich podstawie w kontekście refundacji Ezehron Duo w Polsce.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków:

- **brak jakichkolwiek badań klinicznych**, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, w których oceniano efekty kliniczne preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w bezpośrednim porównaniu do terapii skojarzonej opartej na **jednoczesnym podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu ale w odrębnych produktach** (jedynymi zidentyfikowanymi badaniami, w których porównywano produkt złożony zawierający rozuwastatynę z ezetymibem do jednoczesnego podawania rozuwastatyny i ezetymibu w ramach terapii skojarzonej były badania oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne takich połączeń u zdrowych ochotników),
- **wnioski dotyczące efektów klinicznych** wnioskowanego produktu złożonego w porównaniu do terapii skojarzonej **oparte zostały na wynikach porównania pośredniego** przeprowadzonego metodą Buchera z wykorzystaniem wspólnego komparatora tj. rozuwastatyny stosowanej w monoterapii,
- porównanie procentowej redukcji stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz procentowego wzrostu cholesterolu HDL przeprowadzono **dla spulowanych dawek substancji czynnych zawartych w preparacie złożonym i spulowanych dawek substancji czynnych stosowanych w ramach politerapii** ze względu na brak przedstawienia odpowiednich wyników w publikacji (Hong 2018), jak i brak danych (tj. wartości odchylenia lub błędu standardowego dla średniej zmiany) niezbędnych do wykonania obliczeń w publikacji (Kim 2016),
- w ramach niniejszej analizy klinicznej nie przeprowadzono oceny skuteczności klinicznej produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w odniesieniu do profilaktyki zdarzeń/ chorób sercowo-naczyniowych; analiza taka była niemożliwa do przeprowadzenia ze względu na brak odpowiednich badań klinicznych, jak i brak takich danych w badaniach RCT włączonych do porównania pośredniego,
- w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych opracowań (badań) wtórnych o charakterze raportu HTA, przeglądu systematycznego, metaanalizy lub analizy zbiorczej, które dotyczyłyby oceny efektów klinicznych stosowania preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem,
- w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań o niższej wiarygodności, w tym badań obserwacyjnych, które dotyczyłyby oceny efektów klinicznych preparatu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej lub/i zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym w praktyce klinicznej,
- w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji, poza ChPL Ezehron Duo uwzględniono tylko 3 pierwotne badania RCT, w których bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego porównywano względem monoterapii rozuwastatyną, a także 1 metaanalizę w ramach której porównywano bezpieczeństwo stosowania terapii statynami w skojarzeniu z ezetymibem w porównaniu do stosowania statyn w monoterapii.

Ograniczenia dotyczące badań wybranych przez wnioskodawcę do analizy:

- okres leczenia/ obserwacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim był relatywnie krótki i wynosił 8 tygodni,
- w żadnym z badań RCT włączonych do porównania pośredniego nie oceniano wpływu zastosowanej terapii na wystąpienie pierwszorzędowych, klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak m.in. wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych; okres leczenia wynoszący 8 tygodni był niewystarczający do oceny skuteczności zastosowanego leczenia w profilaktyce zdarzeń/ chorób sercowo-naczyniowych,
- do badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim włączono pacjentów wyłącznie pochodzenia azjatyckiego (badania te przeprowadzono w południowokoreańskich ośrodkach klinicznych),
- w zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych, w których oceniano zależność między stosowaniem preparatów złożonych zawierających statyny (różne rodzaje) z ezetymibem w leczeniu hipercholesterolemii, a parametrami takimi jak: compliance, adherence lub/i persistence, obrazującymi stopień przestrzegania zaleceń lekarskich [Bartlett 2017*, Kamat 2011*], analizowany produkt złożony zawierał simwastatynę z ezetymibem (w badaniu Kamat 2011* preparat złożony z simwastatyną i ezetymibem stosowany był u 90,7% chorych, a niewielki odsetek pacjentów stosował także: lowastatynę z kwasem nikotynowym lub simwastatynę z kwasem nikotynowym; z kolei w publikacji Bartlett 2017* podkreślono, że po wprowadzeniu do obrotu produktu złożonego z ezetymibem i atorwastatyną w Australii, również takie połączenie było analizowane w kontekście persistence w długim okresie obserwacji),
- badania Bartlett 2017*, Kamat 2011* miały charakter retrospektywny w równoczesną grupą kontrolną,
- w odnalezionym badaniu obserwacyjnym [Ferriere 2016*] oceniającym wpływ leczenia hipolipemizującego na redukcję ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych stanowiących pierwszorzędowe, istotne klinicznie punkty końcowe analizowano zarówno terapię skojarzoną opartą na stosowaniu ezetymibu i statyny, jak i zastosowanie produktu złożonego zawierającego ezetymib i statynę (simwastatyna/ezetymib), lecz wyniki analizy przedstawiono łącznie. Produkt złożony lub leczenie skojarzone stosowane było w przypadku 66,9% ogólnej populacji chorych analizowanej w badaniu; pozostały odsetek chorych stosował ezetymib w monoterapii.”

* badania o niższej wiarygodności uwzględnione w AKL wnioskodawcy, ale nie uwzględnione w niniejszej AWA.

Komentarz AOTMiT:

Należy podkreślić, że w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego **nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, w których lek złożony ROZ/EZE zostałby bezpośrednio porównany z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami zawierającymi ROZ i EZE.**

Wnioskodawca zdecydował się włączyć do przeglądu systematycznego badania kliniczne dotyczące porównania jednolekowej terapii skojarzonej ROZ/EZE z ROZ oraz terapii skojarzonej podawanej w postaci dwóch osobnych tabletek vs monoterapii ROZ. Wykonano wyłącznie porównanie pośrednie na podstawie badań: Kim 2016, Hong 2018 i Kim 2018.

Ponadto badania te miały liczne ograniczenia m. in.:

- populacja we wszystkich badaniach jest w 100% azjatycka, a w ChPL Ezehron Duo można odnaleźć informację, że: „*badania farmakokinetyczne rozuwastatyny wskazują na zwiększoną ekspozycję u Azjatów w porównaniu z pacjentami rasy białej*”;
- okres obserwacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim wynosił jedynie 8 tygodni;
- porównanie procentowej redukcji stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz procentowego wzrostu cholesterolu HDL przeprowadzono dla spulowanych dawek substancji czynnych zawartych w preparacie złożonym i spulowanych dawek substancji czynnych stosowanych w ramach politerapii;
- w porównaniu pośrednim oceniane były jedynie zastępcze punkty końcowe, wnioskodawca nie odnosił się istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak przeżycie, liczba zgonów czy jakość życia chorych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z preferowanym komparatorem, wnioskodawca przedstawił analizę opartą na porównaniu pośrednim skuteczności leczenia.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W porównaniu pośrednim oceniane były jedynie zastępcze punkty końcowe, wnioskodawca nie odnosił się istotnie klinicznie punktów końcowych takich jak przeżycie czy jakość życia chorych.

Przeprowadzone porównanie **wykazało brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** między stosowaniem produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem, a terapią skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych produktach w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni, w zakresie:

- **procentowej redukcji stężenia cholesterolu LDL;**
- **procentowej redukcji stężenia cholesterolu całkowitego;**
- **procentowej redukcji stężenia triglicerydów;**
- **procentowego wzrostu stężenia cholesterolu HDL;**
- **w odniesieniu do osiągnięcia celu terapeutycznego tj. uzyskania docelowego stężenia cholesterolu LDL.**

Nie raportowano żadnego przypadku zgonu z jakichkolwiek przyczyn, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także żadnego przypadku wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W przypadku zmian stężenia LDL-C oraz osiągnięcia celu terapeutycznego, brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi opcjami terapeutycznymi wykazano zarówno dla spulowanych dawek substancji czynnych, jak i w przypadku zastosowania produktu złożonego w dawkach 5/10 mg, 10/10 mg oraz 20/10 mg oraz analogicznych dawek rozuwastatyny i ezetymibu stosowanych w ramach terapii skojarzonej.

Szczegółowe informacje podane są na stronach: 38-45 AKL załączonej przez wnioskodawcę.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem i terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym przyjmowaniu rozuwastatyny i ezetymibu w postaci odrębnych produktów, wskazało na **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- **jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych,**
- **ciężkich (ang. serious) zdarzeń niepożądanych,**
- **działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.**

W przypadku stosowania produktu złożonego w dawce 10/10 mg/dobę wykazano natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych w czasie 8 tygodni leczenia w porównaniu do terapii skojarzonej, w ramach której podawano rozuwastatynę w dawce 10 mg i ezetymib w dawce 10 mg/dobę.

Szczegółowe informacje podane są na stronach: 46-51 AKL załączonej przez wnioskodawcę.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Ezehron Duo:

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną w jakichkolwiek dawkach, a zwłaszcza w dawkach >20 mg, opisywano oddziaływanie na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię i rzadko rhabdomyolizę. Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu opisywano przypadki miopatii i rhabdomyolizy. Opisywano bardzo rzadkie przypadki rhabdomyolizy u pacjentów otrzymujących ezetymib w monoterapii oraz otrzymujących ezetymib jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których stosowanie zwiększa ryzyko rhabdomyolizy. Jeśli na podstawie objawów mięśniowych podejrzewa się miopatię lub jeśli miopatia zostanie potwierdzona badaniem aktywności kinazy kreatynowej (CK), należy natychmiast odstawić ezetymib, każdą statynę i każdy z produktów leczniczych, o którym wiadomo, że wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rhabdomyolizy. Wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie należy poinformować o ryzyku miopatii i konieczności natychmiastowego zgłaszania jakiegokolwiek niewyjaśnionego bólu mięśni, ich tkliwości lub osłabienia (patrz punkt 4.8).

Oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub w przypadku istnienia jakiegokolwiek innej prawdopodobnej przyczyny zwiększonej aktywności CK, gdyż może to utrudniać interpretację wyników.

Jeśli aktywność CK jest istotnie zwiększona w badaniu wyjściowym (>5 razy ponad górną granicę normy, GGN), w ciągu 5-7 dni należy wykonać badanie potwierdzające. Jeśli powtórne badanie potwierdzi, że początkowa aktywność CK ponad pięciokrotnie przekracza GGN, leczenia nie należy rozpoczynać.

Przed leczeniem

Produkt leczniczy Ezehron Duo, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy przepisywać ostrożnie pacjentom z czynnikami predysponującymi do miopatii/rhabdomyolizy. Do takich czynników należą:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- dziedziczne choroby mięśni w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym
- przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni po stosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA lub fibratów
- nadużywanie alkoholu
- wiek >70 lat
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu
- jednoczesne przyjmowanie fibratów.

W powyższych sytuacjach należy ocenić ryzyko związane z leczeniem w odniesieniu do możliwych korzyści i zaleca się monitorowanie kliniczne. Jeśli początkowa aktywność CK jest istotnie zwiększona (>5 x GGN), leczenia nie należy rozpoczynać.

W trakcie leczenia

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie niewyjaśnionego bólu, osłabienia lub kurczy mięśni, zwłaszcza jeśli towarzyszy im ogólne złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona (>5 x GGN) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort (nawet jeśli aktywność CK jest mniejsza niż 5 x GGN). Brak podstaw do rutynowego kontrolowania aktywności CK u pacjentów, u których nie występują objawy mięśniowe.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-5 mediated necrotising myopathy, IMNM) w trakcie lub po zakończeniu leczenia statynami, w tym rozuwastatyną.

IMNM klinicznie charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymujących się mimo przerwania leczenia statyną.

W badaniach klinicznych nie uzyskano dowodów na nasilone działanie na mięśnie szkieletowe u niewielkiej liczby pacjentów, którym podawano rozuwastatynę wraz z innym lekiem. Obserwowano jednak zwiększenie częstości zapalenia mięśni i miopatii u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA jednocześnie z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozyl, cyklosporynę, kwas nikotynowy, azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteazy i antybiotyki makrolidowe. Gemfibrozyl podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Ezehron Duo i gemfibrozylu. Należy uważnie ocenić korzyści z dalszych zmian stężenia lipidów uzyskanych dzięki połączeniu produktu leczniczego Ezehron Duo z fibratami lub niacyną, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem takiej terapii skojarzonej.

Produktu leczniczego Ezehron Duo nie należy stosować u pacjentów z ostrymi, ciężkimi zaburzeniami lub stanami sugerującymi miopatię lub predysponującymi do rozwoju niewydolności nerek na tle rabdomiolizy (np. posocznica, niedociśnienie tętnicze, poważny zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe albo niekontrolowane napady padaczkowe).

Wpływ na wątrobę

W kontrolowanych badaniach z jednoczesnym zastosowaniem ezetymibu i statyn obserwowano stopniowe zwiększanie się aktywności aminotransferaz ($\geq 3 \times$ GGN).

Zaleca się wykonanie prób czynnościowych wątroby po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia rozuwastatyną. Jeśli aktywność aminotransferaz jest większa niż 3 x GGN, rozuwastatynę należy odstawić lub zmniejszyć jej dawkę.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią na tle niedoczynności tarczycy lub zespołu nerczycowego, przed włączeniem leczenia produktem leczniczym Ezehron Duo należy leczyć chorobę podstawową. Ze względu na nieznany wpływ zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, nie zaleca się stosowania u nich produktu leczniczego Ezehron Duo.

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych większymi dawkami rozuwastatyny (zwłaszcza dawką 40 mg) opisywano białkomocz wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego, w większości przypadków okresowy lub przemijający. Nie stwierdzano, aby białkomocz stanowił zapowiedź ostrej lub postępującej choroby nerek.

Kwas fusydowy

Produktu leczniczego Ezehron Duo nie wolno stosować w skojarzeniu z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni od jego odstawienia. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe zastosowanie kwasu fusydowego o działaniu ogólnym jest konieczne, podawanie statyny należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki wystąpienia rabdomiolizy (w tym niektóre zakończone zgonem) u pacjentów otrzymujących statynę w skojarzeniu z kwasem fusydowym. Należy zalecić pacjentowi, aby niezwłocznie zasięgnął pomocy medycznej w przypadku wystąpienia objawów osłabienia mięśni, bólu lub tkliwości.

Leczenie statyną można wznowić po 7 dniach od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych przypadkach, gdy leczenie kwasem fusydowym o działaniu ogólnym jest konieczne (np. w leczeniu ciężkich zakażeń), jednoczesne stosowanie produktu Ezehron Duo i kwasu fusydowego należy rozważyć tylko na podstawie indywidualnych wskazań i pod ścisłym nadzorem medycznym.

Rasa

Badania farmakokinetyczne rozuwastatyny wskazują na **zwiększoną ekspozycję u Azjatów w porównaniu z pacjentami rasy białej.**

Komentarz AOTMiT:

Jest to szczególnie istotne ze względu na fakt, że **wszystkie badania wykorzystane w porównaniu pośrednim były przeprowadzone w 100% wśród populacji azjatyckiej.** W związku z tym wnioskowanie na ich podstawie budzi wątpliwości.

Inhibitory proteazy

U pacjentów otrzymujących jednocześnie rozuwastatynę i różne inhibitory proteazy w połączeniu z rytonawirem, obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę. Należy brać pod uwagę zarówno korzyści ze zmniejszenia stężenia lipidów dzięki zastosowaniu produktu leczniczego Ezehron Duo u pacjentów z zakażeniem HIV leczonych inhibitorami proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu na początku stosowania rozuwastatyny i podczas zwiększania jej dawki u pacjentów otrzymujących inhibitory

proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z niektórymi inhibitorami proteazy, chyba że dawka produktu leczniczego Ezehron Duo będzie odpowiednio modyfikowana.

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania, zwłaszcza długotrwałego, niektórych statyn opisywano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Jej objawami mogą być: duszność, suchy kaszel i pogorszenie stanu ogólnego (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwija się śródmiąższowa choroba płuc, leczenie statyną należy przerwać.

Cukrzyca

Pewne dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości mogą powodować hiperglikemię wymagającą odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, dlatego nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

W badaniu JUPITER ogólna częstość cukrzycy wynosiła 2,8% u pacjentów leczonych rozuwastatyną i 2,3% w grupie placebo (głównie u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l).

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu podawanego jednocześnie z fibratami. Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt Ezehron Duo i fenofibrat istnieje podejrzenie kamicy żółciowej, wskazane jest przeprowadzenie badania pęcherzyka żółciowego oraz przerwanie leczenia.

Leki przeciwzakrzepowe

Jeśli produkt leczniczy Ezehron Duo jest dodany do warfaryny, innego leku przeciwzakrzepowego z grupy pochodnych kumaryny lub do fluindionu, należy odpowiednio kontrolować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

Komunikaty EMA, URPL, FDA, MHRA

Agencja nie odnalazła na stronach EMA, URPL, FDA i MHRA dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Ezehron Duo.

4.3. Komentarz Agencji

We wnioskach refundacyjnych przekazanych przez wnioskodawcę wnioskowane wskazanie to: leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii oraz zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, podczas gdy analizy załączone do wniosku analizują produkty Ezehron Duo stosowane w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. ChPL podkreśla, że terapia powinna być stosowana u pacjentów, **u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. Wnioskodawca uwzględnił ten zapis w załączonych analizach, ale nie podaje tego zawężenia we wniosku refundacyjnym** (w podpunkcie 42 wniosku elektronicznego - „wskazania refundacyjne”).

Ze względu na **brak badań head-to-head** porównujących złożony lek ROZ/EZE z terapią skojarzoną osobnymi preparatami ROZ i EZE, wnioskodawca wykonał jedynie **porównanie pośrednie** na podstawie badań: Kim 2016, Hong 2018 i Kim 2018. Wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego badania kliniczne dotyczące porównania jednolekowej terapii skojarzonej ROZ/EZE z ROZ oraz terapii skojarzonej podawanej w postaci dwóch osobnych tabletek vs monoterapia ROZ.

Ponadto badania te miały liczne ograniczenia m. in.:

- populacja we wszystkich badaniach jest w 100% azjatycka, a w ChPL Ezehron Duo można odnaleźć informację, że: „Badania farmakokinetyczne rozuwastatyny wskazują na zwiększoną ekspozycję u Azjatów w porównaniu z pacjentami rasy białej”;
- okres obserwacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim wyniósł jedynie 8 tygodni;

- porównanie procentowej redukcji stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz procentowego wzrostu cholesterolu HDL przeprowadzono dla spulowanych dawek substancji czynnych zawartych w preparacie złożonym i spulowanych dawek substancji czynnych stosowanych w ramach politerapii;
- w porównaniu pośrednim oceniane były jedynie zastępcze punkty końcowe, wnioskodawca nie odnosił się istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak przeżycie, liczba zgonów czy jakość życia chorych.

Nie wykazano żadnej istotnej statystycznie różnicy w analizie skuteczności.

Przedstawiono jedną istotnie statystycznie różnicę w profilu bezpieczeństwa. W przypadku stosowania produktu złożonego w dawce 10/10 mg/dobę wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych w czasie 8 tygodni leczenia w porównaniu do terapii skojarzonej, w ramach której podawano rozuwastatynę w dawce 10 mg i ezetymib w dawce 10 mg/dobę.

W zakresie bezpieczeństwa należy podkreślić możliwe oddziaływanie na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię i rzadko rabdomiolizę.

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 zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ezehron Duo (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Populacja

Populację stanowią pacjenci stosujący jednocześnie ezetymib i rozuwastatynę (w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym Ezehron Duo) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych

Interwencja

Wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny (produkty Ezehron Duo) w 3 wariantach: 10 mg ezetymibu + 5 mg rozuwastatyny, 10 mg ezetymibu + 10 mg rozuwastatyny oraz 10 mg ezetymibu + 20 mg rozuwastatyny.

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię porównano z kontynuacją leczenia skojarzonego ezetymibu z rozuwastatyną w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym – uwzględniono najtańsze preparaty składników wnioskowanej technologii.

Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji z uwagi na brak dostępnych dowodów wskazujących na przewagę stosowania produktu złożonego nad stosowaniem składników produktu złożonego w dwóch osobnych produktach leczniczych w leczeniu hipercholesterolemii.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy niniejszej analizy ekonomicznej odpowiadający w przybliżeniu średniemu okresowi stosowania porównywanych interwencji został ustalony na poziomie 5 lat.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Okres stosowania

Okres stosowania opcjonalnej technologii ustalono na takim samym poziomie jak w przypadku wnioskowanej technologii – uwzględniono kontynuację terapii skojarzonej ezetymib + rozuwastatyna od momentu stwierdzenia przez lekarza zadowolającej kontroli hipercholesterolemii z jej wykorzystaniem do wystąpienia zgonu świadczeniobiorcy lub zaprzestania leczenia z innych powodów (nietolerancja, braku efektów terapii, czy też rezygnacja świadczeniobiorcy niezwiązana z zaleceniami lekarza prowadzącego terapię).

Skuteczność kliniczna

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji. Nie są dostępne jednoznaczne dowody bezpośrednio wskazujące, że stosowanie produktu złożonego w terapii hipolipemizującej będzie wiązało się z wyższymi efektami zdrowotnymi niż stosowanie składników produktu złożonego w osobnych preparatach. W ramach porównania pośredniego wykazano, że stosowanie produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny wiąże się z podobnymi efektami jak stosowanie tych substancji czynnych w osobnych produktach

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie koszt stosowania porównywanych leków jako kategorię kosztową różniącą porównywane interwencje z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków refundowanych uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-lipiec 2018 roku (analiza podstawowa).

Rozważono finansowanie produktu leczniczego Ezehron Duo ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” przy uwzględnieniu następujących wariantów:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Uwzględniono zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii obejmujące stosowanie 1 kapsułki na dobę.

Uwzględniono 6 prezentacji produktu leczniczego Ezehron Duo różniących się liczbą tabletek w opakowaniu (28 lub 56) oraz mocą tabletki (zawartość rozuwastatyny na poziomie 5, 10 lub 20 mg).

Tabela 13. Kalkulacja cen i limitów poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Ezehron Duo. Wartości zaokrąglone, w PLN.

Produkt	Liczba DDD ezetymibu	CZN	CHB	CD	WLF*	Odpłatność pacjenta**
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* [REDACTED]

** z pominięciem pacjentów w wieku 75 lat i starszych; wśród nich odpłatność wynosi 0 PLN.

Tabela 14. Średni koszt tabletki wnioskowanej technologii.

	Świadczeniobiorca	NFZ
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W ramach analizy podstawowej koszt rozuwastatyny w dawce 5 mg/d, 10 mg/d i 20 mg/d został określony na podstawie średniego, ważonego danymi sprzedażowymi z 2018 roku minimalnego kosztu jednostkowego (1 mg rozuwastatyny) uwzględniającego segment sprzedaży preparatów rozuwastatyny zawierających odpowiednio 5, 10 i 20 mg substancji czynnej w tabletkce – założono podawanie jednej tabletki leku rozuwastatyny w ramach schematu terapii skojarzonej uwzględniającej podawanie ezetymibu i rozuwastatyny w osobnych produktach.

Mając na uwadze wprowadzenie nowych tańszych odpowiedników ezetymibu do Wykazu 1 lipca 2018 roku oraz brak informacji na temat wysokości sprzedaży tych leków (brak udziałów tych leków przy ocenie średniego kosztu), w ramach analizy podstawowej koszt stosowania ezetymibu został określony na podstawie minimalnego kosztu stosowania 1 mg tej substancji czynnej.

W ramach analizy kosztu dziennej dawki schematu terapii skojarzonej ezetymibu z rozuwastatyną określono jako sumę iloczynów kosztu 1 mg substancji czynnej z wybranej perspektywy ekonomicznej i dziennej dawki ezetymibu (10 mg/d) i rozuwastatyny (5, 10 lub 20 mg/d).

Na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych oraz komunikatu NFZ w zakresie oceny wykorzystania leków refundowanych okresie od stycznia do końca lipca 2018 roku oszacowano aktualny kształt rynku i koszt stosowania opcjonalnej technologii refundowanej.

Przedstawiono koszt 1 mg substancji czynnej określony z wykorzystaniem odpowiednich segmentów sprzedaży (np. koszt 1 mg rozuwastatyny określony na podstawie kosztu leków zawierających 10 mg substancji czynnej w tabletkę).

Tabela 15. Koszt ezetymibu i rozuwastatyny w 1 mg substancji czynnej i 1 tabletkę (koszt minimalny uwzględniony w modelu).

	Zawartość mg substancji w 1 tabletkę	Koszt NFZ		Koszt świadczeniobiorca	
		1 mg	1 tabletkę	1 mg	1 tabletkę
Ezetymib 10 mg/ tabl.	10 mg	0,08	0,75	0,02	0,2
Rozuwastatyna - prezentacje leków zawierające tabletkę o mocy:	5 mg	0,02	0,1	0,01	0,04
	10 mg	0,02	0,2	0,01	0,07
	20 mg	0,02	0,4	0,01	0,13

Zestawienie dziennego i miesięcznego kosztu terapii złożonej Ezehron Duo oraz terapii ezetymibu i rozuwastatyny podawanych w osobnych preparatach przedstawiono w rozdziale 5.3.4. *Obliczenia własne Agencji.*

Użyteczności stanów zdrowia

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w ramach niniejszego opracowania nie przeprowadzono przeglądu opublikowanych źródeł informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji i wartości użyteczności stanów zdrowia.

W analizie podstawowej przedstawiono zdyskontowane lata życia na terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji oraz przedstawiono kalkulację współczynników kosztów-efektywności (CER) jako iloraz kosztu całkowitego i liczby lat życia w trakcie stosowania porównywanych interwencji.

Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio 5,0% i 3,5%.

Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej

Tabela 16. Wykaz parametrów analizy podstawowej

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. roku analizy	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy analizy	5 lat	Wiele źródeł, w tym AWA dla Rosulip Plus
Perspektywa / uwzględnione kategorie kosztów	Perspektywa płatnika publicznego i wspólna / bezpośrednie medyczne (tylko koszt leków)	Założenie; AWA dla Rosulip Plus
Różnice w efektach klinicznych pomiędzy interwencjami	Brak	Założenie, Analiza kliniczna, AWA dla Rosulip Plus
Technika analityczna	Analiza minimalizacji kosztów, estymacja CER-ów	Założenie, Analiza kliniczna, AWA dla Rosulip Plus
Współczynnik adherencji do zalecanego leczenia	73%	AWA dla Rosulip Plus

(alfa-blokery i 5-ARI)				
Wpływ AUR i leczenia zabiegowego na długość terapii 5-ARI	Brak dyskontynuacji	Założenie		
Sposób refundacji wnioskowanej technologii		Założenie		
Cena zbytu netto Ezehron Duo		Wnioskodawca		
Struktura rynku sprzedaży wnioskowanej technologii		Wnioskodawca		
Dawka komparatora	1 tabl. ezetymibu + 1 tabl. rozuwastatyny (5, 10 lub 20 mg)	Założenie, Analiza kliniczna, AWA dla Rosulip Plus		
Koszt jednostkowy (1 mg) ezetymibu	Minimalny koszt 1 mg wśród prezentacji obecnych w Wykazie: 0,0752 PLN z perspektywy NFZ oraz 0,0241 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy	Obwieszczenie Ministra Zdrowia		
Koszt jednostkowy (1 mg) rozuwastatyny	Minimalny koszt tabletki		Obwieszczenie Ministra Zdrowia, komun kat DGL	
		NFZ		Pacjent
	Tabl. 5 mg	0,0205 PLN		0,0086 PLN
	Tabl. 10 mg	0,0202 PLN		0,0075 PLN
	Tabl. 20 mg	0,0199 PLN	0,0064 PLN	
Koszt dodatkowej opieki	0 PLN	Założenie, AWA dla Rosulip Plus		

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki minimalizacji kosztów przedstawiono w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Tabela 17. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.

	Ezehron Duo	Ezetymib + rozuwastatyna	Różnica
Zestawienie kosztów i konsekwencji			
Zdyskontowane lata życia	4,67	4,67	0,00
Koszt porównywanych interwencji z perspektywy płatnika publicznego			
Koszt porównywanych interwencji z perspektywy świadczeniobiorcy			
Koszt całkowity ze wskazanej perspektywy ekonomicznej			
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)			
Perspektywa wspólna (NFZ i świadczeniobiorcy)			

Zestawienie kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych w horyzoncie 5 lat wykazało, że stosowanie produktu złożonego Ezehron Duo w miejsce terapii skojarzonej najtańszym preparatem ezetymibu z najtańszymi preparatami rozuwastatyny (składnika wnioskowanej technologii w osobnych produktach) wiąże się z:

- niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego o kwotę [redacted]
- niższym kosztem z perspektywy wspólnej o kwotę [redacted]

Zastosowanie produktu złożonego Ezehron Duo w miejsce terapii skojarzonej najtańszym preparatem ezetymibu z najtańszymi preparatami rozuwastatyny (składnika wnioskowanej technologii w osobnych produktach) w horyzoncie 5 lat wiąże się [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Z uwagi na to, iż niniejsza analiza ekonomiczna przedstawiona jest w postaci analizy minimalizacji kosztów, cenę progową szacowano poprzez zrównanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii do kosztu stosowania komparatora (tj. różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero), co jest zgodne z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych i odpowiada cenie zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia.

W ramach analizy założono refundację ceny wnioskowanej technologii [redacted]

Tabela 18. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 19. Wyniki analizy progowej

	Progowe ceny zbytu netto z perspektywy NFZ*	Progowe ceny zbytu netto z perspektywy wspólnej
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

* [redacted]

Niezależnie od prezentacji cena zbytu netto z perspektywy wspólnej oszacowana zgodnie z art. 13 jest [redacted] niż zaproponowana przez wnioskodawcę.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Scenariusze „deterministycznej” analizy wrażliwości

Nr	Parametr / założenie	Wartość / źródło
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Brak dyskontowania (stopy dyskontowe = 0%)	
DSA 02	Horyzont czasowy, w latach	0,0821 (30 dni)
DSA 03		30
DSA 04	[redacted]	
DSA 05	Struktura rynku wnioskowanej technologii	Dane sprzedażowe rozuwastatyny z 2017 roku
DSA 06		Dostępne dane sprzedażowe rozuwastatyny z 2018 roku
DSA 07	Uwzględnione prezentacje wnioskowanej technologii	Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 5 mg
DSA 08		Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 10 mg
DSA 09		Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 20 mg
DSA 10		Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 5 mg
DSA 11		Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 10 mg
DSA 12		Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 20 mg
DSA 13		Ezehron Duo, 28 i 56 tabl., 10 + 5 mg
DSA 14		Ezehron Duo, 28 i 56 tabl., 10 + 10 mg
DSA 15		Ezehron Duo, 28 i 56 tabl., 10 + 20 mg
DSA 16		Odsetek chorych w wieku 75 lat i starszych (lista "S")
DSA 17	10%	
DSA 18	30%	
DSA 19	40%	
DSA 20	50%	
DSA 21	60%	
DSA 22	70%	
DSA 23	80%	
DSA 24	90%	
DSA 25	100%	
DSA 26	Koszt rozuwastatyny na poziomie całego rynku (nie tyko tabletek o mocy jak w produkcie złożonym)	
DSA 27	Współczynnik adherencji	56%
DSA 28		97%
DSA 29		100%
DSA 30	Brak wnioskowanej technologii na liście "S" (część D Wykazu)	
DSA 31	Koszt ezetymu bu	średni (dane z 2018)
DSA 32		średni (dane z 2017)
DSA 33		minimalny
DSA 34		maksymalny
DSA 35	Koszt rozuwastatyny	średni (dane z 2018)
DSA 36		średni (dane z 2017)
DSA 37		minimalny

Nr	Parametr / założenie	Wartość / źródło
DSA 38		maksymalny
DSA 39	Koszt ezetymibu i koszt rozuwastatyny	średni (dane z 2018)
DSA 40		średni (dane z 2017)
DSA 41		minimalny
DSA 42		maksymalny
DSA 43	Roczny koszt dodatkowej opieki nad pacjentem	AWA dla Rosulip Plus
DSA 44		AWA dla Atozet

Przeprowadzono 44 scenariusze „deterministycznej” analizy wrażliwości – realizacja każdego scenariusza analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do analizy podstawowej. Zmiana wniosków z perspektywy wspólnej nastąpiła wyłącznie w przypadku realizacji 2 scenariuszy analizy wrażliwości (4,5%): w przypadku stosowania wyłącznie prezentacji wnioskowanej technologii zawierającej 28 tabl. z 5 mg rozuwastatyny i w przypadku stosowania wyłącznie prezentacji wnioskowanej technologii zawierających 28 i 56 tabl. z 5 mg rozuwastatyny.

Zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki (oceniając na podstawie zmiany różnicy w kosztach całkowitych względem wyników analizy podstawowej) mają założenia dotyczące wysokości kosztu ezetymibu. Uwzględnienie średniego ważonego rynkiem sprzedaży oraz maksymalnego kosztu jednostkowego ezetymibu powodowało wzrost oszczędności obserwowanych w analizie podstawowej nawet o kilka tysięcy punktów procentowych. Niemniej jednak aspekt ten wynikał z niedawnego wprowadzenia do Wykazu tańszych odpowiedników ezetymibu. Istotny wpływ na wysokość obserwowanych oszczędności miało również uwzględnienie poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii. Niemniej jednak wszystkie były tańsze od komparatora z perspektywy płatnika publicznego.

Dodatkowo istotny wpływ na skalę oszczędności obserwowanych po zastąpieniu terapii osobnymi produktami przez wnioskowaną technologię miała zmiana:

- horyzontu czasowego (z obydwu perspektyw ekonomicznych zaobserwowano wzrost oszczędności wynikających z zastąpienia terapii skojarzonej przez oceniany produkt złożony na poziomie około 255% w przypadku uwzględnienia 30-letniego horyzontu oraz spadek tych oszczędności o około 98% w przypadku uwzględnienia horyzontu 30-dniowego),
- wysokości stopy dyskontowej dla kosztów (z obydwu perspektyw ekonomicznych zaobserwowano wzrost oszczędności wynikających z zastąpienia terapii skojarzonej przez oceniany produkt złożony na poziomie około 10% w przypadku pominięcia stopy dyskontowej dla kosztów).

Tabela 21. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Różnica w całkowitych kosztach stosowania porównywanych interwencji oraz zmiana tej różnicy względem wyniku analizy podstawowej

Nr	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna
DSA 00			-	-
DSA 01				
DSA 02				
DSA 03				
DSA 04				
DSA 05				
DSA 06				
DSA 07				
DSA 08				
DSA 09				
DSA 10				
DSA 11				
DSA 12				
DSA 13				
DSA 14				
DSA 15				
DSA 16				
DSA 17				

Nr	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna
DSA 18				
DSA 19				
DSA 20				
DSA 21				
DSA 22				
DSA 23				
DSA 24				
DSA 25				
DSA 26				
DSA 27				
DSA 28				
DSA 29				
DSA 30				
DSA 31				
DSA 32				
DSA 33				
DSA 34				
DSA 35				
DSA 36				
DSA 37				
DSA 38				
DSA 39				
DSA 40				
DSA 41				
DSA 42				
DSA 43				
DSA 44				

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. 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?	?	Komentarz AOTMiT dotyczący rozbieżności pomiędzy wnioskowanym wskazaniem a analizami wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3. <i>Ocena analityków Agencji</i>
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	nd	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną. Wnioskodawca przedstawił również perspektywę pacjenta.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przeprowadził przegląd systematyczny dowodów pozwalających na ocenę porównawczą skuteczności wnioskowanej interwencji i komparatora.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 5-letni horyzont czasowy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie było konieczności przeprowadzania przeglądu użyteczności.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie wybrano zestawu użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę podstawową i deterministyczną analizę wrażliwości. Ze względu na prostotę modelu i technikę analityczną nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ze względu na wyniki analizy klinicznej wskazujące na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo technologii ocenianej i komparatora, wnioskodawca zdecydował się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. Analitycy Agencji zgadzają się z wyborem techniki analitycznej, choć wybór ten został oparty na wynikach porównania pośredniego, które cechuje się mniejszą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie.

Należy jednak podkreślić, że w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, w których lek złożony ROZ/EZE zostałby bezpośrednio porównany z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami zawierającymi ROZ i EZE.

Wnioskodawca zdecydował się włączyć do przeglądu systematycznego badania kliniczne dotyczące porównania jednodawkowej terapii skojarzonej ROZ/EZE z ROZ oraz terapii skojarzonej podawanej w postaci dwóch osobnych tabletek vs monoterapii ROZ. Wykonano wyłącznie porównanie pośrednie na podstawie badań: Kim 2016, Hong 2018 i Kim 2018.

Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej założył

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia Wnioskodawcy

Analizę przeprowadzono przy braku randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z opcjonalną technologią refundowaną

Do najważniejszych ograniczeń analizy należy zaliczyć dostępność informacji na temat kosztów opieki i średniej długości stosowania terapii hipolipemizującej w warunkach polskich. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń.).

W przedłożonym przez wnioskodawcę podstawowym wariantcie analizy ekonomicznej uwzględniono jedynie koszty stosowanych produktów leczniczych – ocenianych preparatów złożonych Ezehron Duo oraz terapii złożonej z EZE i ROZ. Koszt komparatora oszacowano w oparciu o średnią cenę za mg substancji czynnych ważonej udziałem w rynku poszczególnych refundowanych produktów leczniczych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazał, że model wykorzystany w analizie został poddany walidacji wewnętrznej przez podstawienie zerowych wartości dla składowych kosztowych. W ten sposób potwierdzono poprawność modelu.

Przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających koszty i efekty zdrowotne stosowania produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji lub pacjentów z populacji zbliżonej do analizowanej

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przedstawiono zestawienie kosztu dziennego i miesięcznego produktów złożonych Ezehron Duo oraz minimalnego kosztu ezetymibu i rozuwastatyny podawanych w osobnych preparatach.

Jako dawkę dzienną przyjęto 1 tabletkę preparatów Ezehron Duo oraz łączne zastosowanie 2 tabletek ezetymibu i rozuwastatyny podawanych w osobnych preparatach.

Dane dotyczące kosztu minimalnego kosztu ezetymibu i rozuwastatyny podawanych w osobnych preparatach przyjęto na podstawie modelu wnioskodawcy.

Tabela 23. Zestawienie kosztu Ezehron Duo* oraz ezetymibu i rozuwastatyny podawanej osobno [PLN]

	Perspektywa wspólna (pacjent + NFZ)		Pacjent		NFZ	
	Koszt dzienny	Koszt miesięczny	Koszt dzienny	Koszt miesięczny	Koszt dzienny	Koszt miesięczny
Koszt preparatu złożonego						
Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 5 mg	■	■	■	■	■	■
Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 10 mg	■	■	■	■	■	■
Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 20 mg	■	■	■	■	■	■
Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 5 mg	■	■	■	■	■	■
Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 10 mg	■	■	■	■	■	■
Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 20 mg	■	■	■	■	■	■
Minimalny koszt EZE + ROZ podawanych w osobnych preparatach						
Ezetymib 10 mg + Rozuwastatyna 5 mg	1,14	34,15	0,28	8,51	0,86	25,64
Ezetymib 10 mg + Rozuwastatyna 10 mg	1,27	38,09	0,32	9,46	0,95	28,63
Ezetymib 10 mg + Rozuwastatyna 20 mg	1,52	45,57	0,37	11,04	1,15	34,53

Zestawienie kosztu preparatów Ezehron Duo oraz EZE + ROZ podawanych osobno wykazało, że dzienny i miesięczny koszt stosowania ocenianej technologii jest ■ z perspektywy pacjenta w porównaniu z kosztem EZE + ROZ podawanych w osobnych preparatach, natomiast ■ z perspektywy NFZ.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ezehron Duo (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Zestawienie kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych w horyzoncie 5 lat wykazało, że stosowanie produktu złożonego Ezehron Duo w miejsce terapii skojarzonej najtańszym preparatem ezetymibu z najtańszymi preparatami rozuwastatyny (składnika wnioskowanej technologii w osobnych produktach) wiąże się z:

- niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego o kwotę ■
- niższym kosztem z perspektywy wspólnej o kwotę ■

Zastosowanie produktu złożonego Ezehron Duo w miejsce terapii skojarzonej najtańszym preparatem ezetymibu z najtańszymi preparatami rozuwastatyny (składnika wnioskowanej technologii w osobnych produktach) w horyzoncie 5 lat wiąże się [redacted]

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

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Populacja docelowa

Wnioskowane wskazanie obejmujące skuteczną terapię ezetymibem i rozuwastatyną przed kwalifikacją do stosowania ocenianych produktów złożonych.

Docelowa populacja pacjentów dla wnioskowanej technologii została określona na podstawie populacji pacjentów aktualnie mających możliwość stosowania ezetymibu w skojarzeniu z rozuwastatyną podawaną w dawce 5, 10 lub 20 mg/d.

Komentarz AOTMiT:

Wskazanie refundacyjne ezetymibu zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ ma brzmienie „*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*”.

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy (lata 2018 - 2020).

Komentarz AOTMiT:

Wnioskodawca założył objęcie refundacją wnioskowanej technologii jeszcze w 2018 roku.

Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- **istniejący** - w którym założono brak finansowania ze środków publicznych i brak stosowania ocenianych produktów Ezehron Duo;
- **nowy** - w którym założono, że produkty lecznicze Ezehron Duo wejdą do refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty zastosowania rozuwastatyny i ezetymibu (w formie jednotabletkowej – Ezehron Duo oraz dwutabletkowej gdy składowe są podawane oddzielnie), wynikające z ich zużycia w porównywanych scenariuszach. Koszt dodatkowej opieki został uwzględnione w analizie wrażliwości.

Koszt opcjonalnej technologii określono na podstawie kosztu najtańszych preparatów ezetymibu i rozuwastatyny.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Produkty lecznicze Ezehron Duo mają być dostępne w aptece na receptę z poziomem odpłatności 30%. Wnioskodawca zakłada refundację w ramach [REDAKOWANE].

Instrumenty podziału ryzyka (RSS)

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa – na podstawie danych sprzedażowych (osobolata terapii)

Wnioskodawca powołując się na brak wiarygodnych informacji dotyczących liczby pacjentów leczonych z jednoczesnym wykorzystaniem ezetymibu i rozuwastatyny w warunkach polskich, dokonał oceny wielkości populacji docelowej w ramach ekstrapolacji liczby osobolat terapii z wykorzystaniem preparatów ezetymibu (na podstawie danych z komunikatów DGL NFZ).

Wnioskodawca oparł wyliczenia na danych z komunikatów DGL NFZ dotyczące ilości zrefundowanych opakowań preparatów ezetymibu (preparat Ezetrol w okresie od stycznia 2012 do maja 2018 roku) oraz informacje zawarte w analizach weryfikacyjnych dla produktów Rosulip Plus [AOTMiT-OT-4350-8/2015] oraz Atozet [OT.4350.10.2016].

Dane dotyczące liczby zrefundowanych opakowań w analizowanym okresie posłużyły do estymacji liczby osobolat terapii, która następnie została ekstrapolowana na horyzont czasowy niniejszej analizy.

Wnioskodawca zwraca uwagę na to, że jeden osoborok terapii może opisywać kilka unikatowych numerów PESEL w przypadku stosowania leku przez okres krótszy od roku u niektórych pacjentów, np. dwóch pacjentów stosujących analizowany preparat zawierający ezetymib przez pół roku traktowanych będzie jako jeden osoborok terapii. Wnioskodawca podkreśla też, że nie ma możliwości określenia wielkości populacji pacjentów w ujęciu unikatowych numerów PESEL na podstawie dostępnych danych.

Wnioskodawca uwzględniła kwartalną sprzedaż preparatów ezetymibu, powołując się na spójność z założeniami analogicznej analizy dla produktów Rosulip Plus (produkty złożone zawierające ezetymib i rozuwastatynę; AOTMiT-OT-4350-8/2015). Ostatecznie w analizie wnioskodawcy uwzględniono kwartalne dane sprzedażowe ezetymibu (produkt Ezetrol) od stycznia 2012 roku do marca 2018 roku (25 kwartałów), a najnowsze dane DGL⁴ (uwzględniające kwartał kwiecień–czerwiec 2018 r.) wykorzystano do weryfikacji poprawności przeprowadzonej ekstrapolacji.

Wnioskodawca oszacował, że wielkość docelowej populacji pacjentów wynosi w przybliżeniu:

- 5 454,0 osobolat (zakres: 2 559,9 – 10 384,0) w 1. roku,
- 5 674,5 osobolat (zakres: 2 487,2 – 11 312,4) w 2. roku,
- 6 125,9 osobolat (zakres: 2 711,2 – 12 137,0) w 3. roku.

Populacja docelowa – liczebność na podstawie danych epidemiologicznych

Po wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił analizę wpływu na budżet o wariant opierający się o liczebność populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych – jednak uwzględniony został jedynie jako dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości – scenariusz 63 [SA 63].

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca oszacował uwzględniając:

- najbardziej aktualne dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia hipercholesterolemii w Polsce: WOBASZ, Kapłon-Cieślicka 2017, Trzeciak 2017 ("Ryzyko program" 2010-2015), WOBASZ II, NATPOL 2011 i NATPOL PLUS;
- zależną od wieku i płci liczebność populacji ogólnej Polski pod koniec 2017 roku [GUS 2017],
- odsetek pacjentów poddawanych farmakoterapii z hipercholesterolemią (19%) zgodnie z wynikami [NATPOL 2011],

⁴ Komunikat DGL z 16-10-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do lipca 2018 r.; http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat-dgl,7228.html

- odsetek pacjentów stosujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną (1% przed i 4% po modyfikacji schematu leczenia dokonanej w ramach badania; średnio 2,5%) zgodnie z Kapłon-Cieślicka 2017,
- odsetek wykorzystania rozuwastatyny wśród wszystkich statyn na poziomie 10%, zgodnie z Kapłon-Cieślicka 2017,
- średni okres stosowania leków przez pacjenta w roku na poziomie 0,88 lat (parametr uwzględniający adherencję wytrzymałość na leczeniu i dyskontynuację leczenia z innych powodów; przekłada się na 25% odsetek pacjentów stosujących lek krócej niż rok w danym roku kalendarzowym).

Tabela 24. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych.

	NATPOL 2011	“Ryzyko program” 2010-2015	NATPOL PLUS	WOBASZ	WOBASZ II	Średnia**
Liczba badanych	2 413	7 242	3 051	14 151	5 947	
Okres, wiek badanych	2011, 18-79 lata	2010-2015, wiek 18+	2002 rok, 18-94 lata	2003-2005, 20-74 lata	2013-2014, 20-99 lata	
Liczba pacjentów z hipercholesterolemią w Polsce [GUS 2017]	19 254 386	22 370 558	19 237 168	20 619 510	21 070 761	20 510 476
% leczonych [NATPOL 2011]	19,0%					19,0%
% ezetymib + statyna [Kapłon-Cieślicka 2017]	2,5%					2,5%
% rozuwastatyny [Kapłon-Cieślicka 2017]	10,0%					10,0%
Teoretyczna liczebność populacji docelowej	9 146	10 626	9 138	9 794	10 009	9 742
Teoretyczna liczba osobołat terapii	8 002,6	9 297,8	7 995,4	8 570,0	8 757,5	8 524,7
Max liczba opakowań w roku	76 205,5	88 538,8*	76 137,4	81 608,4	83 394,4	81 176,9

* przekłada się na 22 135 opakowań stosowanych w analizowanym wskazaniu w kwartale, co z kolei świadczy o około 64 tys. (63 711) opakowań stosowanych we wszystkich wskazaniach;

** uwzględnione w ramach scenariusza „SA 63” analizy wrażliwości.

Oszacowana powyżej liczebność pacjentów została wykorzystana przez wnioskodawcę do weryfikacji wyników przeprowadzonych obliczeń (wyliczonych na podstawie danych sprzedażowych w osobołatach terapii) oraz w ramach dodatkowego scenariusza w ramach analizy wrażliwości (gdzie oszacowana powyżej liczba pacjentów [9 742] została przeliczona na osobołata terapii).

Wnioskodawca argumentuje, że „zazwyczaj dane epidemiologiczne wskazują na wyższe liczebności populacji chorych niż dane określające rzeczywiste wykorzystanie świadczeń medycznych” w związku z czym „uznano, że przedstawione obliczenia potwierdzają wiarygodność liczebności populacji docelowej uwzględnionej w analizie”.

Koszty

Obliczenia cen i limitów finansowania poszczególnych produktów leczniczych Ezehron Duo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Kalkulacja cen i limitów poszczególnych produktów Ezehron Duo. Wartości zaokrąglone, w PLN.

Produkt	Liczba DDD ezetymibu	CZN	CHB	CD	Limit finansowania*	Odpłatność pacjenta**	Średni koszt tabletki	
							NFZ	Świadczenioborca
Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 5 mg	28	■	■	■	■	■	■	■
Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 10 mg		■	■	■	■	■	■	■
Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 20 mg		■	■	■	■	■	■	■
Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 5 mg	56	■	■	■	■	■	■	■
Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 10 mg		■	■	■	■	■	■	■
Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 20 mg		■	■	■	■	■	■	■

CZN – cena zbytu netto, **CHB** – cena hurtowa brutto, **CD** – cena detaliczna

* limit wyznaczany przez produkt ██████████

** z pominięciem pacjentów w wieku 75 lat i starszych; wśród nich odpłatność wynosi 0 PLN.

W analizie uwzględniono jedną opcjonalną technologię refundowaną możliwą do stosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji – terapię skojarzoną ezetymibu i rozuwastatyny podawanych w osobnych preparatach.

Koszt komparatora (oraz kształt rynku) oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych oraz komunikatu NFZ DGL w zakresie oceny wykorzystania leków refundowanych okresie od stycznia do końca lipca 2018 roku.

W ramach analizy podstawowej koszt stosowania rozuwastatyny (w dawce 5 mg/d, 10 mg/d i 20 mg/d) został określony na podstawie minimalnego kosztu jednostkowego (1 mg rozuwastatyny) uwzględniającego segment sprzedaży preparatów rozuwastatyny zawierających odpowiednio 5, 10 i 20 mg substancji czynnej w tabletkach – założono podawanie jednej tabletki leku rozuwastatyny w ramach schematu terapii skojarzonej uwzględniającej podawanie ezetymibu i rozuwastatyny w osobnych produktach.

Wnioskodawca, biorąc pod uwagę różnice w koszcie jednostkowym (głównie z perspektywy świadczeniobiorcy) pomiędzy różnymi segmentami sprzedaży leków rozuwastatyny, w ramach analizy wrażliwości, uwzględnił wariant [SA 43], w którym koszt rozuwastatyny określony na podstawie całego rynku sprzedaży leków rozuwastatyny niezależnie od zawartości substancji czynnej w tabletkach.

W ramach analizy podstawowej koszt stosowania ezetymibu został określony na podstawie minimalnego kosztu stosowania 1 mg tej substancji czynnej (na podstawie produktu Ezen, który wyznacza podstawę limitu).

W ramach analizy kosztu dziennej dawki schematu terapii skojarzonej ezetymibu z rozuwastatyną określono jako sumę iloczynów kosztu 1 mg substancji czynnej z wybranej perspektywy ekonomicznej i dziennej dawki ezetymibu (10 mg/d) i rozuwastatyny (5, 10 lub 20 mg/d).

Tabela 26. Koszt jednostkowy ezetymibu i rozuwastatyny uwzględniony w analizie.

Substancja czynna	Segment sprzedaży	Średni koszt 1 mg		Minimalny koszt 1 mg		Maksymalny koszt 1 mg	
		NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent
Ezetymib	Cały rynek*	0,1455	0,3159	0,0752	0,0241	0,1493	0,3316
Rozuwastatyna	tabl. 5 mg	0,0235	0,0212	0,0205	0,0086	0,0280	0,0402
	tabl. 10 mg	0,0219	0,0145	0,0202	0,0075	0,0262	0,0327
	tabl. 15 mg	0,0221	0,0157	0,0200	0,0066	0,0232	0,0203
	tabl. 20 mg	0,0210	0,0108	0,0199	0,0064	0,0232	0,0202
	tabl. 30 mg	0,0216	0,0138	0,0191	0,0061	0,0225	0,0172
	tabl. 40 mg	0,0205	0,0091	0,0190	0,0061	0,0229	0,0190
	Cały rynek**	0,0214	0,0128	0,0190	0,0061	0,0280	0,0402

* tylko preparaty zawierające tabletki o mocy 10 mg;

** uwzględnia wszystkie prezentacje niezależnie od zawartości substancji czynnej w tabletkach.

Udziały w rynku

Wnioskodawca przeprowadził analizę wpływu na budżet w horyzoncie obejmującym moment wystąpienia prawdopodobnej stabilizacji ocenianego rynku w warunkach polskich, niemniej jednak zwraca uwagę na „brak szczegółowych informacji na temat struktury analizowanego rynku sprzedaży preparatów ezetymibu i wynikający z tego aspektu brak możliwości dokładnego określenia wielkości populacji i dynamiki zmian wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wnioskach”.

Tabela 27. Uwzględnione w oszacowaniach warianty struktury sprzedaży wnioskowanej technologii.

	Prognoza Wnioskodawcy	Dane, 2017 rok	Dane, 2018 rok
		[na podstawie komunikatów NFZ DGL]	
Cały rynek (A) *			
Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 5 mg	██████	██████	██████
Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 10 mg	██████	██████	██████
Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 20 mg	██████	██████	██████
Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 5 mg	██████	██████	██████

Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 10 mg			
Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 20 mg			
Odsetek sprzedaży tabletek rozuwastatyny o różnej mocy (B)			
Rozuwastatyna 5 mg			
Rozuwastatyna 10 mg			
Rozuwastatyna 20 mg			
Odsetek sprzedaży tabletek z opakowań zawierających >30 jednostek (C)			
Rozuwastatyna 5 mg			
Rozuwastatyna 10 mg			
Rozuwastatyna 20 mg			

* dla danych sprzedażowych rozuwastatyny struktura rynku sprzedaży skalkulowana przy uwzględnieniu parametrów B i C.

Ostatecznie stopień przejęcia analizowanego rynku sprzedaży przez produkt złożony (Ezehron Duo) wnioskodawca oszacował na [redacted]. Wykorzystanie wnioskowanej technologii zostało oszacowane na około: [redacted]⁵ w 1. roku, [redacted] w 2. roku i [redacted] w 3. roku.

Wskaźnik adherencji

Wnioskodawca uwzględnił wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania określający odsetek przyjętych dawek leku wśród wszystkich zalecanych argumentując, że „w przypadku leczenia hipercholesterolemii z uwzględnieniem produktu złożonego należy się spodziewać wyższej adherencji świadczeniobiorcy do zalecanego schematu dawkowania niż w przypadku terapii skojarzonej jego składnikami, niemniej jednak nie są dostępne badania kliniczne pozwalające ilościowo określić zakres obserwowanych różnic. W przypadku wyższego adherence i persistency (ang.) na terapii z wykorzystaniem produktu złożonego, liczebność populacji docelowej może ulec zmianie (wzrost populacji wynikający z przedłużenia średniej długości terapii hipolipemizującej). Wskazany aspekt będzie się w pełni manifestował dopiero po zakończonym okresie ustalonym na poziomie aktualnego średniego okresu trwania terapii skojarzonej ezetymibu i rozuwastatyny, który z wysokim prawdopodobieństwem jest dłuższy niż przyjęty horyzont czasowy analizy wpływu na budżet”. Kolejnym argumentem za uwzględnieniem wskaźnika adherencji wnioskodawcy był fakt, iż „w praktyce pacjent z analizowanej populacji może pominąć dawkę lub przyjąć ją z opóźnieniem”.

Ostatecznie uwzględniono w ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego wskaźnik adherencji na poziomie 73% [średnia wartość z publikacji Claxton 2001, Kim 2012, Bartlett 2017, Kamat 2011, Briesacher 2008], natomiast w ramach wariantu minimalnego oraz maksymalnego odpowiednio 97% i 56%. Szczegółowe informacje na temat uwzględnionych wskaźników adherencji przedstawiono w rozdziale 2.2. Analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Podsumowanie danych wejściowych

Tabela 28. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość
Wskaźnik adherencji	Wariant najbardziej prawdopodobny: 73,0% Wariant minimalny: 97,0% Wariant maksymalny: 56,0%
Odsetek rynku ezetymibu stosowanego z rozuwastatyną	Wariant najbardziej prawdopodobny: 40,0% Wariant minimalny: 30,0% Wariant maksymalny: 50,0%
Udział dawkowania rozuwastatyny jak w produkcie złożonym	86,8%
Prognoza liczby opakowań ezetymibu	Wariant najbardziej prawdopodobny: Średnie wartości Wariant minimalny: Dolna granica 95% przedział predykcji Wariant maksymalny: Górna granica 95% przedział predykcji
	[redacted]

⁵ [redacted]

Stopień przejęcia analizowanego rynku sprzedaży przez produkt złożony			
Dane kosztowe			
Sposób refundacji wnioskowanej technologii			
Cena zbytu netto Ezehron Duo			
Struktura rynku sprzedaży wnioskowanej technologii			
Odsetek pacjentów w wieku 75 lat i starszych	19,2%		
Dawka komparatora	1 tabl. ezetymibu + 1 tabl. rozuwastatyny (5, 10 lub 20 mg)		
Koszt jednostkowy (1 mg) ezetymibu	Minimalny koszt	NFZ	Pacjent
	Tabl. 10 mg	0,0752 PLN	0,0241 PLN
Koszt jednostkowy (1 mg) rozuwastatyny	Minimalny koszt	NFZ	Pacjent
	Tabl. 5 mg	0,0205 PLN	0,0086 PLN
	Tabl. 10 mg	0,0202 PLN	0,0075 PLN
	Tabl. 20 mg	0,0199 PLN	0,0064 PLN
Koszt dodatkowej opieki	0 PLN		

Komentarz AOTMiT:

Odsetek pacjentów w wieku 75 lat i starszych wnioskodawca oszacował na 19,2% (na podstawie średniego rozpowszechnienia leczonej hipercholesterolemii na terenie Niemiec [Müller-Nordhorn 2007] i liczby osób w Polsce [GUS 217]). Zgodnie z danymi NFZ uzyskanymi przez AOTMiT (pismo znak DGL.036.34.2018; otrzymane dnia 05.11.2018 r.) liczba pacjentów z uprawnieniami 75+, którzy przyjmowali jednocześnie rozuwastatynę i ezetymib w roku 2017 wynosi 835 pacjentów. Biorąc pod uwagę podaną przez NFZ „ogólną liczbę pacjentów, którzy przyjmowali jednocześnie rozuwastatynę i ezetymib” w roku 2017 (wynoszącą 9 189 pacjentów) odsetek pacjentów z uprawnieniami 75+ wynosi ok 9%.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Populacja docelowa uwzględniona w analizie podstawowej wnioskodawcy

Rok analizy		Wariant prawdopodobny (minimalny; maksymalny)		
		rok 1 (2018*)	rok 2 (2019)	rok 3 (2020)
Wielkości populacji w ujęciu liczby osobołat terapii				
	Populacja docelowa	5 454,0 (2 559,9; 10 384,0)	5 674,5 (2 487,2; 11 312,4)	6 125,9 (2 711,2; 12 137,0)
Scenariusz istniejący				
	Ezehron Duo	0	0	0
Scenariusz nowy				
	Ezehron Duo	312,5* (146,7; 595,0)	3 518,8 (1 542,3; 7 014,9)	4 632,4 (2 050,2; 9 177,9)
Liczba pacjentów**				
	Populacja docelowa	6 235 (2 926; 11 871)	6 487 (2 843; 12 932)	7 003 (3 099; 13 875)
Scenariusz istniejący				
	Ezehron Duo	0	0	0
Scenariusz nowy				

	Ezehron Duo	357* (168; 680)	4 021 (1 763; 8 017)	5 294 (2 343; 10 489)
--	--------------------	------------------------	-----------------------------	------------------------------

* wnioskodawca założył objęcie refundacją wnioskowanej technologii jeszcze w 2018 roku. Wnioskodawca przyjął także kilkumiesięczne przesunięcie momentu finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych (nie zdefiniowano dokładnego momentu podjęcia decyzji refundacyjnej) związane z „niepewną długością okresu pomiędzy zakończeniem oceny wniosków przez AOTMiT i podjęciem negocjacji cenowych przez Ministerstwo Zdrowia i wnioskodawcę”.

** uwaga AOTMiT: przedstawiona liczba pacjentów została wyliczona „jako iloraz liczby osobołat terapii i średniej długości stosowania danej interwencji (w latach)”. Natomiast oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa na podstawie danych epidemiologicznych (wyniki przedstawione po wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych) została uwzględniona jedynie jako dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości (po przeliczeniu na osobołata terapii) oraz przy weryfikacji przeprowadzonych szacunków (wykonanych na osobołatach terapii).

Wyniki

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant prawdopodobny) - wydatki inkrementalne [PLN] (ujemne wartości oznaczają oszczędności)

WYDATKI INKREMENTALNE		Wydatki z perspektywy NFZ			Wydatki z perspektywy pacjentów		
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
CAŁKOWITE WYDATKI INKREMENTALNE		-15 068	-169 644	-223 945			
w tym:	koszt refundacji Ezehron Duo						
	koszt refundacji ezetymibu	-62 647	-705 333	-931 099			
	koszt refundacji rozuwastatyny (analizowane wskazanie)	-19 741	-222 262	-293 404			

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktów leczniczych Ezehron Duo ze środków publicznych spowoduje **zmniejszenie całkowitych wydatków płatnika publicznego** oraz **wydatków pacjentów** z analizowanej populacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będą:

- z perspektywy NFZ – oszczędności wynoszące: 15 tys. PLN w 1. roku, 170 tys. PLN w 2. roku i 224 tys. PLN w 3. roku.
- z perspektywy pacjentów (świadczeniobiorców) –

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. 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?	?	Oszacowanie na podstawie danych sprzedażowych. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa na podstawie danych epidemiologicznych została uwzględniona jedynie jako dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości (po przeliczeniu na osobołata terapii) oraz przy weryfikacji przeprowadzonych szacunków (wykonanych na osobołatach terapii).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
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?	TAK	Dodatkowo testowane w ramach analizy wrażliwości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	Nie uzyskano danych od NFZ, które by pozwoliły na przeprowadzenie obliczeń własnych (brak informacji na temat metody oszacowywania przez NFZ pacjentów przyjmujących jednocześnie ezetymib i rozuwastatynę).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Tak, choć wnioski obejmują określenie rocznej wielkości dostaw (w przypadku objęcia refundacją) tyko na okres 2 lat, natomiast analiza wpływu na budżet zakłada 3-letni horyzont czasowy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Nie uzyskano danych od NFZ, które by pozwoliły na przeprowadzenie obliczeń własnych.

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- „Ograniczeniem analizy związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet.”
- „Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez AOTMiT:

- oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa na podstawie danych epidemiologicznych (wyniki przedstawione po wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych) została uwzględniona jedynie jako dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości (po przeliczeniu na osobolata terapii) oraz przy weryfikacji przeprowadzonych szacunków (wykonanych na osobolatach terapii);
- zaobserwowano niezgodności między przedłożoną przez wnioskodawcę tekstową wersją analiz, a dostarczonym przez wnioskodawcę modelem – np. [REDACTED].

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności

Parametr / scenariusz	Nr	Wartość / źródło			
Analiza podstawowa	SA 00	-			
Warianty skrajne liczebności populacji	SA 01	Minimalny			
	SA 02	Maksymalny			
Ocena stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii	SA 03	Wariant 1: materiały do zlecenia dla Rosulip Plus, przejęcie zależne od kosztu świadczeniobiorcy (miesięczny koszt terapii wnioskowaną technologią dla pacjenta wyższy o [] od politerapii osobnymi produktami)	Rok 1	Rok 2	Rok 3
			3,3%	6,7%	10,0%
	SA 04	Wariant 2: materiały do zlecenia dla Rosulip Plus; przejęcie takie same jak dla Rosulip plus	12,2%	24,4%	36,7%
	SA 05	Wariant 3: materiały do zlecenia dla Atozet, przejęcie takie same jak dla Atozet	50,0%	100,0%	100,0%
	SA 06	Wariant 4: obserwowane wykorzystanie Atozet, z ekstrapolacją na rok 3. (analogiczne tempo wzrostu jak między 1 a 2 rokiem)	17,3%	20,8%	25,1%
	SA 07	Wariant 5: prognoza Wnioskodawcy w zakresie wykorzystania Ezehron Duo. Obliczenia na podstawie rynku sprzedaży preparatów Rosulip Plus przed 2017 rokiem, tj. przed wycofaniem z rynku	5,7%	62,0%	75,6%
Model prognozy liczby opakowań ezetymibu	SA 08	Wielomian I rzędu			
	SA 09	Wielomian II rzędu			
	SA 10	Wielomian III rzędu			
Prognozy liczby opakowań ezetymibu z uwzględnieniem wskaźników sezonowości (regresja liniowa jako funkcja wygładzania)	SA 11	Wskaźniki multiplikatywne, 5 cykli			
	SA 12	Wskaźniki multiplikatywne, 10 cykli			
	SA 13	Wskaźniki multiplikatywne, 15 cykli			
	SA 14	Wskaźniki multiplikatywne, 20 cykli			
	SA 15	Wskaźniki multiplikatywne, 25 cykli			
	SA 16	Wskaźniki addytywne, 5 cykli			
	SA 17	Wskaźniki addytywne, 10 cykli			
	SA 18	Wskaźniki addytywne, 15 cykli			
	SA 19	Wskaźniki addytywne, 20 cykli			
	SA 20	Wskaźniki addytywne, 25 cykli			
	SA 21				
Struktura rynku wnioskowanej technologii	SA 22	Dane sprzedażowe rozuwastatyny z 2017 roku			
	SA 23	Dostępne dane sprzedażowe rozuwastatyny z 2018 roku			
Uwzględnione prezentacje wnioskowanej technologii	SA 24	Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 5 mg			
	SA 25	Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 10 mg			
	SA 26	Ezehron Duo, 28 tabl., 10 + 20 mg			
	SA 27	Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 5 mg			
	SA 28	Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 10 mg			
	SA 29	Ezehron Duo, 56 tabl., 10 + 20 mg			
	SA 30	Ezehron Duo, 28 i 56 tabl., 10 + 5 mg			
	SA 31	Ezehron Duo, 28 i 56 tabl., 10 + 10 mg			
	SA 32	Ezehron Duo, 28 i 56 tabl., 10 + 20 mg			
Odsetek chorych w wieku 75 lat i starszych []	SA 33	0%			
	SA 34	10%			
	SA 35	30%			
	SA 36	40%			
	SA 37	50%			
	SA 38	60%			
	SA 39	70%			

	SA 40	80%
	SA 41	90%
	SA 42	100%
Koszt rozuwastatyny na poziomie całego rynku (nie tylko tabletek o mocy jak w produkcie złożonym)	SA 43	
Współczynnik adhezji	SA 44	56%
	SA 45	97%
	SA 46	100%
Brak wnioskowanej technologii na liście "S"	SA 47	
Wykorzystanie refundowanego ezetymibu we wnioskowanym wskazaniu na poziomie danych z 2013 roku	SA 48	
Koszt ezetymibu	SA 49	średni (dane z 2018)
	SA 50	średni (dane z 2017)
	SA 51	minimalny
	SA 52	maksymalny
Koszt rozuwastatyny	SA 53	średni (dane z 2018)
	SA 54	średni (dane z 2017)
	SA 55	minimalny
	SA 56	maksymalny
Koszt ezetymibu i rozuwastatyny	SA 57	średni (dane z 2018)
	SA 58	średni (dane z 2017)
	SA 59	minimalny
	SA 60	maksymalny
Roczny koszt dodatkowej opieki nad pacjentem	SA 61	AWA dla Rosulip Plus
	SA 62	AWA dla Atozet
Liczebność populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych	SA 63	

Wyniki

W tabeli poniżej przedstawiono wartości wariantów, dla których procentowa zmiana była większa niż 40%.

Tabela 33. Inkrementalne wydatki NFZ i świadczeniobiorców – analiza wrażliwości (SA, Sensitivity Analysis)

	Wydatki inkrementalne (procentowa różnica w porównaniu z analizą podstawową [SA 00])	
	Wydatki płatnika publicznego (NFZ)	Wydatki świadczeniobiorców (pacjentów)
SA 00		
SA 01		
SA 02		
SA 03		
SA 04		
SA 05		
SA 06		
SA 09		
SA 10		
SA 21		

SA 24
SA 26
SA 27
SA 29
SA 30
SA 32
SA 38
SA 39
SA 40
SA 41
SA 42
SA 47
SA 48
SA 49
SA 50
SA 52
SA 54
SA 56
SA 57
SA 58
SA 60
SA 63

Kolor czerwony oznacza zwiększenie inkrementalnych wydatków w odniesieniu do wariantu prawdopodobnego/podstawowego [SA 00], (w żadnym z wariantów analizy z perspektywy NFZ zwiększenie kosztów nie powoduje zmiany wnioskowania). **Kolor zielony** oznacza zmniejszenie inkrementalnych kosztów w odniesieniu do wariantu prawdopodobnego/podstawowego [SA 00],

Realizacja wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiązało się z oszczędnościami dla płatnika publicznego (NFZ).

W zależności od wariantu z perspektywy świadczeniobiorców (pacjentów) obserwowano

do tych scenariuszy zaliczono:

- uwzględnienie średniego lub maksymalnego kosztu ezetymibu,
- uwzględnienie maksymalnego kosztu rozuwastatyny,
- uwzględnienie odsetka pacjentów w wieku 75 lat i starszych na poziomie 100%.)

Najwyższy wpływ na wyniki analizy zaobserwowano w przypadku scenariuszy bezpośrednio dotyczących wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i/albo wielkości populacji pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej finansowania ze środków publicznych.

Ogółem analiza wrażliwości wykazała:

- zmianę wysokości oszczędności z perspektywy płatnika publicznego obserwowanych w ramach wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie od -89% [SA 03] do +773% [SA 05];

- zmianę wysokości dodatkowych kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjentów) obserwowanych w ramach wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie [REDAKTOWANE].

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktów leczniczych Ezehron Duo (rozuwastatyna i ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę pacjentów (świadczenioborców) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki

Oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie danych sprzedażowych (komunikaty NFZ DGL) populacja docelowa wynosi w wariantcie podstawowym **odpowiednio 5 454, 5 674,5 i 6 125,9 osobołat w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji.**

Po wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeliczył powyższe wyniki przedstawione w osobołatach na liczbę pacjentów. Wnioskodawca przeprowadził też oszacowanie liczebności pacjentów na podstawie danych epidemiologicznych, jednak uwzględnił te wyliczenia jedynie jako dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości (po przeliczeniu na osobołata terapii) oraz przy weryfikacji przeprowadzonych szacunków (wykonanych na osobołatach terapii).

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktów leczniczych Ezehron Duo ze środków publicznych spowoduje **zmniejszenie całkowitych wydatków płatnika publicznego oraz [REDAKTOWANE] wydatków pacjentów** z analizowanej populacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będą:

- z perspektywy NFZ – oszczędności wynoszące: 15 tys. PLN w 1. roku, 170 tys. PLN w 2. roku i 224 tys. PLN w 3. roku.
- z perspektywy pacjentów (świadczenioborców) – [REDAKTOWANE]

Wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację ceny leków Ezehron Duo wyniosą odpowiednio około [REDAKTOWANE] w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji.

Realizacja wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiązało się z oszczędnościami dla płatnika publicznego (NFZ).

W zależności od wariantu z perspektywy świadczenioborców (pacjentów) obserwowano [REDAKTOWANE] –

do tych scenariuszy zaliczono:

- uwzględnienie średniego lub maksymalnego kosztu ezetymibu,
- uwzględnienie maksymalnego kosztu rozuwastatyny,
- uwzględnienie odsetka pacjentów w wieku 75 lat i starszych na poziomie 100%.)

Najwyższy wpływ na wyniki analizy zaobserwowano w przypadku scenariuszy bezpośrednio dotyczących wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i/albo wielkości populacji pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej finansowania ze środków publicznych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, musi być przedłożona w przypadku, gdy wykonana analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji płatnika.

W związku z powyższym wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej ze względu na wykazanie w analizie oszczędności z perspektywy płatnika publicznego.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktów leczniczych Ezehron Duo we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – NCPE, <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – CADTH, <http://www.cadth.ca/>
- Francja – HAS, <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.11.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: ezetimibe, rosuvastatin, Ezehron Duo.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących refundacji produktów leczniczych Ezehron Duo lub innych leków zawierającego rozuwastatynę i ezetymib.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkty lecznicze Ezehron Duo (we wszystkich wnioskowanych dawkach) nie są aktualnie finansowane w żadnym kraju UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano).

Źródło: wnioski refundacyjne [31.08.2018 r.]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.09.2018 r., znak PLR.4600.3523.2018.3.KŻ; PLR.4600.3521.2018.3.KŻ; PLR.4600.3520.2018.3.KŻ; PLR.4600.3519.2018.3.KŻ; PLR.4600.3518.2018.3.KŻ; PLR.4600.3517.2018.3.KŻ (data wpływu do AOTMiT 11.09.2018 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla produktu złożonego Ezehron Duo (rozuwastatyna + ezetymib) we wnioskowanym wskazaniu wskazał terapię skojarzoną opartą na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w oddzielnych produktach. Wybór uznano za poprawny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ze względu na **brak badań head-to-head** porównujących złożony lek ROZ/EZE z terapią skojarzoną osobnymi preparatami ROZ i EZE, wnioskodawca wykonał jedynie **porównanie pośrednie** na podstawie badań: Kim 2016, Hong 2018 i Kim 2018.

Nie wykazano żadnej istotnej statystycznie różnicy w analizie skuteczności.

Przedstawiono jedną istotnie statystycznie różnicę w profilu bezpieczeństwa. W przypadku stosowania produktu złożonego w dawce 10/10 mg/dobę wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań/ zdarzeń niepożądanych w czasie 8 tygodni leczenia w porównaniu do terapii skojarzonej, w ramach której podawano rozuwastatynę w dawce 10 mg i ezetymib w dawce 10 mg/dobę.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zestawienie kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych w horyzoncie 5 lat wykazało, że stosowanie produktu złożonego Ezehron Duo w miejsce terapii skojarzonej najtańszym preparatem ezetymibu z najtańszymi preparatami rozuwastatyny (składnika wnioskowanej technologii w osobnych produktach) wiąże się z:

- niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego o kwotę [REDACTED]
- niższym kosztem z perspektywy wspólnej o kwotę [REDACTED]

Zastosowanie produktu złożonego Ezehron Duo w miejsce terapii skojarzonej najtańszym preparatem ezetymibu z najtańszymi preparatami rozuwastatyny (składnika wnioskowanej technologii w osobnych produktach) w horyzoncie 5 lat wiąże się [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie danych sprzedażowych (komunikaty NFZ DGL) populacja docelowa wynosi w wariantach podstawowym **odpowiednio 5 454, 5 674,5 i 6 125,9 osobołat w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji.**

Po wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeliczył powyższe wyniki przedstawione w osobołatach na liczbę pacjentów. Wnioskodawca przeprowadził też oszacowanie liczebności pacjentów na podstawie danych epidemiologicznych, jednak uwzględnił te wyliczenia jedynie jako dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości (po przeliczeniu na osobołata terapii) oraz przy weryfikacji przeprowadzonych szacunków (wykonanych na osobołatach terapii).

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktów leczniczych Ezehron Duo ze środków publicznych spowoduje **zmniejszenie całkowitych wydatków płatnika publicznego oraz [REDACTED] wydatków pacjentów** z analizowanej populacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będą:

- z perspektywy NFZ – oszczędności wynoszące: 15 tys. PLN w 1. roku, 170 tys. PLN w 2. roku i 224 tys. PLN w 3. roku.
- z perspektywy pacjentów (świadczeniobiorców) – [REDACTED]

Wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację ceny leków Ezehron Duo wyniosą odpowiednio około [REDACTED] w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji.

Realizacja wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiązało się z oszczędnościami dla płatnika publicznego (NFZ).

W zależności od wariantu z perspektywy świadczeniobiorców (pacjentów) obserwowano [REDACTED] –

do tych scenariuszy zaliczono:

- uwzględnienie średniego lub maksymalnego kosztu ezetymibu,
- uwzględnienie maksymalnego kosztu rozuwastatyny,
- uwzględnienie odsetka pacjentów w wieku 75 lat i starszych na poziomie 100%.)

Najwyższy wpływ na wyniki analizy zaobserwowano w przypadku scenariuszy bezpośrednio dotyczących wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i/albo wielkości populacji pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej finansowania ze środków publicznych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących refundacji produktów leczniczych Ezehron Duo lub innych leków zawierającego rozuwastatynę i ezetymib.

Dodatkowe informacje

Dodatkowe uwagi i komentarze przedstawiono w Rozdziale 3.1.2.3. *Ocena analityków Agencji*.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
AKL nie zawiera wskaźnika zapadalności (zachorowalności) dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie ani wyjaśnienia, że nie odnaleziono tego wskaźnika w istniejącym piśmiennictwie naukowym (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane analizy.
Brak informacji o poziomie finansowania wybranych komparatorów (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Wnioskodawca przyjął, że komparator stanowi jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej, jednak nie przedstawił poziomu finansowania dla preparatów zawierających te substancje.	TAK	Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane analizy.
Dostarczone przez wnioskodawcę opisy strategii wyszukiwania badań nie są możliwe do powtórzenia, m. in. ze względu na nieprawidłowe zastosowanie spójników AND i OR (§ 4 ust.1 pkt 3 Rozporządzenia w związku z niespełnieniem kryteriów przeglądu systematycznego, o których mowa w § 3 pkt 6).	TAK	Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane analizy.
Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). We wnioskach przekazanych przez wnioskodawcę drogą elektroniczną wnioskowane wskazanie to: leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii oraz zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, podczas gdy analizy załączone do wniosku analizują produkty Ezehron Duo stosowane w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	NIE	Wnioskodawca nie dokonał zmian we wniosku refundacyjnych zgodnie ze wskazaniem z Charakterystyki Produktu Leczniczego Ezehron Duo.
W AKL nie wymieniono wszystkich punktów końcowych badań włączonych do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia). W tabelach podsumowujących włączone badania (tabela nr 30 w analizie klinicznej wnioskodawcy) nie wymieniono wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacjach opisujących poszczególne badania, np. różnicy w poziomie ApoA1.	TAK	Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane analizy.
W AKL nie podano liczby lub odsetka osób wykluczonych (drop-out rate) z każdego badania włączonego do przeglądu albo informacji o braku takich osób, albo o braku informacji na ten temat w publikacji (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).	TAK	Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane analizy.
Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wnioskach, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowanie kosztów komparatora nie wydaje się prawidłowe. W ramach analizy podstawowej, w wersji tekstowej analiz, wnioskodawca podaje, że koszt stosowania ezetymibu został określony na podstawie minimalnego kosztu stosowania substancji czynnej. Formuła modelu ekonomicznego wskazuje jednak, że koszt ezetymibu oszacowano przy uwzględnieniu średniej ważonej udziałów poszczególnych produktów tej substancji w rynku. Jest to założenie niezgodne z aktualną sytuacją rynkową, gdyż w oszacowaniach wnioskodawcy dominujące udziały należały	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienia.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
do produktu Ezetrol, który do 1 lipca 2018 r. był jedynym produktem zawierającym ezetym b. Ze względu na umieszczenie tańszych odpowiedników ezetym bu na liście leków refundowanych od 1 lipca 2018 r, można się spodziewać, że udział w rynku produktów tańszych będzie w najbliższym czasie wzrastał. W tej sytuacji wydaje się, że wnioskodawca powinien uwzględnić wariant konserwatywny, w którym koszt stosowania ezetymibu zostałby określony na podstawie kosztu stosowania najtańszego z produktów zawierających ezetymib, przy założeniu przejęcia przez niego 100% rynku sprzedaży tych leków.		
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera ka kulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynn ków, o których mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wnioskodawca słusznie wskazuje, że w rozważanym przypadku zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Przedstawiona kalkulacja ceny maksymalnej nie jest jednak prawidłowa. Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, oszacowania w wersji podstawowej analizy powinny zostać przeprowadzone w oparciu o minimalne koszty jednoskładn kowych preparatów ezetym bu i rozuwastatyny (zrównanie z kosztem najtańszego preparatu ezetymibu i najtańszego preparatu rozuwastatyny).</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane analizy.
BIA nie zawiera wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika publicznego oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów (§ 6 ust. 3) Rozporządzenia). Populację docelową w analizie wnioskodawcy oparto na danych dotyczących sprzedaży ezetymibu, które posłużyły do estymacji liczby osobolat terapii.	?	Po wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeliczył wyniki (w osobolatach) przedstawione w analizie podstawowej na liczbę pacjentów. Wnioskodawca przeprowadził też oszacowanie liczebności pacjentów na podstawie danych epidemiologicznych, jednak uwzględnił te wyliczenia jedynie jako dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości (po przeliczeniu na osobolata terapii) oraz przy weryfikacji przeprowadzonych szacunków (wykonanych na osobolatach terapii).

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Brak zidentyfikowanych niezgodności.

14. Źródła

Badania pierwotne	
Kim 2016	Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, i wsp. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of Rosuvastatin and ezetimibe). Cardiovasc Ther. 2016 Oct;34(5):371-82. (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02205606).
Hong 2018	Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, i wsp. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. Clin Ther. 2018 Feb;40(2):226-241.e4. (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02749994).
Kim 2018	Kim W, Yoon YE, Shin SH, i wsp. Efficacy and Safety of Ezetimibe and Rosuvastatin Combination Therapy Versus Those of Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Primary Hypercholesterolemia. Clin Ther. 2018 Jun;40(6):993-1013 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct03288038).
Badania o niższej wiarygodności (pominięte w AWA)	
Bartlett 2017	Bartlett LE, Pratt N, Roughead EE, i wsp. Does tablet formulation alone improve adherence and persistence: a comparison of ezetimibe fixed dose combination versus ezetimibe separate pill combination? Br J Clin Pharmacol. 2017 Jan;83(1):202-210.
Kamat 2011	Kamat SA, Bullano MF, Chang CL, i wsp. Adherence to single-pill combination versus multiple-pill combination lipid-modifying therapy among patients with mixed dyslipidemia in a managed care population. Curr Med Res Opin. 2011 May;27(5):961-8.
Ferriere 2016	Ferrières J, Dallongeville J, Rossignol M i wsp. Model-observational bridging study on the effectiveness of ezetimibe on cardiovascular morbidity and mortality in France: A population-based study. J Clin Lipidol. 2016;10(6):1379-1388.
Problem zdrowotny	
Szczeklik 2017	Interna Szczeklika 2017, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.
Rekomendacje kliniczne	
PTK 2016	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; Wytuczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. Kardiologia Polska 2016; 74, 11: 1234-1318.
NICE 2014	National Clinical Guideline Centre. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical guideline July 2014.
SIGN 2017	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline, June 2017.
ESC/EAS 2016	2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Heart Journal (2016) 37, 2999–3058. [Przedruk w Kardiologia Polska 2016; 74, 11: 1234–1318].
ACC/AHA 2013	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. Journal of the American College of Cardiology 2014; Vol. 63, No. 25.
AACE 2017	Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, i wsp. American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) and American College of Endocrinology guidelines for management od dyslipidemia and preventon of cardiovascular disease. Endocr Pract. 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87.
RACGP 2008	Royal Australian College of General Practitioners (RACGP). Management of dyslipidaemia - evidence and practical recommendations. Australian Family Physician 2008; 37(7): 521–527.
NVDPA 2012	National Vascular Disease Prevention Alliance (NVDPA). Guidelines for the management of Absolute cardiovascular disease risk. National Stroke Foundation 2012.
MoH NZ (Ministry of Health New Zealand) 2018	Ministry of Health. 2018. Cardiovascular Disease Risk Assessment and Management for Primary Care. Published in February 2018 (sierpień 2018 rok).
CCS 2016	The Canadian Cardiovascular Society's dyslipidemia guidelines. 2016. https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(16)30732-2/abstract
Analiza wpływu na budżet i analiza ekonomiczna	
Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.68).
GUS 2017	GUS. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2017 r. Stan w dniu 31 XII http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2017-r-stan-w-dniu-31-xii,6,23.html

NFZ GDL	Komunikat DGL z 16-10-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do lipca 2018 r.; http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7228.html
AWA Rosulip Plus	AOTMiT. Analiza weryfikacyjna dla Rosulip Plus. Nr AOTMiT-OT-4350-8/2015.
AWA Atozet	AOTMiT. Analiza weryfikacyjna dla Atozet. Nr OT.4350.10.2016.
WOBASZ	Andrzej Pająk, Ewa Wiercińska, Maria Polakowska, Krystyna Kozakiewicz, Krystyna Kaczmarczyk-Chałas, Andrzej Tykarski, Danuta Gaździk, Tomasz Zdrojewski. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20-74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. Kardiologia Polska 2005; 63: 6 (supl. 4).
Kapłon-Cieślicka 2017	Kapłon-Cieślicka A, Michalak M, Kołowski Ł, Filipiak KJ. How has the treatment of hypercholesterolemia in Poland changed over the last six years? <i>Cardiol J.</i> 2017;24(3):266-275. doi: 10.5603/CJ.a2017.0047.
Trzeciak 2017 ("Ryzyko program" 2010-2015)	Trzeciak BG, Siebert J, Gutknecht P, Molisz A, Filipiak KJ, Wożakowska-Kapłon B. Cardiovascular risk factors determined via the Internet in 2 periods of time: 2004-2009 and 2010-2015 in Poland. <i>Int J Occup Med Environ Health.</i> 2017 May 8;30(3):499-510. doi: 10.13075/ijomh.1896.00835.
WOBASZ II	Pająk A, Szafraniec K, Polak M, Polakowska M, Kozela M, Piotrowski W, Kwaśniewska M, Podolecka E, Kozakiewicz K, Tykarski A, Zdrojewski T, Drygas W; WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2016 Jul 19;126(9):642-652. doi: 10.20452/pamw.3464.
NATPOL 2011	Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, Bandosz P, Rutkowski M, Stokwiszewski J, Gaciong Z, Banach M, Wojtyniak B, Pencina M, Wyrzykowski B. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. <i>Kardiol Pol.</i> 2016;74(3):213-23.
NATPOL PLUS	Elżbieta Sygnowska, Anna Waśkiewicz. Sposób żywienia osób z hipercholesterolemią stosujących odpowiednią dietę i niestosujących diety. <i>BROMAT. CHEM. TOKSYKOL.</i> – XLV, 2012, 3, str. 608–613.
Claxton 2001	Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. <i>Clin Ther.</i> 2001 Aug;23(8):1296-310.
Kim 2012	Kim HY, Lee JA, Kim YS, Sunwoo S, Oh HJ, Kim CS, Yum K, Choi C, Jeong YS, Song SW, Kim DH, Kim YS. Factors of compliance in patients with hypercholesterolemia using rosuvastatin in primary care. <i>Korean J Fam Med.</i> 2012 Sep;33(5):253-61. doi: 10.4082/kjfm.2012.33.5.253
Bartlett 2017	Bartlett LE, Pratt N, Roughead EE, i wsp. Does tablet formulation alone improve adherence and persistence: a comparison of ezetimibe fixed dose combination versus ezetimibe separate pill combination? <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2017 Jan;83(1):202-210.
Kamat 2011	Kamat SA, Bullano MF, Chang CL, i wsp. Adherence to single-pill combination versus multiple-pill combination lipid-modifying therapy among patients with mixed dyslipidemia in a managed care population. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2011 May;27(5):961-8.
Briesacher 2008	Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. <i>Pharmacotherapy.</i> 2008 Apr;28(4):437-43. doi: 10.1592/phco.28.4.437.
Müller-Nordhorn 2007	Dr. J. Müller-Nordhorn; T. Reinhold; Dr. F. Sonntag; Prof. K. Wegscheider; Prof. S.N. Willich. Costs of patients with hypercholesterolemia in Germany. <i>E-journal of Cardiology Practice.</i> Vol6 N°02. 13 Sep 2007. http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume6/Pages/vol6n2.aspx#.VLhVVEdg9Pc

