

Rekomendacja nr 119/2018

z dnia 23 listopada 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib) we wskazaniach: leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii, zapobieganie zdarzeniom sercowo- naczyniowym

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib) we wskazaniach: leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii, zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne wytyczne kliniczne oraz dowody naukowe, uzasadniają finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych pod warunkiem, że koszt stosowania leku nie będzie wyższy niż suma kosztów najtańszych preparatów składowych.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących złożony lek rozuwastatyny z ezetymibem z terapią skojarzoną osobnymi preparatami zawierającymi te same substancje lecznicze. Wnioskodawca zdecydował się więc na przeprowadzenie porównania pośredniego. W ramach tej analizy nie wykazano żadnej istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do skuteczności. W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano 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.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w 5 letnim horyzoncie czasowym. Wykazała ona, że stosowanie produktu złożonego Ezechron 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, [REDACTED]

Wnioski płynące z analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktów leczniczych Ezechron Duo ze środków publicznych spowoduje zmniejszenie całkowitych wydatków płatnika publicznego oraz [REDACTED] wydatków pacjentów z analizowanej populacji. Jednakże należy mieć na uwadze, że ze względu na rozbieżność

pomiędzy rozmiarem populacji oszacowanym na podstawie ekstrapolacji danych z komunikatów DGL NFZ, a liczbą pacjentów wynikająca z danych epidemiologicznych, nie ma możliwości wskazać bliskiego rzeczywistemu wpływu na budżet.

Mając na względzie powyższe, Prezes Agencji przychylając się do Stanowiska Rady, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii, jednakże pod warunkiem, że koszt stosowania leku nie będzie wyższy niż suma kosztów najtańszych preparatów składowych. Dodatkowo należy mieć na względzie fakt, iż odnalezione ceny detaliczne produktów, których dotyczy wnioski są [REDAKTOWANE] od zaproponowanych przez wnioskodawcę.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Ezechron Duo, 28 tabl., 5 + 10 mg – wnioskowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE];
- Ezechron Duo, 28 tabl., 10 + 10 mg – wnioskowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE];
- Ezechron Duo, 28 tabl., 20 + 10 mg – wnioskowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE];
- Ezechron Duo, 56 tabl., 5 + 10 mg – wnioskowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE];
- Ezechron Duo, 56 tabl., 10 + 10 mg – wnioskowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE];
- Ezechron Duo, 56 tabl., 20 + 10 mg – wnioskowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: 30%, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

Wyróżnia się dwie różne formy hipercholesterolemii, 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 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.

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

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego omawiany lek ma zastosowanie u pacjentów, u których uzyskano zadowalającą odpowiedź stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. Dlatego też za zasadne wydaje się przyjęcie jako komparatora terapii skojarzonej opartej na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w oddzielnych produktach.

Opis wnioskowanego świadczenia

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna zwiększa liczbę wątrobowych receptorów LDL na powierzchni komórki, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL oraz hamuje wątrobową syntezę VLDL, zmniejszając tym samym całkowitą ilość VLDL i LDL.

Ezetymib wpływa na stężenie lipidów i wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu i pokrewnych steroli roślinnych w jelitach. Molekularnym punktem uchwytu dla działania ezetymibu jest transporter steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), odpowiedzialne za wychwyt cholesterolu i fitosteroli w jelitach.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ezechron Duo wskazany jest:

- jako uzupełnienie diety, 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
- 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.

W ramach wnioskowanego wskazania nie wskazano zawężenia do pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. Jednakże złożone analizy są zgodne ze wskazaniem zawartym w ChPL.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

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.

Przeprowadzono porównanie pośrednie w ramach którego wykorzystano 3 randomizowane badania kliniczne (RCT) z podwójnym zamaskowaniem:

- Kim 2016 i Hong 2018 porównujące skojarzoną jednorazową terapię ROZ/EZE z monoterapią ROZ u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią wymagających leczenia hipolipemizującego, z różnym poziomem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD).
- Kim 2018 porównujące terapię skojarzoną ROZ i EZE podawanymi w osobnych tabletkach z monoterapią ROZ.

Okres obserwacji w powyższych badaniach wynosił 8 tygodni. Jakość randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie/niejasne.

Skuteczność

W porównaniu pośrednim oceniane były jedynie zastępcze punkty końcowe, wnioskodawca nie odnosił się istotnych 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.

Bezpieczeństwo

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 o 92% (ryzyko względne wynosiło 0,08 (95% CI: 0,01; 0,84)) 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.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych analiz jest fakt, iż brak jest 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.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 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,
- okres leczenia/ obserwacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim był relatywnie krótki i wynosił 8 tygodni. Okres ten był niewystarczający do oceny skuteczności zastosowanego leczenia w profilaktyce zdarzeń/ chorób sercowo-naczyniowych,
- 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*”;

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizację kosztów. Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) w 5 letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono wyłącznie koszt stosowania porównywanych leków jako kategorię kosztową różniącą porównywane interwencje z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

Zestawienie kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych wykazało, że stosowanie produktu złożonego Ezechron 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]
- [REDACTED]

Analiza wrażliwości wskazała, że 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.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przedstawiono zestawienie kosztu dziennego i miesięcznego produktów złożonych Ezechron Duo oraz minimalnego kosztu ezetymibu i rozuwastatyny podawanych w osobnych preparatach. Jako dawkę dzienną przyjęto 1 tabletkę preparatów Ezechron 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.

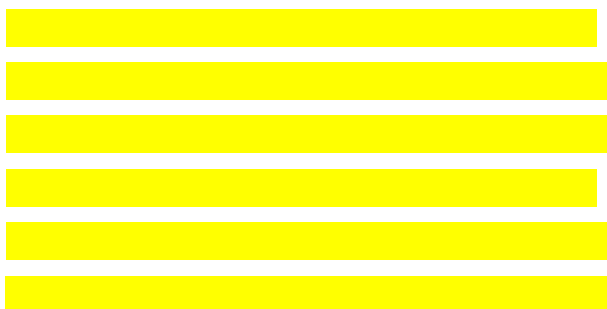
Wnioski z zestawienia pokrywają się z tymi przedstawionymi w ramach analizy wnioskodawcy. Zestawienie kosztu preparatów Ezechron Duo oraz EZE + ROZ podawanych osobno wykazało, że dzienny i miesięczny koszt stosowania ocenianej technologii jest [REDACTED] z perspektywy pacjenta w porównaniu z kosztem EZE + ROZ podawanych w osobnych preparatach, natomiast [REDACTED] z perspektywy NFZ.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

Zgodnie z oszacowaniami urzędowa cena zbytu wynosi:



Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy pacjenta w 3 letnim horyzoncie czasowym. 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 osobolat w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji. W analizie uwzględniono koszty zastosowania rozuwastatyny i ezetymibu (w formie jednotabletkowej – Ezechron Duo oraz dwutabletkowej gdy składowe są podawane oddzielnie), wynikające z ich zużycia w porównywanych scenariuszach. Koszt dodatkowej opieki został uwzględniony w analizie wrażliwości.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktów leczniczych Ezechron Duo ze środków publicznych spowoduje zmniejszenie całkowitych wydatków płatnika publicznego oraz [REDAKTOWANO] 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) – [REDAKTOWANO]

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 [REDAKTOWANO]

– do tych scenariuszy zaliczono:

- uwzględnienie średniego lub maksymalnego kosztu ezetylibu,
- 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.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem, wpływającym na pewność przedstawionych wyników jest fakt, iż nie jest znana wielkość populacji która stosowałaby wnioskowaną technologię, dlatego też nie ma możliwości oszacowania rzeczywistego wpływu na budżet płatnika. Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej dokonał oceny wielkości populacji docelowej w ramach ekstrapolacji liczby osobołat terapii z wykorzystaniem preparatów ezetylibu (na podstawie danych z komunikatów DGL NFZ). Natomiast w ramach analizy wrażliwości rozmiar populacji oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniający ten wariant wskazują na [REDAKTOWANO] po stronie płatnika, ale [REDAKTOWANO] ze strony pacjenta:

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na fakt, iż nie jest znana dokładna liczebność populacji, zasadnym wydaje się aby wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka uwzględniający ograniczenia zużycia zasobów (capping).

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Ze względu na fakt iż w ramach analizy wpływu na budżet wykazano oszczędności z perspektywy płatnika publicznego wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 wytycznych klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania:

- Ministry of Health (Nowa Zelandia) 2018
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2017
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) 2016
- European Society of Cardiology (ESC) oraz European Atherosclerosis Society (EAS) 2016
- Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2016
- National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) 2014
- American College of Cardiology (ACC) American Heart Association (AHA) 2013
- National Vascular Disease Prevention Alliance (NVDPA) 2012
- Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2008

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.

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Ezehron Duo (we wszystkich wnioskowanych dawkach) nie jest aktualnie finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.09.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: 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), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 5 mg+10 mg, 28 tabl., EAN 5906414003321; Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 10 mg+10 mg, 28 tabl., EAN 5906414003352; Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 20 mg+10 mg, 28 tabl., EAN 5906414003383; Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 5 mg+10 mg, 56 tabl., EAN 5906414003338; Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 10 mg+10 mg, 56 tabl., EAN 5906414003369; Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib), tabletki, 20 mg+10 mg, 56 tabl., EAN 5906414003390, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib) we wskazaniach: leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii, zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib) we wskazaniach: leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii, zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym
2. Raport nr OT.4330.15.2018. Wniosek o objęcie refundacją leków Ezechron Duo (rozuwastatyna + ezetymib) we wskazaniach: leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii, zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Analiza weryfikacyjna