

Odpowiedź na pismo Ministerstwa Zdrowia (PLR.4600.248(1).205.KWA) z dnia 5 marca 2015 roku dotyczącego uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rosulip Plus® (rozuwastatyna + ezetymib).

Analiza kliniczna

Uwaga 1) *„Analiza kliniczna zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych, jednak nie spełniają one kryteriów selekcji określonych dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji.”*

Uwaga 2) *„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. Populacja określona w kryteriach selekcji jest szersza niż ta wskazana we wniosku refundacyjnym.”*

Uwaga 3) *„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną. Interwencja określona w kryteriach selekcji jest szersza niż ta wskazana we wniosku refundacyjnym.”*

Uwaga 4) *„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią refundowaną, jednak nie spełnia ona definicji technologii opcjonalnej.”*

Odpowiedź zbiorcza uwagi 1–4: W analizie klinicznej zaznaczono, że w wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem (Rosulip Plus®, kapsułki twarde) względem wybranego komparatora – rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) w analizowanym wskazaniu. Nie zidentyfikowano również badań spełniających kryteria włączenia służących ocenie stopnia stosowania się pacjentów do zaleceń leczenia (ang. *compliance/adherence*) lub ich wytrwałości w stosowaniu się do ww. zaleceń (ang. *persistence*) w analizowanym wskazaniu w przypadku zastosowania preparatu złożonego zamiast terapii skojarzonej składnikami leku. W związku z powyższym założono, że efektywność kliniczna produktu leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) będzie porównywalna do skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu. Na tej podstawie w ocenie efektywności klinicznej produktu złożonego: rozuwastatyny i ezetymibu wykorzystano jedyne odnalezione badania kliniczne odnoszące się do terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego tj. badanie dotyczące zastosowania rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii). W ramach Analizy Klinicznej uwzględniono cztery badania z randomizacją dotyczące zastosowania terapii skojarzonej

rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w analizowanym wskazaniu, trzy badania kliniczne o niższej wiarygodności, jedno badanie nieopublikowane, dwie publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa oraz osiem opracowań (badań wtórnych).

Podsumowując: W ramach Analizy Klinicznej założono, że komparatorem (technologia referencyjną) dla produktu złożonego zawierającego rozuwastatynę w połączeniu z ezetymibem (produkt leczniczy Rosulip Plus[®], kapsułki twarde) stanowi podanie rozuwastatyny i ezetymibu w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii).

Uwaga 5) *„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia.”*

Odpowiedź: W ramach Analizy Klinicznej nie zidentyfikowano badania Inoue i wsp 2010. Należy zaznaczyć, że powyższe badanie również nie stanowi podstawy oceny interwencji wnioskowanej w ocenianym wskazaniu względem wybranych komparatorów (badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej) w związku z czym jego brak nie wpływa na wyniki uzyskane w ramach Analizy Klinicznej.

Uwaga 6) *„Przegląd systematyczny badań pierwotnych w charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu. w postaci tabelarycznej nie zawiera: wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu NCT02251847, informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (w badaniu GRAVITY), wskazaniem źródeł finansowania badań tj. badań o niższej jakości.”*

Odpowiedź: Należy zaznaczyć, że aktualnie brak jest dostępnych wyników badania (przewidywany termin zakończenia badania to lipiec 2015). Dodatkowo w rejestrze badań (www.clinicaltrials.gov) jako kryteria włączenia podano jedynie kilka informacji (tj.: *Inclusion Criteria: Hypercholesterolemic patient; Exclusion Criteria: Has history of hypersensitivity to HMG-CoA reductase inhibitor and Ezetimibe*), które pokrywają się z tymi przedstawionymi w tabeli numer 47 Analizy Klinicznej. Brak opisu punktów końcowych ocenianych w ramach badania w czasie, gdy nie są dostępne żadne wyniki nie wnosi istotnych informacji do aktualnej wersji analizy.

W opisie badania o akronimie GRAVITY nie przedstawiono pełnych danych ze względu na fakt, że to badanie uwzględniono wyłącznie w opisie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej w związku z czym skupiono się wyłącznie na danych istotnych z punktu widzenia oceny bezpieczeństwa terapii.

W ramach analiz klinicznych informacje o sponsorach badań przedstawiono jedynie w odniesieniu do badań pierwotnych stanowiących podstawę Analizy Klinicznej. W przypadku badań o niższej

wiarygodności nie przedstawiono szczegółowo charakterystyki badań m.in., informacji o sponsorze z uwagi na brak takich informacji lub uznanie przez Autorów analizy informacji za nie istotne w toku przygotowaniu analizy. Dodatkowo należy zaznaczyć, że badania niższej wiarygodności nie stanowią podstawy analizy w przypadku zidentyfikowania badań o wyższej wiarygodności.

Analiza ekonomiczna

Uwaga 7) „Analiza ekonomiczna nie zawiera tabelarycznego zestawienia wartości na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w§ 5. ust. 2 pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3. Rozporządzenia (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia).”

Odpowiedź: W rozdziałach 2.-3. Analizy ekonomicznej przedstawiono informacje na temat wartości parametrów i założeń przeprowadzonych obliczeń, przedstawiając również tabele, jeżeli taka prezentacja danych była odpowiednia. Przedstawiono wartości wszystkich parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej w jednej tabeli poniżej.

| [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] |

Wyniki analizy i wartości, które posłużyły do obliczeń CER (np. koszt w grupach, zdyskontowane LY) zostały zaprezentowane w tabeli 12. Analizy ekonomicznej.

Analiza wpływu na budżet

Uwaga 8) „Analiza wpływu na budżet nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 4 i 5. Rozporządzenia (§ 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).”

Odpowiedź: W rozdziale 2. Analizy wpływu na budżet przedstawiono informacje na temat wartości parametrów i założeń przeprowadzonych obliczeń, przedstawiając również tabele jeżeli taka prezentacja danych była odpowiednia. Podsumowanie parametrów oceny wielkości populacji docelowej znajduje się w tabeli 14. Analizy wpływu na budżet. Parametry dotyczące kosztu i udziału schematów dawkowania uwzględnione w przedmiotowej analizie wpływu na budżet są takie same jak uwzględniono w Analizie ekonomicznej, o czym świadczą informacje w rozdziałach 2.1. i 2.8. Analizy wpływu na budżet.

Należy jednocześnie zaznaczyć, że dokładne informacje które posłużyły do kalkulacji wszystkich parametrów (np. wysokość sprzedaży leku Ezetrol® każdego miesiąca) znajduje się w arkuszu „Obliczenia BIA” modelu dołączonego do analiz (mowa o tym w rozdziale 2.5. Analizy wpływu na budżet).