



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Rosulip Plus  
(rozuwastatyna+ezetymib)**

**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**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4350-8/2015

Data ukończenia: 15 kwietnia 2015 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy EGIS Pharmaceuticals PLC

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782) 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:** EGIS Pharmaceuticals PLC

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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

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

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

## Wykaz skrótów

**AACE** – *American Association of Clinical Endocrinologists*  
**ACC/AHA** – *American College of Cardiology/American Heart Association*  
**AE** – analiza ekonomiczna  
**Agencja (AOTMiT)** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
**AKL** – analiza kliniczna  
**ALAT** – aminotransferaza alaninowa  
**AspAT** – aminotransferaza asparaginianowa  
**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji  
**BIA** – analiza wpływu na budżet  
**CCS** – *Canadian Cardiovascular Society*  
**CDA** – *Canadian Diabetes Association*  
**ChM** – choroba miażdżycowa  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**ChSN** – choroby sercowo-naczyniowe  
**CI** – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności  
**CSANZ** – *Cardiac Society of Australia and New Zealand*  
**DGL** – Departament Gospodarki Lekami  
**DIMDI** – *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information*  
**EAS** – *European Atherosclerosis Society*  
**EMA** – *European Medicines Agency*  
**EMTREE** – *Elsevier's Life Science Thesaurus*  
**ESC/OS** – *European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention*  
**FAS** – *full analysis set*  
**FDA** – *Food and Drug Administration*  
**FDC** – (ang. *fixed-dose combination*) kombinacja stałych dawek  
**FMSD** – *Finnish Medical Society Duodecim*  
**HDL-C** – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości  
**HMG-CoA** – reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A  
**HTA** – (ang. *Health Technology Assessment*) ocena technologii medycznych  
**IAS** – *International Atherosclerosis Society*  
**ICSI** – *Institute for Clinical Systems Improvement*  
**ITT** – (ang. *intention-to-treat analysis*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem  
**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  
**LDL** – (ang. *low-density lipoprotein*) lipoproteina o małej gęstości  
**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 2011 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)  
**MD** – (ang. *mean difference*) średnia różnica  
**MeSH** – *Medical Subject Headings*  
**MZ** – Ministerstwo Zdrowia  
**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia  
**NICE** – *National Institute for Health and Clinical Excellence*  
**NLA** – *National Lipid Association*  
**NOS** – (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*) skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną  
**NVDPA** – *National Vascular Disease Prevention Alliance*  
**NZGG** – *New Zealand Guidelines Group*  
**OCMH** – *Osakidetza and the Basque government's Ministry of Health*  
**PBAC** – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*  
**PFP** – Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia  
**PLN** – polski nowy  
**PP** – (ang. *per protocol analysis*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania  
**PTK/PGR** – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne/Polska Grupa Robocza *International University Family Medicine Club*  
**RACGP** – *Royal Australian College of General Practitioners*  
**RCT** – randomizowane badanie kliniczne  
**RK** – Rada Konsultacyjna  
**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – 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. Nr 0, poz. 388)

**RP** – Rady Przejrzystości

**SD** – odchylenie standardowe

**SE** – błąd standardowy

**SIGN** – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

**TC** – cholesterol całkowity

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TG** – trójglicerydy

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**VLDL** – (ang. *Very Low Density Lipoprotein*) lipoproteina bardzo małej gęstości

**WMD** – (ang. *weighted mean difference*) średnia ważona różnica

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	14
2.5.2. Status rejestracyjny .....	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>16</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	21
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	22
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	22
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	23
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	27
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	28
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	28
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	28
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>29</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	29
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	29
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	31
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	32
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	33
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	33
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	33
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	34
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	35
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	35
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>35</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	35
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	37

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	39
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	39
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	43
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	43
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>43</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>43</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>43</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>43</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	44
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	45
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	45
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>46</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>46</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>48</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>50</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>52</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 10.02.2015 r., znak: PLR.4600.248.2015.KWA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt., EAN 5909991192365, Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), 20 mg+10 mg x 30 szt., EAN 5909991192303

Wnioskowane wskazanie: hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – 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

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

30%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- [ ] – Rosulip Plus 10 mg+10 mg x 30 szt.,
- [ ] – Rosulip Plus 20 mg+10 mg x 30 szt.

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

EGIS Pharmaceuticals PLC

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

EGIS Pharmaceuticals PLC

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

Nie odnaleziono produktów leczniczych, które składałyby się zarówno z rozuwastatyny, jak i ezetymibu.

[Obwieszczenie URPL 2014, EMA]

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

Poniżej podano podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych, składających się z rozuwastatyny lub ezetymibu, które są aktualnie refundowane w Polsce:

1. Biofarm Sp. z o.o. – Rosutrox (rozuwastatyna),
2. Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. – Zaranta (rozuwastatyna),
3. Krka, d.d., Novo mesto – Roswera (rozuwastatyna),
4. Merck Sharp & Dohme Limited – Ezetrol (ezetymib),
5. Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o. – Ridlip (rozuwastatyna),
6. Sandoz GmbH – Suvardio (rozuwastatyna),
7. Zakład Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A. – Zahron (rozuwastatyna).

[Obwieszczenie MZ – 20.02.2015, Obwieszczenie URPL 2014]

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 12 lutego 2015 r., pismem znak: PLR.4600.248.2015.KWA, do Agencji wpłynął wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt., EAN 5909991192365,
- Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), 20 mg+10 mg x 30 szt., EAN 5909991192303,

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. Wniosek dotyczył przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla ww. technologii lekowej na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz:

- [REDAKTOWANE] Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii (LDL-C powyżej 130 mg/dl) utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, 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, Analiza problemu decyzyjnego (APD), Kraków, styczeń 2015;
- [REDAKTOWANE] Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii (LDL-C powyżej 130 mg/dl) utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, 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, Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań, Kraków, listopad-grudzień 2014;
- [REDAKTOWANE] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, 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, Analiza ekonomiczna, Kraków, styczeń 2015;
- [REDAKTOWANE] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, 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, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Kraków, styczeń 2015.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 03 marca 2015 r., znak: AOTMiT-OT-4350-8/PEC\_JM/2015. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 05 marca 2015 r., znak: PLR.4600.248(1).2015.KWA, poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełniania na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg procesu oceny wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

Dnia 25 marca 2015 r. Agencja otrzymała od MZ pismem z dnia 23 marca 2015 r., znak: PLR.4600.248.2015.2.KWA, odpowiedź wnioskodawcy na pismo MZ dotyczące uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego Rosulip Plus. Po ponownej weryfikacji Agencji analizy przekazane przez wnioskodawcę w dalszym ciągu nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Niniejsze uwagi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi [wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych i odpowiedzi wnioskodawcy].

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
w ramach analizy klinicznej	
1) Analiza kliniczna zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych, jednak nie spełniają one kryteriów selekcji określonych dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4. ust.1 pkt 5 Rozporządzenia).	<p>Wnioskodawca uzasadnił niniejsze niespełnienie faktem, że w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono „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.”</p> <p>W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono badania kliniczne porównujące terapię skojarzoną (rozuwastatyna i ezetymib) z monoterapią (rozuwastatyną). W badaniach tych ww. terapia skojarzona podawana była nie tylko w dawkach odpowiadających wnioskowanej technologii, ale także w tych, w których rozuwastatyna jest zarejestrowana w Polsce.</p> <p>Jak wskazał sam wnioskodawca, monoterapia rozuwastatyną nie jest odpowiednim komparatorem dla terapii produktem złożonym, ponieważ nie może zastąpić wnioskowanej technologii medycznej.</p>
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 (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).	
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 (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).	
4) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. Przegląd systematyczny zawiera porównanie z technologią refundowaną, jednak nie spełnia ona definicji technologii opcjonalnej (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).	
5) Przegląd systematyczny badań pierwotnych w charakterystyce każdego z badań włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, nie zawiera: - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: NCT02251847 (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia); - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: NCT02251847 (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia); - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: w badaniu o akronimie GRAVITY (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia); - wskazania źródeł finansowania badań, tj.: badań o niższej jakości (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia).	

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia lekowa jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji [AOTMiT].

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas Agencja oceniła 5 technologii lekowych, zawierających rozuwastatynę oraz 1 technologię lekową, zawierającą ezetymib głównie we wskazaniu pierwotna hipercholesterolemia.

Niniejsze substancje czynne wchodzi w skład terapii skojarzonej, którą można zastosować we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych [AOTMiT].

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>rozuwastatyna</b>			
<b>Crestor</b> w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszanej	Stanowisko RK nr 29/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r.	<b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna (RK) uznaje za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> leku Crestor (rozuwastatyna) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (typu II a, w tym rodzinnej hipercholesterolemii) jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych. <b>Uzasadnienie:</b> Skrajnie ryzyko wystąpienia	Nie dotyczy.

dyslipidemii (typu IIb) oraz rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii		schorzeń układu sercowo-naczyniowego pacjentów z genetycznie uwarunkowaną hipercholesterolemią powoduje, że finansowanie rozuwastatyny ze środków publicznych w tych populacjach jest akceptowalne. Jednocześnie, Radzie nie przedstawiono przekonywujących danych na wystarczające bezpieczeństwo stosowania rozuwastatyny w szerokiej populacji pacjentów z hipercholesterolemią o dowolnym podłożu, stąd nie jest obecnie uzasadnione finansowanie rozuwastatyny ze środków publicznych w tych populacjach pacjentów.	
<b>Rosucard</b> w pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa bez heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej) lub mieszanej dyslipidemii (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające oraz rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe	Stanowisko RK nr 76/23/2010 z dnia 8 listopada 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna (RK) uznaje za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> , jako świadczenia gwarantowanego, leku Rosucard (rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej. <u>Uzasadnienie:</u> Radzie nie przedstawiono przekonywujących danych na wystarczające bezpieczeństwo stosowania rozuwastatyny w szerokiej populacji pacjentów z hipercholesterolemią o dowolnym podłożu, stąd Rada uznała za uzasadnione finansowanie rozuwastatyny w przypadkach hipercholesterolemii pierwotnej.	Nie dotyczy.
<b>Zaranta</b> w pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii)	Stanowisko RK nr 8/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> leku Zaranta (rozuwastatyna) we wskazaniu: pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii), jako świadczenia gwarantowanego z odpłatnością 30% limitu finansowania. <u>Uzasadnienie:</u> Produkt leczniczy Zaranta (rozuwastatyna) jest najmocniejszą z aktualnie dostępnych na rynku statyn. Jest lekiem o dobrze udokumentowanej skuteczności klinicznej. Jej stosowanie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podobnej skali i nasileniu jak w przypadku innych leków z grupy statyn. Terapia z wykorzystaniem rozuwastatyny jest tańsza w porównaniu z komparatorami, przy zapewnieniu porównywalnej skuteczności klinicznej.	Nie dotyczy.
<b>Roswera</b> we wskazaniach rejestracyjnych	Stanowisko RK nr 13/2011 z dnia 30 stycznia 2012 r.	RK uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> leku Roswera (rozuwastatyna) we wskazaniu: leczenie hipercholesterolemii: pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) 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 lub, jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe; zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże wraz z działaniami mającymi na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka; jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Produkt leczniczy Roswera, jest	Nie dotyczy.

		preparatem generycznym rozuwastatyny, która jest najmocniejszą z aktualnie dostępnych na rynku statyn. Skuteczność kliniczna rozuwastatyny jest dobrze udokumentowana i porównywalna do skuteczności innych statyn. Stosowanie rozuwastatyny wiąże się z występowaniem działań niepożądanych o podobnej skali i nasileniu jak w przypadku innych statyn. Zaproponowana cena produktu Roswera jest korzystna z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Terapia z wykorzystaniem rozuwastatyny jest tańsza od leczenia innymi, powszechnie stosowanymi statynami.	
<b>Zahron</b> w pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa) lub mieszanej dyslipidemii (typu IIb), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia jest niewystarczające i rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów, lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	<b>Zalecenia:</b> RP uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> leku Zahron (rozuwastatyna), tabletki powlekane: 5 mg 10 mg, 20 mg, 40 mg (opakowania po 28 tabletek powlekanych), we wskazaniach: „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” i „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”, jako świadczenia gwarantowanego. <b>Uzasadnienie:</b> Jest to jedna z najsilniej działających statyn, o udowodnionym działaniu w leczeniu różnego typu hipercholesterolemii.	Nie dotyczy.
<b>ezetymib</b>			
<b>Ezetrol</b> w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl, utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej	Stanowisko RK nr 72/22/2010 z dnia 18 października 2010 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 36/2010 z dnia 18 października 2010 r.	<b>Zalecenia:</b> RK uważa za <b>zasadne usunięcie</b> świadczenia Ezetrol (ezetymib) z wykazu świadczeń gwarantowanych. <b>Uzasadnienie:</b> Zdaniem Rady, ezetymib obniża stężenie cholesterolu LDL-C w surowicy krwi, ale jak dotąd, nie wykazano jego pozytywnego wpływu na twarde punkty końcowe, dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych ani na rozwój miażdżycy. Wobec tego, koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację ezetymibu nie są obecnie uzasadnione.	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia Ezetrol (ezetymib) we wnioskowanym wskazaniu. <b>Uzasadnienie:</b> Brak jest obecnie dowodów na wpływ ezetymibu na twarde punkty końcowe związane z chorobami sercowo-naczyniowymi. Jedno badanie trwające 2 lata nie wykazało korzystnego wpływu ezetymibu na ryzyko zgonu ani nawet na ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego. Obecnie toczą się dwa badania (PROVE-IT, SHARP) oceniające twarde punkty końcowe, które mają wskazać miejsce ezetymibu w terapii schorzeń sercowo-naczyniowych. Nie ma natomiast większych wątpliwości co do właściwości hipolipemizujących ezetymibu, zarówno w monoterapii jak i skojarzeniu ze statyną, co zostało udowodnione w wielu badaniach klinicznych.

W dniu 10.06.2013 r. RP, jak i Prezes Agencji pozytywnie odnieśli się do wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vasosan P (kolestyramina) we wskazaniu, m.in.: hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów nietolerujących statyn lub w przypadku braku możliwości osiągnięcia założonych celów leczenia hipolipemizującego w monoterapii, w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy) [AOTMiT].



## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej

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

Tabela 3. Nieprawidłowe wartości stężenia wg wytycznych [ESC/OS 2011, ICIS 2013, Szczeklik 2014].

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

Osoby z rodzinnymi zaburzeniami lipidowymi (np. hipercholesterolemią rodzinną) należą do grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast osoby z przebyłym zawałem serca, po rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej interwencji wieńcowej, pomostowaniu tętnic wieńcowych) bądź innym zabiegu rewaskularyzacji tętniczej należą do grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego [PTK/PGR 2012].

### Epidemiologia

Stężenie LDL-C  $\geq$  3,0 mmol/l występuje u 57,8% dorosłych Polaków, w tym u 58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet. Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej to 1/mln, rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej – 1/500-700, rodzinnego defektu apolipoproteiny B100 – 1/700-1000, hipercholesterolemii wielogenowej – 1/10-20 osób (w zależności od wieku) [Szczeklik 2014]. Szacuje się, że w Polsce hipercholesterolemia heterogeniczna może dotyczyć ponad 80 tysięcy osób [SFEL 2012].

### Przyczyny i podział

Hipercholesterolemię dzieli się na:

- 1) pierwotną, będącą wynikiem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych:
  - a) rodzinną (monogenową), dziedziczną jako cechę autosomalną dominującą, wywołaną mutacjami w genie kodującym receptor LDL. Jej postać homozygotyczna (nieaktywny receptor LDL) wiąże się z bardzo dużym stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) najczęściej 18-31 mmol/l (700-1200 mg/dl) i rozwojem miażdżycy we wczesnym dzieciństwie. Natomiast w postaci heterozygotycznej (połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna) stężenie TC wynosi zazwyczaj 5-10 mmol/l (200-400 mg/dl), miażdżycy pojawia się w późniejszym wieku (u mężczyzn w 4 lub 5 dekadzie, a u kobiet 10 lat później), a także może wystąpić umiarkowane zwiększenie stężenia trójglicerydów (TG).
  - b) rodzinny defekt apolipoproteiny B100, liganda dla receptora LDL w cząsteczce LDL – jest wywołana mutacją genu apoB dziedziczną autosomalnie recesywnie, która powoduje zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL do prawidłowego receptora LDL. Stężenie LDL-C jest podobne do tego występującego w hipercholesterolemii heterozygotycznej. Powoduje przedwczesny rozwój miażdżycy.
  - c) wielogenową, uwarunkowaną licznymi polimorfizmami genowymi i jednocześnie nieprawidłową dietą (bogatą w nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol). Stężenie LDL-C jest zwykle mniejsze niż w hipercholesterolemii jednogenowej. Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest 3-4-krotnie większe niż średnia w populacji.
- 2) wtórną, będącą objawem innych chorób (np. niedoczynności tarczycy, zespołu nerczycowego) lub następstwem stosowanych leków (np. progestagenów, kortykosteroidów, niektórych  $\beta$ -blokerów) [Szczeklik 2014].

### Diagnostyka

Rozpoznanie ustala się przeważnie na podstawie: lipidogramu (ujawnia zwiększone stężenie TC i LDL-C, z prawidłowym lub nieco zwiększonym stężeniem TG), danych z wywiadu (ciężkiej hipercholesterolemii u krewnych 1. stopnia i przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej u chorego i u jego krewnych 1. stopnia) oraz badania genetycznego (określenie mutacji) [Szczeklik 2014].

### Obraz kliniczny

Charakterystycznym objawem hipercholesterolemii rodzinnej są: żółtaki płaskie powiek, żółtaki ścięgna Achillesa i żółtaki guzowate lub wyniosłe skórne na wyprostnych powierzchniach stawów kolanowych i łokciowych, a także rąbek starczy rogowki. Pośrednim objawem hipercholesterolemii jednogenowej są przedwczesne objawy miażdżycy [Szczeklik 2014].

### Leczenie i jego cele

Cel leczenia zaburzeń lipidowych polega na obniżeniu docelowego stężenia LDL-C  $<$  2,5 mmol/l ( $<$  ok. 100 mg/dl) u pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz  $<$  1,8 mmol/l ( $<$  ok. 70 mg/dl) lub jego zmniejszeniu o  $\geq$  50% u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego [PTK/PGR 2012].

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

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

W ramach leczenia farmakologicznego stosuje się:

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

U osób z hipercholesterolemią homozygotyczną można zastosować aferozę LDL (pozaustrojowe usuwanie LDL-C) [Szczeklik 2014].

### Przebieg naturalny i rokowanie

Hipercholesterolemia rodzinna powoduje przyspieszony rozwój miażdżycy oraz wczesne występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Objawy choroby wieńcowej pojawiają się u ponad połowy mężczyzn z hipercholesterolemią heterozygotyczną przed 50 rokiem życia i 30% kobiet przed 60 r. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z hipercholesterolemią rodzinną pomiędzy 20 i 39 rokiem życia jest 100. krotnie większa niż w ogólnej populacji [SFEL 2012].

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych [ChPL Rosulip Plus].

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rosulip Plus, kapsułki twarde, 10 mg+10 mg x 30 szt., EAN 5909991192365</li><li>• Rosulip Plus, kapsułki twarde, 20 mg+10 mg x 30 szt., EAN 5909991192303</li></ul>
<b>Substancja czynna</b>	rozuwastatyna+ezetymib
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Rozuwastatyna jest wybiórczym inhibitorem HMG-CoA, który 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. Ezetym b wiąże się z rąbkiem szczoteczki jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, prowadząc do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby; statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, a połączenie tych dwóch różnych mechanizmów działania zapewnia uzupełniającą się redukcję stężeń cholesterolu.

W Polsce do obrotu dopuszczony jest także Rosulip Plus w innej dawce niż wnioskowane, tj.: 40 mg+10 mg w opakowaniach 30 szt., 60 szt., 90 szt. Ponadto wnioskowane dawki niniejszego produktu leczniczego dopuszczone są do obrotu także w opakowaniach: 60 szt., i 90 szt. [<http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/22082.pdf> <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/22083.pdf> <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/22084.pdf> 12.03.2015 r.]

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Rosulip Plus, URPL].

<b>Procedura rejestracyjna</b>	niecentralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	12.09.2014 r.
<b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	12.09.2014 r.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – 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
<b>Wskazanie zarejestrowane</b>	Produkt leczniczy Rosulip Plus jest wskazany dodatkowo do diety w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej jako terapia substytucyjna 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.
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę obniżającą stężenie lipidów i powinien pozostawać na tej diecie w czasie leczenia produktem leczniczym Rosulip Plus. Zalecana dawka dobową to: 1 kapsułka danej mocy, podawana z posiłkiem lub niezależnie od posiłku (≥2 h przed albo ≥4 h po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe). Rosulip Plus nie jest odpowiedni do rozpoczęcia terapii. Rozpoczynanie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych produktów leczniczych i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można zacząć stosować złożony produkt leczniczy o odpowiedniej mocy. Produkty lecznicze Rosulip Plus, 10 mg +10 mg i 20 mg + 10 mg, kapsułki twarde, nie są odpowiednie do leczenia pacjentów, u których konieczne jest stosowanie rozuwastatyny w dawce 40 mg.
<b>Inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Nie dotyczy.
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne (rozuwastatynę, ezetymib) lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,</li> <li>- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym u pacjentów z niewyjaśnionym trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy i ponad trzykrotnym zwiększeniem ponad normę aktywności którejkolwiek z aminotransferaz w surowicy,</li> <li>- w czasie ciąży i karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących odpowiednich metod zapobiegania ciąży,</li> <li>- u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;30 ml/min),</li> <li>- u pacjentów z miopatią,</li> <li>- u pacjentów przyjmujących jednocześnie cyklosporynę.</li> </ul>
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

Produkt leczniczy Rosulip Plus nie został zatwierdzony do stosowania przez FDA [<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> 12.03.2015 r.].

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [wniosek refundacyjny, BIA wnioskodawcy].

<b>Cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ████████ – Rosulip Plus 10 mg+10 mg x 30 szt.,</li> <li>• ████████ – Rosulip Plus 20 mg+10 mg x 30 szt.</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	30%
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca: 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Nie dotyczy

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: hipercholesterolemia utrzymująca się pomimo terapii statynami u dorosłych pacjentów popracowanie własnej.


Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	SFEL, 2013	U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, u których nie uzyskano docelowych stężeń LDL-C podczas monoterapii, powinno się dążyć do osiągnięcia jego maksymalnej redukcji, przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia skojarzonego w tolerowanych dawkach: statyna z inhibitorem wchłaniania cholesterolu (ezetym b) lub lekiem wiążącym kwasy żółciowe (żywica anionowymienna) bądź kwasem nikotynowym.
	PTK/PGR, 2012	W leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib jest lekiem II wyboru w skojarzeniu ze statyną, gdy nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny. Zmniejszenie ryzyka rezydualnego w leczeniu dyslipidemii mieszanej można osiągnąć, stosując leczenie skojarzone statyną i fibratem (preferowany fenofibrat) lub kwasem nikotynowym.
	PFP, 2012	U pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, jeśli leczenie statyną nie powoduje osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C, zaleca się dodanie ezetymibu (możliwe dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C o 18-20%) lub żywicy jonowymiennnej. W leczeniu chorych z hiperlipidemią mieszaną po wstępnej terapii statyną można do niej dodać fibrat lub kwas nikotynowy.
Europa	EAS, 2013	Pomimo zastosowania wysokich dawek silnych statyn w monoterapii, wiele osób z hipercholesterolemią rodzinną nie osiąga wyznaczonego poziomu LDL-C. W takim przypadku zaleca się dodanie do terapii statyną inhibitora wchłaniania cholesterolu, ezetymibu, ze względu na niewielkie działania niepożądane i wysoką zgodność ( <i>compliance</i> ). U chorych z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (ChSN) lub cukrzycą typu 2 i poziomem LDL-C >1,8 mmol/l (>70 mg/dl) zaleca się trzeci lek żywicę wiążącą kwasy żółciowe. W niektórych krajach u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną stosuje się niacynę w powiązaniu ze statyną, ezetymibem lub żywicą, które mogą być opcją dla dodatkowej redukcji LDL-C i/lub lipoprotein.
	ESC/OS, 2012	U chorych z zaburzeniami lipidowymi, zwłaszcza u osób z rozpoznaną ChSN, cukrzycą lub bezobjawowych pacjentów z grupy dużego ryzyka, nie zawsze udaje się osiągnąć cele terapii. Konieczne może być leczenie skojarzone. Połączenie statyny i leku wiążącego kwasy żółciowe oraz połączenie statyny i ezetymibu można wykorzystywać w celu większego zmniejszenia stężenia LDL-C, niż byłoby to możliwe za pomocą każdego z tych leków osobno. Fibry, zwłaszcza fenofibrat, nie tylko mogą być przydatne w obniżaniu dużego stężenia TG i zwiększaniu małego stężenia HDL-C, ale również mogą powodować dodatkową redukcję stężenia LDL-C, kiedy stosuje się je razem ze statyną. Zaleca się unikanie dołączania gemfibrozylu do statyny. Jeżeli nawet w trakcie stosowania maksymalnych dawek leków hipolipemizujących lub leczenia skojarzonego nie udaje się osiągnąć docelowych wartości parametrów lipidowych, a pacjenci wciąż odnoszą korzyści z terapii w stopniu wynikającym ze zmniejszenia zaburzeń lipidowych. U takich osób należy zwrócić szczególną uwagę na inne czynniki ryzyka, które mogą ułatwić zmniejszenie całkowitego ryzyka.
Wielka Brytania	NICE, 2013 i 2008	Ezetymib dodany jednocześnie do wstępnej terapii statyną jest zalecaną opcją w leczeniu dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, w sytuacji gdy właściwie dopasowana dawka statyny lub zwiększenie dawki ograniczone jest przez jej nietolerancję i nie pozwala na odpowiednią kontrolę LDL-C oraz uwzględniono zmianę wstępnej terapii statyną na inną statynę. W przypadku przeciwwskazania na statynę lub ezetymib, aby zredukować stężenie LDL-C, powinno się zaoferować skierowanie do specjalisty z doświadczeniem w celu rozważenia leczenia żywicą, kwasem nikotynowym albo fibratem. Powinno się zachować ostrożność przy dodawaniu fibratu lub kwasu nikotynowego do statyny ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych z układem mięśniowym (w tym rhabdomyolizy). Gemfibrozyl i statyny nie powinny być stosowane razem.
	NICE 2015 i 2007	Nie zaleca się skojarzenia sekwestrantu kwasu żółciowego (żywica anionowymienna), fibratu, kwasu nikotynowego lub kwasów omega-3 ze statynami w pierwotnej lub wtórnej prewencji ChSN.



		Ezetymib podawany jednocześnie ze wstępną terapią statyną jest zalecany jako opcja w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną) hipercholesterolemią, w sytuacji gdy właściwie dopasowana dawka statyny lub zwiększenie dawki ograniczone jest przez jej nietolerancję i nie pozwala na odpowiednią kontrolę LDL-C oraz uwzględniono zmianę wstępanej terapii statyną na inną statynę.
Finlandia	FMSD, 2014	W leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią rodziną lekami z wyboru są: statyny lub ich skojarzenie z ezetymibem lub żywicą (siła dowodów C – niska – jedno lub więcej badań z ograniczeniami). Skojarzenie statyny z ezetymibem stosuje się m.in. gdy monoterapia statyną jest niewystarczająca.
Hiszpania	OBMH, 2008	Terapię skojarzoną można rozważyć w leczeniu pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, którzy nie są odpowiednio kontrolowani przez lek oraz okazjonalnie u pacjentów z mieszaną hiperlipidemią pochodzenia rodzinnego. U chorych wymagających terapii skojarzonej dwóch leków, można kojarzyć statyny z niskimi dawkami żywic jonowymiennych lub ezetym bu, w przypadku nietolerancji tego pierwszego leku ( <i>GPP - konsensus zespołu redakcyjnego</i> ). Fenofibraty są zalecane, gdy wymagane jest leczenie skojarzone statyny z fibratem ( <i>D – badania nieanalityczne, tj. ocena przypadku, serie przypadków lub opinia ekspercka lub dowody ekstrapolowane z badań stopnia 2+, czyli dobrze przeprowadzone kohortowe i kliniczno-kontrolne badania z niskim ryzykiem błędu i miarkowanym prawdopodobieństwem ustalenia związku przyczynowego</i> ).
Szkocja	SIGN, 2007	Terapia skojarzona standardowych dawek statyn i żywicy jonowymiennych lub ezetymibu są wskazane do stosowania u pacjentów z nietolerancją wysokich dawek statyn. U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, w niektórych sytuacjach ezetym b lub żywica jonowymienna mogą być dodane do terapii statyną, powodując odpowiednią redukcję cholesterolu.
Stany Zjednoczone	NLA, 2014	Terapia skojarzona statyną i drugim (lub trzecim) lekiem może być rozważona u pacjentów, którzy nie osiągają swoich celów terapeutycznych dotyczących miażdżycowego poziomu cholesterolu, szczególnie u chorych wysokiego (cukrzyca z 0-1 czynnikiem ryzyka, przewlekła choroba nerek stopnia 3B lub 4, ciężka hipercholesterolemia z LDL-C $\geq 190$ mg/dl) i bardzo wysokiego (miażdżycowa ChSN lub cukrzyca z $\geq 2$ innymi dużymi czynnikami ryzyka lub uszkodzeniem narządów, tj.: podwyższony wskaźnik albumina/kreatynina, przewlekła choroba nerek, retinopatia) ryzyka miażdżycowych ChSN. Maksymalna tolerowana dawka statyny powinna być zastosowana przed terapią dodaną. Można także zastosować leki niebędące statyną w monoterapii lub w skojarzeniu do osiągnięcia zamierzonego poziomu cholesterolu u chorych z przeciwwskazaniem lub nietolerancją na terapię statyną.
	ACC/AHA, 2013	U pacjentów >21 lat z nieleczonym pierwotnym LDL-C $\geq 190$ mg/dl, po zmaksymalizowanej terapii statyną, dodanie innego leku, niebędącego statyną, można rozważyć w celu dalszego redukcji LDL-C. Należy ocenić potencjał redukcji ryzyka do korzyści, niekorzystne działania niepożądane, interakcje między lekami oraz rozważyć preferencje pacjenta ( <i>IIb, C – istnieje co najmniej umiarkowana pewność w oparciu o dowody naukowe, że jest mała korzyść netto – słabe zalecenie</i> ). U osób z wysokim ryzykiem choroby miażdżycowej (ChM) otrzymującym maksymalnie tolerowane dawki statyn, którzy mają mniejszą niż oczekiwano odpowiedź na leczenie, dodanie leku, niebędącego statyną, a obniżającego cholesterol może być rozważone, jeżeli redukcja ryzyka ChM przewyższa korzyści potencjalnych działań niepożądanych ( <i>IIb, C – istnieje co najmniej umiarkowana pewność, że jest mała korzyść netto w oparciu o dowody naukowe – słabe zalecenie</i> ). Pacjenci z wysokim ryzykiem to osoby z: - <75 lat z klinicznym ChM, obejmującym ostre zespoły wieńcowe lub zawał mięśnia sercowego w historii choroby, stabilną lub niestabilną dławicą, rewaskularyzację wieńcową lub innych tętnic, udar mózgu, przemijający napad niedokrwienności lub chorobę tętnic odwodowych o przypuszczalnie miażdżycowym pochodzeniu; - początkowym poziomem LDL-C $\geq 190$ mg/dl; - 40-75 lat z cukrzycą.
	ICSI, 2013	Terapia skojarzona powinna być inicjowana tylko w indywidualnych przypadkach, ponieważ nie ma badań pokazujących korzyść z jej zastosowania, natomiast są badania wykazujące wzrost ryzyka szkodliwości w porównaniu z monoterapią statynami ( <i>zalecenie silne</i> ). Terapię skojarzoną, np. statyna+fibrat, statyna+niacyna, statyna+ezetymib, stosuje się w praktyce klinicznej w celu obniżenia LDL-C. Wg przeglądu systematycznego dotyczącego terapii skojarzonej w dyslipidemii; ograniczone dostępne dowody naukowe sugerują, że kombinacje leków obniżających lipidy nie poprawiają wyników klinicznych bardziej niż monoterapia statyną.
	AACE, 2012	W pewnych sytuacjach klinicznych jest uzasadnione zastosowanie skojarzenia leków obniżających lipidy. Z uwagi na działania niepożądane, które w przypadku dwóch lub więcej leków mogą być zwiększone, taka terapia wymaga klinicznej oceny między korzyściami a ryzykiem. Terapia skojarzona może być zastosowana w następujących przypadkach: - kiedy poziom cholesterolu jest znacznie podwyższony a monoterapia nie pozwala na osiągnięcie celu terapeutycznego ( <i>stopień A; BEL 1 – silne dowody: metaanaliza RCTs lub RCTs</i> ), np.: statyna+sekwestrant kwasu żółciowego, statyna+ezetymib, statyna+niacyna; - wystąpienia mieszanej dyslipidemii ( <i>stopień C; BEL 3 – słabe dowody: badanie przekrojowe, obserwacyjne, serie przypadków lub opis przypadku</i> ), np.: statyna+fibrat, statyna+niacyna, statyna+ sekwestrant kwasu żółciowego, ezetymib+fibrat, ezetymib+niacyna; - redukcja dawki dwóch lub więcej leków może pomóc w uniknięciu lub zmniejszeniu toksyczności ( <i>stopień D; BEL 4 – brak dowodów: teoria, opinia, konsensus, przegląd lub badanie przedkliniczne</i> ), np.: statyna+sekwestrant kwasu żółciowego, statyna+ezetymib.

Kanada	CCS, 2014	U dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, kiedy LDL-C wymaga dalszej redukcji, w indywidualnych przypadkach zaleca się dodanie innego leku do statyny. U chorych z miążdżycą maksymalnie tolerowana dawka statyny z ezetymibem lub sekwestrantem kwasu żółciowego może powodować dalszy spadek LDL-C ( <i>silne zalecenie, niska jakość dowodów</i> ).
	CDA, 2013	U osób, które nie uzyskały docelowego poziomu LDL-C, pomimo terapii statyną, wyznaczony cel można osiągnąć poprzez terapią skojarzoną statyny z lekiem z drugiej linii, tj.: ezetymibem, sekwestrantem kwasu żółciowego lub niacyną ( <i>stopień D, konsensus</i> ).
Australia i Nowa Zelandia	CSANZ, 2013	W leczeniu pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią skuteczność statyn może być wzmocniona sekwestrantem kwasu żółciowego lub inhibitorami absorpcji cholesterolu, takimi jak: roślinne sterole lub ezetymib. Wielu pacjentów może osiągnąć cele terapeutyczne, ale niektórzy wymagają leczenia dodatkowego, np. niacyną i/lub fibratem.
Australia	RACGP, 2012	W sytuacji, gdy poziom LDL-C nie jest wystarczająco zredukowany maksymalnie tolerowaną dawką statyny, można dodać ezetymib, żywicę wiążącą kwas żółciowy lub kwas nikotynowy.
	NVDPA, 2012	Terapia skojarzona (np. statyną z ezetymibem, żywicą, kwasem nikotynowym) może być rozważona, kiedy docelowy poziom LDL-C nie został osiągnięty statyną w monoterapii ( <i>stopień D – zalecenie niskiej jakości i musi być ono zastosowane z ostrożnością</i> ).
Nowa Zelandia	NZGG, 2012	W leczeniu hipercholesterolemii można zastosować skojarzenie statyn z ezetymibem, kwasem nikotynowym lub żywicą do obniżenia cholesterolu całkowitego i LDL-C.
Międzynarodowa	IAS, 2014	W przypadku gdy terapia statyną w maksymalnej dawce nie pozwala na osiągnięcie celu terapeutycznego LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) powinno się rozważyć żywicę kwasu żółciowego lub ezetymib jako terapię dodaną do statyny w celu osiągnięcia tego celu. Jakakolwiek terapia skojarzona ze statyną powinna być stosowana ze świadomością, że skuteczna redukcja ryzyka takiego rodzaju leczenia nie została udokumentowana w RCT.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„W Polsce stosowana jest zarówno rosuwastatyna, jak i ezetymib. Wskazaniem do stosowania rosuwastatyny jest hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana oraz prewencja chorób sercowo-naczyniowych. Ezetymib jest stosowany jako lek dodatkowy dla pacjentów, którzy nie osiągnęli celów leczenia podczas terapii statyną, bądź w monoterapii u osób, które źle tolerują statyny. Wskazania dla refundacji ezetymibem to: Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub revascularizacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po revascularizacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej. Ze względu na brak dostępu do odpowiednich danych nie jestem w stanie określić odsetek pacjentów leczonych tymi	„Wnioskowany preparat złożony zastąpi dotychczas stosowaną terapię dwoma lekami oddzielnie. Może również być zastosowany, gdy są przeciwwskazania do stosowania dużych dawek rosuwastatyny (40 mg), a pacjent wymaga redukcji stężenia LDL-C o 30-40%.”	„Refundowana statyna plus ezetym b refundowany zgodnie ze wskazaniem. Należy przypuszczać, iż preparat złożony będzie tańszy niż składowe tego preparatu stosowane pojedynczo.”	„Najskuteczniejszą terapią są statyny w dużych dawkach (rosuwastatyna 40 mg i atorwastatyna 80 mg) oraz terapia skojarzona, czyli dodanie do statyny ezetymibu w dawce 10 mg.”	„Leczenie zaburzeń lipidowych, w tym terapia skojarzona (statyna plus ezetymib) stosowane jest w Polsce zgodnie z wytycznymi europejskich towarzystw naukowych dotyczących postępowania w dyslipidemii, hipercholesterolemii rodzinnej, w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych oraz zgodnie z wytycznymi ekspertów Polskiego Forum Lipidowego.”

	lekami.”			
	„W wymienionym wskazaniu stosuje się podwójną terapię, jednak stosując oddzielnie statynę i ezitimib, chory musi pobierać dwie tabletki.”	„Podwójna terapia pojedynczymi lekami, w tym statyna w dawce wysokiej.”	„Leczenie oddzielne statyną i ezitimibem przy użyciu obu leków oddzielnie.”	„Dołączenie do statyny ezetimibu”. „Łączenie statyny z ezitimibem.”

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu [wg Obwieszczenia MZ – 20.02.2015 r.].

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Ezetym b	Ezetrol, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990221066	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	122,67	143,74	143,74	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej	30%	43,12
Rozuwastatyna	Ridlip, tabl. powł., 5 mg	28 szt	5909991000103	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	4,75	6,21	3,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>A</sup>	30%	3,54
	Ridlip, tabl. powł., 10 mg	28 szt	5909991000141		8,08	10,81	7,64			5,46
	Ridlip, tabl. powł., 20 mg	28 szt	5909991000158		15,75	20,47	15,27			9,78
	Ridlip, tabl. powł., 40 mg	28 szt	5909991000165		23,22	30,54	30,54			9,16
	Rosutrox, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909991085674		5,80	8,42	7,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>B</sup>		3,07
	Rosutrox, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909991085759		11,61	16,13	15,27			5,44
	Rosutrox, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909991085841		23,22	30,54	30,54			9,16
	Roswera, tabl., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990895106		9,18	10,86	3,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>C</sup>		8,19
	Roswera, tabl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990895250		14,28	17,32	7,64			11,97
	Roswera, tabl., 15 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990895380		14,99	18,98	11,45			10,97
Roswera, tabl., 15 mg	56 szt	5909990895403	27,00	33,51	22,91	17,47				

Roswera, tabl., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990895533	20,68	25,65	15,27		14,96
Roswera, tabl., 30 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990895663	26,89	33,39	22,91		17,35
Roswera, tabl., 30 mg	56 szt	5909990895687	54,00	64,68	45,81		32,61
Roswera, tabl., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990895786	41,58	49,82	30,54		28,44
Suwardio, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990791743	5,81	8,43	7,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>D</sup>	3,08
Suwardio, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990791873	11,61	16,13	15,27		5,44
Zahron, tabl. powl., 20 mg	28 tabl	5909990802685	13,45	18,06	15,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>E</sup>	7,37
Zahron, tabl. powl., 40 mg	28 tabl	5909990802753	22,68	29,97	29,97		8,99
Zaranta, tabl. powl., 10 mg	28 tabl (4 blistr. po 7)	5909990777785	6,74	9,41	7,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>F</sup>	4,06
Zaranta, tabl. powl., 20 mg	28 tabl (4 blistr. po 7)	5909990777839	13,45	18,06	15,27		7,37

<sup>A</sup> Pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, z wyjątkiem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych; jako leczenie uzupełniające do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające. Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia: jako leczenie uzupełniające do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub, jeśli inne sposoby leczenia są nieodpowiednie. Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, jako uzupełnienie działań mających na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka.

<sup>B</sup> Pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) 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 dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, razem z działaniami mającymi na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka.

<sup>C</sup> Pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) 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 dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże wraz z działaniami mającymi na celu zmniejszenie innych czynników ryzyka.

<sup>D</sup> Pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, z wyłączeniem heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat lub starszych, jako uzupełnienie diety, gdy odpowiedź na stosowanie diety i inne nefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca. Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako uzupełnienie diety i innych sposobów leczenia hipolipemizującego (np. aferezy LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są nieodpowiednie. Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów zaliczanych do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, jako uzupełnienie metod stosowanych w celu skorygowania innych czynników ryzyka.

<sup>E</sup> 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 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.

<sup>F</sup> Pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i starszych (typu IIa, z wyłączeniem rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii) 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 dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, jako dodatek do działań mających na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla produktu złożonego Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib) we wnioskowanym wskazaniu w analizie klinicznej (AKL) wnioskodawcy wskazano terapię skojarzoną, składającą się z rozuwastatyny i ezetymibu, podawaną w oddzielnych produktach. Zestawienie wybranego komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił jego wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru [wg APD wnioskodawcy].

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<b>Komparator 1</b> politerapia (terapia skojarzona) oparta na podawaniu rozuwastatyny i ezetymibu w oddzielnych produktach	- substancje czynne są refundowane i zalecane do stosowania w analizowanym wskazaniu, - „obecnie (styczeń 2015 rok) na światowym rynku leków brak jest zarejestrowanych złożonych produktów leczniczych stanowiących połączenie rozuwastatyny i ezetymibu”.	- terapia statyną i ezetymibem jest zalecana w wytycznych praktyki klinicznej, w sytuacji gdy pacjenci z hipercholesterolemią nie mogą osiągnąć celu terapeutycznego statyną w monoterapii; - wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, terapia skojarzona dwoma lekami (statyną i ezetymibem) jest technologią aktualnie stosowaną w praktyce klinicznej, najskuteczniejszą, najtańszą i która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez wnioskowaną interwencję.

Ze wskazania wnioskowanego wynika że oceniany produkt złożony będzie zastępował dotychczas stosowaną terapię skojarzoną rozuwastatyny i ezetymibu (w oddzielnych produktach leczniczych). W związku z czym analityk Agencji uznał wybór wnioskodawcy za zasadny.

Należy mieć też na uwadze, że aktualnie w Polsce nie jest refundowany żaden produkt złożony składający się ze statyny i ezetymibu.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukania medycznych baz danych (patrz pkt. 3.3.1.1. niniejszej AWA) autorzy AKL wnioskodawcy **nie odnaleźli opracowań wtórnych, które dotyczyłyby terapii produktem złożonym: rozuwastatyna+ezetymib we wnioskowanym wskazaniu.** W związku z czym w AKL wnioskodawcy uwzględniono 8 opracowań wtórnych, które dotyczyły m.in. zastosowania politerapii rozuwastatyny i ezetymibu (w oddzielnych produktach leczniczych) w leczeniu chorych z hipercholesterolemią. Były to: 4 przeglądy systematyczne (Monroe 2014, Jacobson 2011, Slim 2008, Reiner 2010), 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą (Tunceli 2010 – abstrakt, Gudzone 2014) i 2 protokoły z przeglądów systematycznych (Colantonio 2006, Marti-Carvajal 2010).

Wyniki ww. opracowań wtórnych wskazały na istotną statystycznie i klinicznie większą skuteczność stosowania niskich dawek rozuwastatyny w skojarzeniu z ezetymibem (politerapia) w porównaniu do wysokich dawek rozuwastatyny stosowanej w monoterapii w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią. Stosowanie terapii skojarzonej istotnie przyczyniało się do obniżenia stężenia cholesterolu LDL i non-HDL oraz zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL. Terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem charakteryzowała się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do rozuwastatyny stosowanej w monoterapii.

W przedmiotowych opracowaniach wtórnych uwzględniono badanie Ballantyne 2007, które włączono do AKL wnioskodawcy oraz inne (Torimoto 2013, Yamazaki 2013, Okada 2011), które wykluczono z AKL wnioskodawcy, ponieważ dotyczyły niezarejestrowanych dawek rozuwastatyny w Polsce.

Należy mieć na uwadze, że badanie Ballantyne 2007 dotyczyło skuteczności i bezpieczeństwa rozuwastatyny 40 mg w porównaniu do jej skojarzenia z ezetymibem, czyli innego dawkowania niż to wynikające z wnioskowanej technologii, z tego powodu nie zostało opisane w niniejszej AWA (niezgodność z kryteriami włączenia/wyłączenia badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy).



### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Autorzy AKL wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Library. Opracowania wtórne wyszukiwali również w: Centre for Reviews and Dissemination, NICE, International Network of Agencies for Health Technology Assessment, European Medicines Agency (EMA), Health Canada. Badania pierwotne wyszukiwano także w: medycznych serwisach internetowych (doniesienia i streszczenia pochodzących z konferencji naukowych), rejestrach badań klinicznych, odnalezionym piśmiennictwie. Wyszukiwanie w ww. bazach przeprowadzono w dniach 03-07.11.2014 r. Dodatkowo w trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz wnioskodawcą w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań wtórnych.

W strategii wyszukiwania podstawowych baz danych uwzględniono słowa kluczowe dotyczące populacji, interwencji oraz wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (Medical Subject Headings) oraz Emtree (Elsevier's Life Science Thesaurus)<sup>1</sup>. Słowa kluczowe połączono przy użyciu operatorów logiki Boole'a oraz uwzględniono filtry dotyczące metodyki badań. Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła. Poszukiwano badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i praktycznej oraz badań opublikowanych, nieopublikowanych, czy będących w toku. Wyszukiwano publikacje w językach określonych w polskich wytycznych HTA (polskim, angielskim, niemieckim i francuskim).

Strategię wyszukiwania zaprojektowano iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt. Wyszukiwanie przeprowadziły równolegle 2 osoby, a ostateczną strategię stworzono na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Selekcji informacji dokonano dwuetapowo – na podstawie abstraktów, a następnie pełnych tekstów publikacji w oparciu o przyjęte kryteria włączenia/wyłączenia. Selekcję badań przeprowadzono przez dwóch analityków pracujących niezależnie. W przypadku niezgodności, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu z udziałem osoby trzeciej. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji osiągnął ok 98%.

Proces selekcji informacji przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM, z wyszczególnieniem przyczyny wykluczenia badań na poszczególnych etapach selekcji.

Jako jedną z przyczyn wykluczenia badań z AKL wnioskodawcy, wskazano zastosowanie innej dawki rozuwastatyny, niezarejestrowanej w Polsce. Nie jest to zgodne z kryteriami włączenia/wyłączenia badań z przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnośnie komparatora (patrz pkt. 3.3.1.2. niniejszej AWA). W AKL wnioskodawcy poinformowano, że obok badań randomizowanych dotyczących terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w takich samych dawkach co wnioskowana technologia lekowa, dodatkowo włączano do niej „badania, w których dawka rozuwastatyny podawana w ramach terapii skojarzonej z ezetymibem jest zarejestrowana w Polsce” (5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg). Niniejszej informacji nie zawarto jednak w kryteriach włączenia/wyłączenia, w związku z czym badania te nie powinny być uwzględnione w analizie.

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji kontrolno-aktualizującego (w dniach 27.02-02.03.2015 r.) nie odnaleziono ani wtórnych ani pierwotnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

---

<sup>1</sup> Dodatkowo autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili także przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej (politerapii) z rozuwastatyną lub ezetymibem stosowanych w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Według nich takie porównanie umożliwiłoby ocenę stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego (rozuwastatyna + ezetym b), mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipolipemizującego. Jak sami zaznaczyli, rozuwastatyna czy ezetymib stosowane w monoterapii nie stanowią odpowiednich komparatorów dla ocenianej interwencji (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) w zakresie analizowanego wskazania klinicznego. „Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem jedyną interwencją, która będzie mogła być bezpośrednio zastąpiona przez ocenianą technologię lekową (tj. produkt złożony zawierający rozuwastatynę + ezetymib) jest terapia skojarzona (politerapia) za pomocą rozuwastatyny i ezetym bu, podawanych w odrębnych preparatach.”

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W pierwszej kolejności do AKL wnioskodawcy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach wtórnych. Następnie przeprowadzono przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe badania pierwotne.

**Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg AKL wnioskodawcy].**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy, 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 analizowanym preparacie złożonym	Inne wskazania/choroby niż analizowane	Wyszukiwana populacja jest szersza niż ta określona we wnioskowanym wskazaniu.
<b>Interwencja</b>	Stosowanie produktu leczniczego Rosulip Plus (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde)	Nie podano.	Brak uwag.
<b>Komparatory</b>	Rozuwastatyna i ezetymib podawane w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii) <sup>A</sup>	Rozuwastatyna i ezetymib podawane w połączeniu z innymi lekami lub jako monoterapię	Brak uwag.
<b>Punkty końcowe</b>	- <u>Skuteczność kliniczna</u> : zmiana średniego stężenia TC oraz LDL-C, osiągnięcie docelowych wartości stężenia TC (<200 mg/dl – 5,2 mmol/L) oraz LDL-C (135 mg/dl – 3,5 mmol/L), konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji, ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn; - <u>Profil bezpieczeństwa</u> : ryzyko poszczególnych działań niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem	Badania oceniające właściwości farmakokinetyczne, farmakodynamiczne, efektywność kosztową	Nie wyszukiwano punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego i jakości życia. Warto także zwrócić uwagę, że wartości LDL-C określone jako docelowe, które chce się osiągnąć poprzez zastosowane leczenie, nie są zgodne (są wyższe) z tymi wskazanymi w polskich czy europejskich wytycznych klinicznych (patrz roz.2.4. niniejszej AWA).
<b>Typ badań</b>	Badania z randomizacją i bez randomizacji dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności	dla opracowań wtórnych: publikacje, które nie miały formy metaanalizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego	Brak uwag.
<b>Inne kryteria</b>	- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim, - wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi, - ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, badań z randomizacją wynosiła $\geq 2$ punkty w skali Jadad.	badania przeprowadzone na zdrowych ochotkach lub z zastosowaniem modeli zwierzęcych	Brak uwag.

<sup>A</sup> w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib względem wybranego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu; w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie produktu złożonego: rozuwastatyna + ezetymib i wybranego komparatora z naturalnym przebiegiem choroby.

W AKL wnioskodawcy poinformowano, że w przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy „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) w leczeniu hipercholesterolemii (LDL-C powyżej 130 mg/dl, utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w analizowanym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach), **względem** wybranego komparatora – **rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej** (politerapii). 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 leczniczego Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib) wykorzystano jedyne odnalezione badania kliniczne odnoszące się do zastosowania terapii skojarzonej za pomocą produktów składowych analizowanego preparatu złożonego tj. badania dotyczące zastosowania rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii).”

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją (RCT), dotyczące oceny efektywności klinicznej terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem (oddzielne produkty lecznicze) względem monoterapii rozuwastatyną w leczeniu chorych z hipercholesterolemią (EXPLORER, ACTE, Kawashiri 2012, Kosoglou 2004). Uwzględniono także 3 badania o niższej jakości (Stein 2007, Fras 2008, Friedrich 2010), 1 badanie nieopublikowane (NCT02251847) oraz 1 randomizowane badanie w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa (Ballantyne 2014).

W związku z faktem, że badania włączone do AKL wnioskodawcy nie dotyczą wnioskowanej interwencji, tylko komparatora, ich metodykę przedstawiono poniżej jedynie opisowo.

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w AKL wnioskodawcy, pochodzą z 4 RCT:

- 1) EXPLORER (Ballantyne 2007, wyniki z rejestru) było wieloośrodkowym, RCT III fazy, otwartym, sponsorowanym przez AstraZeneca (3/5 pkt. wg Jadad). Do badania włączono dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią i historią choroby wieńcowej lub klinicznymi objawami miażdżycy lub 10-letnim ryzykiem choroby wieńcowej >20%, gdy w 2 pomiarach na czczo stężenie LDL-C  $\geq 160$  mg/dl i <250 mg/dl, a dwa kolejne pomiary mieściły się w przedziale 15% od siebie, stężenie TG >400 mg/dl. Porównano w nim rozuwastatynę w dawce 40 mg/dzień i ezetymib w dawce 10 mg/dzień (239 chorych wg ITT) do rozuwastatyny w dawce 40 mg/dzień (230 chorych wg ITT) w 6 tygodniowym okresie obserwacji.
- 2) ACTE (Bays 2011, wyniki z rejestru) było wieloośrodkowym, RCT III fazy, podwójnie zaślepionym, sponsorowanym przez Merck-Sharp&Dohme Corp. (4/5 pkt. wg Jadad). Badanie obejmowało dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią z umiarkowanie wysokim ryzykiem choroby wieńcowej (10-letnie ryzyko między 10-20%) lub z wysokim ryzykiem choroby wieńcowej bez miażdżycy (10-letnie ryzyko >20%) lub z miażdżycą (z rozpoznaną chorobą układu krążenia lub z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia i innej choroby naczyń jak: choroby tętnic obwodowych, miażdżycy aorty lub choroby tętnic szyjnych). Pacjenci z umiarkowanym i wysokim ryzykiem chorób układu krążenia bez miażdżycy mieli stężenie LDL-C  $\geq 100$  mg/dl, ale  $\leq 160$  mg/dl, a pacjenci z wysokim ryzykiem chorób układu krążenia i miażdżycą – stężenie LDL-C  $\geq 70$  mg/dl, ale  $\leq 160$  mg/dl), u wszystkich chorych stężenie TG <350 mg/dl. W badaniu porównano rozuwastatynę w dawce 5 mg lub 10 mg/dzień i ezetymib w dawce 10 mg/dzień (odpowiednio: 99 i 122 chorych wg FAS) do rozuwastatyny w dawce 10 mg/dzień lub 20 mg/dzień (odpowiednio: 98 i 121 chorych wg FAS) w 6 tygodniowym okresie obserwacji.
- 3) Kawashiri 2012 było jednoośrodkowym, RCT I-III fazy, otwartym, w którym nie podano informacji o sponsorze (2/5 pkt. wg Jadad). W badaniu uwzględniono pacjentów z rodzinną heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii, u których stężenie LDL-C >160 mg/dl. W I fazie badania porównano rozuwastatynę w dawce 20 mg/dzień (9 chorych) do rozuwastatyny w dawce 10 mg/dzień i ezetymibu w dawce 10 mg/dzień (8 chorych) w 16 tygodniowym okresie obserwacji. W badaniu wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie od rozuwastatyny 5 mg/dzień przez 4 tygodnie, potem 10 mg/dzień przez kolejne 4 tygodnie, a następnie przechodzili do ww. leczenia skojarzonego lub monoterapii.



- 4) Kosoglou 2004 to jednośrodkowe, RCT I fazy, pojedynczo zaślepienie, sponsorowane przez Merck-Sharp&Dohme Corp. (2/5 pkt. wg Jadad). Do badania włączano dorosłych pacjentów z LDL-C  $\geq 130$  mg/dl. Porównano w nim 4 grupy leczenia: pierwsza otrzymywała rozuwastatynę w dawce 10 mg/dzień i ezetymib w dawce 10 mg/dzień (12 chorych), druga – rozuwastatynę w dawce 10 mg i placebo (12 chorych), trzecia – ezetymib w dawce 10 mg/dzień i placebo (12 chorych), czwarta – placebo (8 chorych) w 7 i 14 dniach obserwacji.

Dowody skuteczności praktycznej, wskazane w AKL wnioskodawcy, pochodzą z 2 badań prospektywnych:

- 1) Stein 2007 – badanie wielośrodkowe, otwarte, w którym 107 dorosłych pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, w tym rodzinną (LDL<100 mg/dl po rocznej terapii rozuwastatyną 40 mg/dzień  $\pm$  środki wiążące kwasy żółciowe/niacyna) otrzymywało rozuwastatynę 40 mg/dzień, a następnie jej skojarzenie z ezetymibem 10 mg/dzień w 12 tygodniowym okresie obserwacji.
- 2) Fras 2008 – badanie wielośrodkowe, obserwacyjne, otwarte, w którym 1053 dorosłych pacjentów z różnymi dyslipidemiami (głównie pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną hiperlipidemią) otrzymywało ezetymib 10 mg/dzień w monoterapii bądź w skojarzeniu ze statynami, w tym rozuwastatyną w średniej dawce 14 mg (118 chorych – 11,2%) w 16 tygodniowym okresie obserwacji.

Pozostałe badania uwzględnione w AKL wnioskodawcy to:

- 1) Friedrich 2010 – opis przypadku pacjenta z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, który otrzymywał rozuwastatynę 40 mg/dzień i ezetymib 10 mg/dzień po wcześniejszej terapii simwastatyną 80 mg/dzień w połączeniu z ezetymibem 10 mg/dzień w 6 miesięcznym okresie obserwacji.
- 2) nieopublikowane NCT02251847 RCT III fazy, podwójnie zamaskowane, sponsorowane przez IIDong Pharmaceutical Co Ltd. Badanie dotyczące terapii kombinowanej rozuwastatyną 5/10/20 mg/dzień i ezetymibem 10 mg/dzień w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną 5/10/20 mg/dzień u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią<sup>2</sup>. Pierwsze wyniki z badania oszacowano na lipiec 2015 r.
- 3) Ballantyne 2014 – wielośrodkowe, RCT IIIb fazy, otwarte, obejmujące 814 dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią (LDL-C 130 i <220 mg/dl, TG<400 mg/dl) i chorobą wieńcową lub chorobą wieńcową w historii choroby lub klinicznymi objawami miażdżycy lub 10-letnim ryzykiem choroby wieńcowej>20%. Pacjenci przyjmowali: rozuwastatynę 10 mg/dzień lub 20 mg/dzień w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg/dzień lub symwastatynę 40 mg/dzień lub 80 mg/dzień i ezetymib 10 mg/dzień jako produkt złożony w 12 tygodniowym okresie obserwacji.

#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieujęte w ww. skali. Badanie obserwacyjne oceniono w skali NOS, a pozostałe opisano pobieżnie.

Badania uwzględnione w analizie skuteczności klinicznej były niskiej lub umiarkowanej jakości, ponieważ uzyskały 2-4 na 5 pkt w skali Jadad. Spowodowane było to brakiem opisu randomizacji, brakiem podwójnego zaślepienia i/lub jego opisu. Z badań utracono małą liczbę pacjentów (1-12 osób). Przyczyny wyłączenia z badania to: powody osobiste (n=1, Kosoglou 2012), ból mięśni bez wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy – zniknął po zaprzestaniu terapii skojarzonej (n=1 w II fazie, Kawashiri 2012), zdarzenia niepożądane, wycofanie zgodny lub utrata z okresu obserwacji (po 6 z każdej grupy, Bays 2011), zdarzenia niepożądane, niechęć do kontynuowania leczenia czy inne (n=4 z monoterapii i n=7 z terapii skojarzonej, Ballantyne 2007).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny po 6 tygodniach leczenia (<100 mg/dl; EXPLORER), procentowa zmiana LDL-C w porównaniu z wartościami początkowymi (ACTE), zmiana w ocenie lipidów, w tym LDL-C po zastosowaniu terapii skojarzonej i bezpieczeństwo terapii Kawashiri 2012) lub też nie określono go (Kosoglou 2004).

<sup>2</sup> Wg AKL wnioskodawcy badanie to dotyczy wnioskowanej technologii medycznej, czyli zastosowania produktu złożonego: rozuwastatyny + ezetymibu w leczeniu hipercholesterolemii LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, 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 wnioskowanym wskazaniu, jednak na stronie rejestru badań brak jest ww. informacji.

Żadne z badań włączonych do AKL wnioskodawcy nie odpowiada wnioskowanej populacji. Nie są to pacjenci, którzy byli leczeni i uzyskali odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy terapii skojarzonej stosowanej w oddzielnych produktach leczniczych w takich samych dawkach jak we wnioskowanym produkcie złożonym. Tylko w badaniu Kosoglou 2004 wartość stężenia LDL-C  $\geq 130$  mg/dl pacjentów określono tak samo jak we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast w pozostałych badaniach pacjenci mieli inne poziomy LDL-C: 160-250 mg/dl lub 70-160 mg/dl. W badaniach nie podano informacji, że obok hipercholesterolemii pacjenci mieli także inne stany czy choroby wynikające z wnioskowanego wskazania. Jedynie w badaniu Kawashiri 2012 poinformowano, że byli to pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną (heterozygotyczną). Kryterium wykluczenia z badania EXPLORER było m.in.: rewaskularyzacja mięśnia sercowego, a w badaniach ACTE i Kawashiri m.in.: zawał serca czyli te zdarzenia określone we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto badanie Kawashiri 2012 przeprowadzono wśród populacji japońskiej. Do pozostałych badań włączano w większości pacjentów rasy kaukaskiej. Ponadto w badaniu Bays 2011 uwzględniono także pacjentów zróżnicowanych pod względem rasy, Afroamerykanów, Azjatów czy amerykańskich Indian lub z Alaski (ok 23,2%). Liczebność pacjentów uwzględnionych w badaniach była różnorodna od 17 (Kawashiri 2012) do 469 (EXPLORER).

W badaniu EXPLORER terapię skojarzoną podawano w dawkach nieodpowiadających wnioskowanej technologii medycznej (niezgodność z kryteriami włączenia/wyłączenia) – rozuwastatyna 40 mg/dzień i ezetymib 10 mg/dzień w porównaniu do rozuwastatyny 40 mg/dzień. Podobnie w badaniu ACTE jedna z grup otrzymywała terapię skojarzoną w innej dawce niż wnioskowana technologia lekowa - rozuwastatynę w dawce 5 mg/dzień i ezetymib w dawce 10 mg/dzień. Wyników dla niniejszych dawek nie przedstawiono w dalszej części AWA.

Badania włączone do oceny skuteczności praktycznej także dotyczyły innej populacji pacjentów – z ciężką hipercholesterolemią lub ogólnie dyslipidemią i innych dawek terapii skojarzonej – rozuwastatyna 40 mg/d lub średnio 14 mg z ezetymibem 10 mg/d niż te odpowiadające wnioskowanej technologii. Badanie Fras 2008 oceniono w skali NOS na średnio, bez podania liczby uzyskanych punktów.

Pozostałe badania dotyczyły albo wyższego dawkowania terapii skojarzonej niż to wynikające z w wnioskowanego wskazania u pacjenta z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (Friedrich 2010) albo nie podano dokładnych danych ani o populacji ani dawkowaniu leczenia (nieopublikowane NCT02251847). W badaniu Ballantyne 2014 porównano terapię skojarzoną rozuwastatyny z ezetymibem do produktu złożonego symwastatyny z ezetymibem (technologia aktualnie nierefundowana w Polsce). W badaniu tym zastosowano dawkowanie terapii skojarzonej zgodne z wnioskowaną technologią u pacjentów z hipercholesterolemią  $\geq 130$  mg/dl z chorobą wieńcową lub jej 10-letnim ryzykiem  $>20\%$ , lub klinicznymi objawami miażdżycy.

#### **Ograniczenia wg wnioskodawcy:**

- „Badania różniły się w zakresie charakterystyki analizowanej populacji.”
- W publikacjach do badań EXPLORER, ACTE, Kawashiri 2012, Kosoglou 2004 nie podano informacji o testowanej hipotezie, „autorzy analizy założyli, że badania były badaniami typu superiority”.
- „Badania różniły się pod względem wiarygodności:” EXPLORER i ACTE były badaniami z randomizacją III fazy, Kosoglou 2004 było badaniem I fazy, a w publikacji do badania Kawashiri 2012 nie podano, której fazy było to badanie.
- W badaniach analizę wyników przeprowadzono dla różnych populacji: ITT w EXPLORER, Kawashiri 2012 (skuteczność), Kosoglou 2004 (skuteczność i bezpieczeństwo), FAS i PP w ACTE (skuteczność) oraz bezpieczeństwa w EXPLORER i ACTE.
- „Badania różniły się okresem obserwacji” od 7 dni do 16 tygodni.
- W badaniach EXPLORER, ACTE, Kawashiri 2012, Kosoglou 2004 wyniki dotyczące skuteczności politerapii względem monoterapii z powodu braków wystarczających danych zostały” przeliczone przez autorów AKL wnioskodawcy „przy zastosowaniu powszechnie znanych metod statystycznych, a uzyskane wyniki przedstawiono zarówno w postaci parametru MD (dla zmiany w obrębie grupy badanej lub kontrolnej względem wartości początkowych) oraz parametru WMD (zmiana pomiędzy grupą badaną a kontrolną)”.

#### **3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy**

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, która była wystarczająco czytelna. Wyniki przedstawiono zarówno tabelarycznie, jak i opisowo.

Należy mieć na uwadze, że w AKL wnioskodawcy opisano wyniki dotyczące terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w dawkach odpowiadających, jak i nieodpowiadających wnioskowanej terapii. AKL wnioskodawcy nie powinna zawierać wyników dla dawek nieodpowiadających wnioskowanej terapii, ponieważ jest to niezgodne z kryteriami włączenia/wyłączenia badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- „W związku z brakiem badań spełniających określone kryteria 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.”
- „Brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników zidentyfikowanych badań ze względu na różnice między badaniami dotyczące przede wszystkim dawek analizowanych preparatów, ale także charakterystyki wyjściowej pacjentów lub typu badań.”
- „W przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości błędu standardowego (SE) lub przedziału ufności (CI) na odchylenie standardowe (SD) w celu przeprowadzenia odpowiednich obliczeń.”
- „Wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa terapii rozuwastatyną w skojarzeniu z ezetymibem raportowano w badaniach dla relatywnie krótkiego okresu obserwacji (7 dni–16 tygodni).”

#### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

**W związku z faktem, że w AKL wnioskodawcy uwzględniono dowody naukowe dotyczące komparatora, a nie wnioskowanej interwencji. W niniejszej AWA zdecydowano się na przedstawienie jedynie krótkiego podsumowania wyników z randomizowanych badań dotyczących skuteczności terapii skojarzonej rozuwastatyną 10 mg lub 20 mg i ezetymibem 10 mg (dawkowanie odpowiadające wnioskowanej technologii lekowej).**

W 1 RCT ACTE (Bays 2011) w 6 tygodniowym okresie obserwacji stosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 20 mg wiązało się z istotnie statystycznie:

- większym prawdopodobieństwem osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL <70 mg/dl,
- większą redukcją: stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia LDL-C, stężenia non-HDL-C, stężenia apolipoproteiny B względem wartości początkowych,
- większą różnicą w zakresie zmiany wskaźnika: stężenia LDL-C do stężenia HDL-C, stężenia non-HDL-C do stężenia HDL-C, stężenia apolipoproteiny B do stężenia apolipoproteiny A1 względem wartości początkowych.

W 1 RCT Kosoglou 2004 stosowanie terapii skojarzonej rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną w dawce 10 mg wiązało się z istotnie statystycznie:

- większą redukcją: stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia LDL-C względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 i 14 dni oraz stężenia HDL-C względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni.

W 3 RCT pomiędzy porównywanymi technologiami nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w stosunku do zmiany stężenia: cholesterolu całkowitego, LDL-C, lipoprotein, apolipoproteiny B, apolipoproteiny A1, apolipoproteiny A2, apolipoproteiny C2, apolipoproteiny C3, apolipoproteiny E względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [Kawashiri 2012], a także odnośnie zmiany stężenia HDL-C względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [Bays 2011], 16 tygodni [Kawashiri 2012], 7 dni<sup>3</sup> [Kosoglou 2004] oraz zmiany stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 dni<sup>4</sup>, 14 dni [Kosoglou 2004] i 16 tygodni [Kawashiri 2012].

<sup>3</sup> Wg obliczeń autorów AKL (dane z rejestru badania) dla zmiany stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 dni wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii (wg publikacji źródłowej nie wykazano różnic znamiennych statystycznie).

<sup>4</sup> Wg obliczeń autorów AKL (dane z publikacji źródłowej i rejestru badania) dla zmiany stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych w okresie obserwacji wynoszącym 7 dni wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii (wg publikacji źródłowej nie wykazano różnic znamiennych statystycznie).

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

**W związku z faktem, że w AKL wnioskodawcy uwzględniono dowody naukowe dotyczące komparatora, a nie wnioskowanej interwencji. W niniejszej AWA zdecydowano się na przedstawienie jedynie krótkiego podsumowania wyników dotyczących bezpieczeństwa terapii skojarzonej rozuwastatyną 10 mg lub 20 mg i ezetymibem 10 mg (dawkowanie odpowiadające wnioskowanej technologii lekowej).**

W 2 RCT pomiędzy terapią skojarzoną rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego, bólu mięśniowego [Kosoglou 2004], przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu związanych z zastosowanym leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [Bays 2011].

W dodatkowym badaniu (Ballantyne 2014) po leczeniu skojarzonym rozuwastatyną 10 lub 20 mg i ezetymibem 10 mg obserwowano: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (odpowiednio u 30% i 29,8%), zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (u 5,5-6,8%), zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania (u 1% w każdej z grup), poważne zdarzenia niepożądane (u 2-0,5%), a także bóle mięśni (u 2-2,6%), zapalenie nosogardzieli (u 1-2,6%), grypę (u 0-2,1%), obrzęki obwodowe (u 0,5-0%).

Wg **ChPL Rosulip Plus** do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) leku należą: cukrzyca, zawroty głowy, zaparcia, nudności, osłabienie (obserwowano po leczeniu rozuwastatyną), biegunka, wzdęcia, zmęczenie (obserwowano po leczeniu ezetymibem), bóle brzucha (obserwowano po leczeniu rozuwastatyną lub ezetymibem), bóle głowy, bóle mięśni, zwiększenie aktywności ALAT i/lub AspAT (obserwowano po leczeniu statyną z ezetymibem).

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy podano, że na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), FDA, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu złożonego rozuwastatyna + ezetymib lub rozuwastatyna i ezetymib podawanych w ramach terapii skojarzonej.

W Agencji w wyniku własnego wyszukiwania (27.02.2015 r.) również nie odnaleziono informacji o dodatkowym bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Rosulip Plus lub terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem.

## 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W AKL wnioskodawcy nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem złożonym Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib) w porównaniu do terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem podawanych w oddzielnych produktach leczniczych we wnioskowanym wskazaniu. Autorzy AKL wnioskodawcy założyli, że efektywność kliniczna wnioskowanej interwencji będzie porównywalna do efektywności klinicznej komparatora i dlatego do analizy włączyli badania dotyczące komparatora u chorych z hipercholesterolemią.

W AKL wnioskodawcy uwzględniono 4 RCT (EXPLORER, ACTE, Kawashiri 2012, Kosoglou 2004), 3 badania niższej jakości (Stein 2007, Fras 2008, Friedrich 2010), 1 badanie nieopublikowane (NCT02251847) oraz 1 RCT do dodatkowej oceny bezpieczeństwa (Ballantyne 2014). W AWA uwzględniono wyniki tylko tych badań, w których terapia skojarzona podawana była w dawkach odpowiadających wnioskowanej technologii lekowej.

Na podstawie 2 RCT (Bays 2011, Kosoglou 2004) wykazano, że terapia skojarzona rozuwastatyną 10 mg i ezetymibem 10 mg w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną 10 lub 20 mg związana jest z istotnie statystyczną większą redukcją stężenia: cholesterolu całkowitego i LDL-C względem wartości początkowych (7 dniowa, 14 dniowa i 6 tygodniowa obserwacja). Ponadto w jednym RCT terapia skojarzona w porównaniu z monoterapią wykazała istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL  $< 70$  mg/dl, większą redukcją stężenia non-HDL-C i apolipoproteiny B względem wartości początkowych oraz większą różnicą w zakresie zmiany wskaźnika: stężenia LDL-C do HDL-C, stężenia non-HDL-C do HDL-C, stężenia apolipoproteiny B do apolipoproteiny A1 względem wartości początkowych (6 tygodniowa obserwacja). W stosunku do



redukcji stężenia HDL-C względem wartości początkowych wykazano rozbieżności w zależności od okresu obserwacji – wynik był znamieny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej w 14 dniowej obserwacji oraz nie wykazano różnic istotnych statystycznie w 7 dniowej, 6 i 16 tygodniowej obserwacji. W 1 RCT (Kawashiri 2012) pomiędzy porównywanymi technologiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do zmiany stężenia: cholesterolu całkowitego, LDL-C, lipoprotein, apolipoproteiny B, A1, A2, C2, C3, E względem wartości początkowych (16 tygodniowa obserwacja). W 2 badaniach (Kosoglou 2004 i Kawashiri 2012) między porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do zmiany stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych (obserwacja 7 i 14 dniowa oraz 16 tygodniowa).

W 2 RCT pomiędzy terapią skojarzoną rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego, bólu mięśniowego (Kosoglou 2004), przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu związanych z zastosowanym leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (Bays 2011). W dodatkowym badaniu (Ballantyne 2014) po leczeniu skojarzonym rozuwastatyną i ezetymibem obserwowano: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (u ok 30% pacjentów), zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (do 6,8%), zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania (u 1%), poważne zdarzenia niepożądane (do 2%), a także bóle mięśni (do 2,6%), zapalenie nosogardzieli (do 2,6%), grypę (do 2,1%), obrzęki obwodowe (do 0,5%).

Wg ChPL Rosulip Plus do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) leku należą: cukrzyca, zawroty głowy, zaparcia, nudności, osłabienie, biegunka, wzdęcia, zmęczenie, bóle brzucha, bóle głowy, bóle mięśni, zwiększenie aktywności ALAT i/lub AspAT.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu wykonania walidacji konwergencji modelu, autorzy AE wnioskodawcy poszukiwali innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność stosowania produktu złożonego z ezetymibu i rozuwastatyny w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji lub pacjentów z populacji zbliżonej do analizowanej (ogólnie z pierwotną hipercholesterolemią). W tym celu przeszukali następujące bazy danych i serwisy internetowe: Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE (dostęp przez PubMed), Centre for Reviews and Dissemination<sup>5</sup>, NIHR Health Technology Assessment programme, The Cost-Effectiveness Analysis Registry, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej, bazę raportów HTA przy DIMDI oraz portale internetowe zagranicznych agencji HTA.

Autorzy AE wnioskodawcy odnaleźli dokument z analizą ekonomiczną, przedłożoną PBAC w ramach wniosku refundacyjnego dla produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny (Rosuzet). Wykonano w niej pośrednio analizę minimalizacji kosztów. Kalkulację ceny produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny przeprowadzono w oparciu o cenę refundowanego produktu złożonego ezetymibu i atorwastatyny, przy zachowaniu ilorazu kosztu rozuwastatyny i atorwastatyny na poziomie 2,2. We wniosku refundacyjnym stwierdzono, że ezetymib + rozuwastatyna nie powinny być traktowane jako wymienne z ezetymibem + simwastatyną FDC, ponieważ poszczególne statyny (symwastatyna i rosuwastatyna) umieszczono w dwóch różnych grupach terapeutycznych [PBAC 2014].

W dniu 02.04.2015 r. w Agencji przeprowadzono kontrolno-aktualizujące wyszukiwanie w ww. bazach danych, w wyniku którego nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, spełniających kryteria włączenia określone przez wnioskodawcę.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych

<sup>5</sup> uwzględniono bazy: NHS EED i HTA, przy czym baza NHS EED nie jest już aktualizowana od 1 stycznia 2015 roku.

pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (LDL-C powyżej 130 mg/dl pomimo terapii statynami w przypadku: a) stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej przezskórnej lub kardiochirurgicznej; b) stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej; c) hipercholesterolemii rodzinnej), 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.

### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

### Porównywane interwencje

Porównano leczenie produktem złożonym Rosulip Plus zawierającym ezetymib i rozuwastatynę z terapią skojarzoną ezetymibem i rozuwastatyną (podawanych w dwóch oddzielnych produktach).

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej.

### Horyzont czasowy

Analizę wykonano w pięcioletnim horyzoncie czasowym.

### Dyskontowanie

Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych (lat życia „na terapii”) przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio: 5,0% i 3,5%.

### Koszty

Autorzy AE wnioskodawcy zidentyfikowali następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania porównywanych leków,
- koszt opieki wspomagającej/dodatkowej opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji, uwzględniający także koszt rutynowych wizyt pacjenta w poradni związanych z preskrypcją analizowanych leków lub oceną ich skuteczności.

### Model

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono ocenę zużycia zasobów medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym, dopasowanie kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i ocenę sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii lekowych. Wnioskodawca dostarczył kalkulator stworzony w programie MS Excel, z elementami Visual Basic for Applications.

Do najważniejszych założeń analizy zaliczono:

- brak różnic w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji,
- odstępianie od modelowania dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii ze względu na brak bezpośrednich dowodów naukowych dotyczących przewagi produktu złożonego nad politerapią hipercholesterolemii,
- horyzont czasowy analizy ustalono na poziomie średniej oczekiwanej długości stosowania porównywanych interwencji w ramach praktyki klinicznej (źródła danych podano w tabeli poniżej),
- wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania ustalono na takim samym poziomie dla obydwu technologii lekowych (patrz tabela poniżej; badanie dotyczyło innych warunków niż polskie),
- uwzględnienie optymalnego dawkowania pod względem ilości przyjmowanych jednostek leków dziennie opcjonalnej technologii lekowej (1 tabletki ezetymibu + 1 tabletki rozuwastatyny).

Autorzy AE wnioskodawcy poinformowali o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej modelu decyzyjnego przez wprowadzenie skrajnych wartości wejściowych oraz sprawdzenie powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Wykonali także deterministyczną analizę wrażliwości.

Tabela 12. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [wg. modelu wnioskodawcy].

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskontowa dla kosztów	5%	Polskie wytyczne HTA
Stopa dyskontowa dla efektów	3,50%	Polskie wytyczne HTA
Horyzont czasowy (średnia)	5 lat	van Nooten 2011, Gumbs 2007, Willich 2009,

		Abramson 2011, Ambegaonkar 2014, Feldman 2006, Masana 2005, badanie kwestionariuszowe wnioskodawcy (3 polskich ekspertów klinicznych)
Udział schematów dawkowania: 10 mg ezetymibu i 10 mg rozuwastatyny / 10 mg ezetymibu i 20 mg rozuwastatyny		badanie kwestionariuszowe wnioskodawcy (3 polskich ekspertów klinicznych)
Wskaźnik adherencji do leczenia	73%	Briesacher 2008
Cena zbytu netto Rosulip Plus: 10+10 / 10+20		wniosek refundacyjny
Koszt 1 mg substancji czynnej obliczony dla składowych opcjonalnych technologii (NFZ): 1 tab. ezetymibu / 1 tab. 10 mg rozuwastatyny / 1 tab. 20 mg rozuwastatyny	0,3594/ 0,0191/ 0,0191 PLN	Obwieszczenie MZ – 19.12.2014, NFZ 2014a
Koszt 1 mg substancji czynnej obliczony dla składowych opcjonalnych technologii (świadczeniobiorca): 1 tab. ezetymibu/ 1 tab. 10 mg rozuwastatyny/1 tab. 20 mg rozuwastatyny	0,1540/ 0,0280/ 0,0177 PLN	Obwieszczenie MZ – 19.12.2014, NFZ 2014a
Roczny koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji – NFZ (średnia)	9 125,45 PLN	badanie kwestionariuszowe wnioskodawcy (3 polskich ekspertów klinicznych), NFZ 2014b, NFZ 2014c, NFZ 2015
Roczny koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji – świadczeniobiorca (średnia)	227,42 PLN	badanie kwestionariuszowe wnioskodawcy (3 polskich ekspertów klinicznych), NFZ 2014c

### Ograniczenia według wnioskodawcy

„Analizę przeprowadzono przy braku informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (dostępne dane dotyczyły terapii skojarzonej – podawania składników ocenianego produktu złożonego w osobnych preparatach) i przy braku 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. Dostępne dane poddano walidacji w ramach badania kwestionariuszowego. W przypadku braku opublikowanych informacji uwzględniono opinie ekspertów klinicznych.”

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 13. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali analizę minimalizacji kosztów, „mając na uwadze: brak badań klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii, rejestrację ocenianego produktu złożonego świadcząca o co najmniej takim samym efekcie klinicznym jak terapii skojarzonej ezetymibu z rozuwastatyną, brak badań wskazujących na przewagę kliniczną produktu złożonego nad jego składnikami w politerapii hipercholesterolemii”. W ocenie Agencji w analizach wnioskodawcy nie

		przedstawiono dowodów naukowych potwierdzających że wyniki zdrowotne porównywanych terapii są równe. Biorąc jednak pod uwagę, fakt że oceniany produkt złożony zarejestrowano w Polsce, czyli wykazano jego biorównoważność w stosunku do terapii skojarzonej, można uznać przeprowadzoną analizę za poprawną.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	Założono porównywalność efektów klinicznych porównywanych technologii lekowych, jednakże w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych potwierdzających takie twierdzenie.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie żywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE/TAK	Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym, który odpowiadał średniemu okresowi, trwania leczenia, obliczonemu z dostępnych informacji. Ponadto w analizie wrażliwości przetestowano roczny i trzydziestoletni horyzont czasowy. W obu tych wariantach wnioskowanie nie zmieniło się w porównaniu z analizą podstawową. Przyjęty horyzont czasowy pozwalał na wykazanie różnic w kosztach porównywanych terapii.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia ze względu na przyjętą technikę analityczną.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	-

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji), \*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA).

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie AE wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia, szczególnie dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym i deklarowanymi źródłami.

W wyniku przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu odnaleziono jeden błąd, polegający na nieprawidłowym wpisaniu kosztu dodatkowej opieki nad pacjentem z perspektywy płatnika publicznego (2 150,62 PLN zamiast 9 125,45 PLN). Zmiana tej wartości nie wpływa jednak na wnioski z analizy ze względu na to, że jest to koszt nieróżniący między interwencją a komparatorem.

Niepewne jest założenie o pozostaniu Ezetrolu podstawą limitu przy włączeniu leku Rosulip Plus do wspólnej grupy limitowej. Należy jednak stwierdzić, że w przypadku gdyby któreś z opakowań wnioskowanego leku stałoby się podstawą limitu w tej grupie, oszczędności byłyby większe zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej (patrz tab. 15 niniejszej AWA).

Dane dotyczące cen produktów leczniczych były zgodne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. W przypadku opublikowanej po dacie złożenia wniosku listy leków refundowanych na marzec i kwiecień 2015 roku zmieniły się ceny zbytu netto dwóch leków zawierających rozuwastatynę (Ridlip 10 mg x 28 szt. oraz 20 mg x 28 szt.), których zmiana nie przekraczała jednak 0,3% i z tego względu odstąpiono od wykonania obliczeń własnych.



## 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W związku ze zidentyfikowanym błędem w kalkulatorze wnioskodawcy (patrz rozdział 4.4 AWA), poniżej przedstawiono oszacowania z prawidłową wartością kosztu dodatkowej opieki nad pacjentem z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 14. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [wg. modelu wnioskodawcy].

Parametr	Rosulip Plus	rozuwastatyna i ezetymib
<b>Perspektywa NFZ [PLN]</b>		
Koszty porównywanych interwencji [PLN]		4 786,42
Koszty opieki wspomagającej/dodatkowej [PLN]	41 438,84	41 438,84
Koszty całkowite [PLN]		46 270,26
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>		
<b>Perspektywa wspólna [PLN]</b>		
Koszty porównywanych interwencji [PLN]		7 069,95
Koszty opieki wspomagającej/dodatkowej [PLN]	42 517,68	42 517,68
Koszty całkowite [PLN]		49 587,64
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>		

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazały, że stosowanie produktu leczniczego Rosulip Plus, w którego skład wchodzi rozuwastatyna oraz ezetymib, generuje w 5-letnim horyzoncie czasowym niższe koszty [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN z perspektywy wspólnej w porównaniu do terapii skojarzonej lekami zawierającymi wspomniane substancje czynne w osobnych produktach leczniczych.

### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym przypadku zachodzi art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Cena zbytu netto wnioskowanych opakowań leku Rosulip Plus, przy której koszt wnioskowanego leku nie jest wyższy od kosztu terapii skojarzonej rozuwastatyny i ezetymibu nie istnieje z perspektywy NFZ, ze względu na wysokość limitu finansowania oraz wynosi [redacted] dla opakowania 10 + 10 mg oraz [redacted] dla opakowania 10+20 mg z perspektywy wspólnej.

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 15. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [wg modelu wnioskodawcy].

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Różnica kosztów		Maksymalna cena**			
		perspektywa NFZ	perspektywa wspólna	perspektywa NFZ		perspektywa wspólna	
				10 + 10 mg	10 + 20 mg	10 + 10 mg	10 + 20 mg
Analiza podstawowa				nie istnieje*	nie istnieje*		
Dyskontowanie	0% i 0%			nie istnieje*	nie istnieje*		
	5% i 5%			nie istnieje*	nie istnieje*		
	5% i 0%			nie istnieje*	nie istnieje*		
Horyzont czasowy	1			nie istnieje*	nie istnieje*		
	30			nie istnieje*	nie istnieje*		
Wybór rynku rozuwastatyny przy ocenie kosztu dawki 10 i 20 mg	tab. 5 i 10 mg (2 tabl. na dzień)			nie istnieje*	nie istnieje*		
	cały rynek dla obydwu dawek			nie istnieje*	nie istnieje*		
Wskaźnik adherencji	minimum z dolnych granic 95% CI			nie istnieje*	nie istnieje*		
	maksimum z górnych granic 95% CI			nie istnieje*	nie istnieje*		
Udział schematu dawkowania uwzględniającego podawanie 10 mg ezetymibu i 10 mg rozuwastatyny na dobę	dolna granica 95% CI			nie istnieje*	nie istnieje*		
	górną granicę 95% CI			nie istnieje*	nie istnieje*		
	0%			nie istnieje*	nie istnieje*		
	100%			nie istnieje*	nie istnieje*		
Utworzenie dla Rosulip Plus nowej, osobnej grupy limitowej							
Koszt dodatkowej opieki z perspektywy NFZ	127,51 PLN			nie istnieje*	nie istnieje*		
	17 153,28 PLN			nie istnieje*	nie istnieje*		
Koszt dodatkowej opieki z perspektywy świadczeniobiorcy	0 PLN			nie istnieje*	nie istnieje*		
	420,77 PLN			nie istnieje*	nie istnieje*		
Koszt dodatkowej opieki z perspektywy NFZ i koszt dodatkowej opieki z perspektywy świadczeniobiorcy	127,51 PLN			nie istnieje*	nie istnieje*		
	17 574,05 PLN			nie istnieje*	nie istnieje*		

\*nie istnieje – wzrost kosztu z perspektywy NFZ jest ograniczony przez wysokość limitu finansowania. \*\* cena zbytu netto wnioskowanych opakowań leku Rosulip Plus, przy której koszt wnioskowanego leku nie jest wyższy od kosztu terapii skojarzonej rozuwastatyny i ezetymibu.

W żadnym ze scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości nie zmieniał się wniosek z analizy podstawowej i Rosulip Plus pozostawał technologią tańszą od terapii skojarzonej rozuwastatyną oraz ezetymibem zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej. Największy wpływ na wielkość różnicy kosztów miał horyzont czasowy.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła obliczenia dla kosztu dodatkowej opieki nad pacjentem z perspektywy płatnika publicznego ze względu na błędne wpisanie tej wartości w modelu wnioskodawcy. Nie miało to jednak wpływu na wnioski z analizy (patrz roz. 4.4 oraz 4.5.1 niniejszej AWA).

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem AE wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus (ezetymib i rozuwastatyna) we wnioskowanym wskazaniu. Autorzy AE wnioskodawcy wykonali analizę minimalizacji kosztów, przy założeniu porównywalność, w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Wynik tej analizy wskazały na niższe koszty leczenia produktem złożonym Rosulip Plus niż terapią skojarzoną rozuwastatyny i ezetymibu w oddzielnych produktach zarówno z perspektywy NFZ ( ), jak i perspektywy wspólnej ( ). W żadnym ze scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości wniosek z analizy podstawowej nie zmienił się.

W Agencji nie stwierdzono błędów w analizie wnioskodawcy, które wpływałyby na zmianę wniosków z analizy.

### 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną LDL-C powyżej 130 mg/dl 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 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.

##### Populacja i wielkość sprzedaży

W związku z brakiem wiarygodnych informacji dotyczących liczby pacjentów leczonych z wykorzystaniem ezetymibu i rozuwastatyny w warunkach polskich, oceny wielkości populacji docelowej dokonano w ramach ekstrapolacji liczby osobolat terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Ezetrol. Liczbę osobolat tą terapią oszacowano na podstawie danych kwartalnych dotyczących liczby zrefundowanych opakowań leku Ezetrol w okresie IV.2012-IX.2014 r. wg komunikatów DGL NFZ (nie uwzględniono danych z okresu wcześniejszego, z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo wpływu ustawy o refundacji). W liczbie osobolat terapii uwzględniono wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania, ponieważ stwierdzono, że w praktyce klinicznej pacjent z analizowanej populacji może pominąć dawkę lub przyjąć ją z opóźnieniem. Następnie osobolata terapii ezetymibem ekstrapolowano na horyzont czasowy niniejszej analizy.

Mając na uwadze, że powyższe dane zawierają nie tylko pacjentów z wnioskowanej populacji, ale także innych (stosujących ezetymib w monoterapii, w skojarzeniu z rozuwastatyną w innych dawkach niż wnioskowane, czy w skojarzeniu z innymi statynami), uwzględniono w nich odsetek pacjentów stosujących terapię skojarzoną ezetymibem z rozuwastatyną w dawkach 10 lub 20 mg/dzień na podstawie danych z badania kwestionariuszowego. W ten sposób oszacowano liczbę osobolat terapii wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W BIA wnioskodawcy uwzględniono pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oraz pacjentów stosujących ezetymib w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami niż rozuwastatyna (ocena konsekwencji potencjalnej zmiany leku wyznaczającego limit w grupie 48.0).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) i osobno z perspektywy świadczeniobiorców.

##### Horyzont czasowy

Horyzont czasowy niniejszej analizy określono na 3 lata (od 01.01.2015 r. do końca 2017 r.)

## Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym wnioskowana technologia lekowa nie jest refundowana, natomiast leki aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu (rozuwastatyna i ezetymib) są finansowane ze środków publicznych;
- scenariusz nowy, w którym wnioskowana technologia lekowa zostanie objęta refundacją oraz nadal będą finansowane ze środków publicznych leki dotychczas stosowane w ocenianym wskazaniu (rozuwastatyna i ezetymib). Założono, że produkt leczniczy Rosulip Plus będzie refundowany jako lek dostępny w aptece na receptę, z 30% odpłatnością w ramach istniejącej grupy limitowej: 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego.

W BIA wnioskodawcy uwzględniono, że zmiana statusu refundacyjnego produktu leczniczego Rosulip Plus wpłynie na wielkość populacji pacjentów stosujących terapię skojarzoną ezetymibu z rozuwastatyną, przy braku zmiany całkowitej liczby pacjentów z analizowanej populacji w danym roku.

Ceny obu prezentacji produktu złożonego określono na podstawie danych od wnioskodawcy, natomiast dla produktów zawierających rozuwastatynę i ezetymib (terapia skojarzona) na podstawie obwieszczenia MZ – 19.12.2014 r. Według ChPL Rosulip Plus przyjęto takie samo dawkowanie dla ocenianej, jak i alternatywnej technologii (10 mg/d ezetymibu + 10 mg/d rozuwastatyny w przypadku porównania z Rosulip Plus 10 mg + 10 mg oraz 10 mg/d ezetymibu + 20 mg/d rozuwastatyny w przypadku porównania z Rosulip Plus 10 mg + 20 mg). W związku z brakiem innych danych koszty dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji oparto na zużyciu zasobów medycznych określonych w badaniu kwestionariuszowym, przeprowadzonym przez wnioskodawcę wśród 3 ekspertów klinicznych. Podobnie odsetek wykorzystania dawek 10 mg i 20 mg wśród wszystkich dawek rozuwastatyny określono na podstawie wyników tego badania (odpowiednio: ██████████ - średnie).

Tabela 16. Parametry uwzględnione w BIA wnioskodawcy [wg tab. 14 BIA wnioskodawcy].

Parametr		Analiza podstawowa <sup>A</sup>	Wariant minimalny <sup>B</sup>	Wariant maksymalny <sup>B</sup>	Źródło danych
Wskaźnik adherencji		73,0%	64,0%	93,0%	Badanie Briesacher 2008 <sup>C</sup> , Claxton 2001 <sup>D</sup>
Odsetek rynku Ezetrol stosowanego z rozuwastatyną		████████	████████	████████	Badanie kwestionariuszowe
Udział dawkowania rozuwastatyny jak w produkcie złożonym		████████	████████	████████	
Docelowy stopień przejścia analizowanego rynku przez Rosulip Plus, który zależy od różnicy w koszcie dla świadczeniobiorcy	Produkt złożony tańszy o ≥60 PLN/miesiąc	████████	████████	████████	Badanie kwestionariuszowe
	Produkt złożony tańszy o 40-59 PLN/miesiąc	████████	████████	████████	
	Produkt złożony tańszy o 20-39 PLN/miesiąc	████████	████████	████████	
	Produkt złożony tańszy o 0-19 PLN/miesiąc	████████	████████	████████	
	Produkt złożony droższy o 1-19 PLN/miesiąc	████████	████████	████████	
	Produkt złożony droższy o 20-39 PLN/miesiąc	████████	████████	████████	
	Produkt złożony droższy o 40-59 PLN/miesiąc	████████	████████	████████	
Stopień osiągnięcia docelowego udziału w rynku przez Rosulip Plus	w 1. r. refundacji	33,3%	25,0%	50,0%	Założenie wnioskodawcy
	w 2. r. refundacji	66,7%	50,0%	100,0%	
	w 3. r. refundacji	100,0%	100,0%	100,0%	

<sup>A</sup> średnie wartości, <sup>B</sup> 95 CI, <sup>C</sup> analiza podstawowa: dla pacjentów z hipercholesterolemią (niezależnie od etapu leczenia - inicjalizacja lub kontynuacja z wykorzystaniem dodatkowego leku) – wartość czytano z wykresu nr 3, <sup>D</sup> warianty skrajne: wartości dotyczące wskaźników sercowo-naczyniowych innych niż nadciśnienie.

Na podstawie danych z badania kwestionariuszowego oraz założenia wnioskodawcy dotyczących stopnia przejścia rynku (dane w tabeli powyżej) oszacowano rzeczywisty stopień przekwalifikowania się pacjentów na stosowanie wnioskowanej technologii. Założono, że w kolejnym roku ten skumulowany stopień nie może

być niższy od tego parametru w roku poprzednim. Przyjęto, że wnioskowana technologia medyczna będzie przejmować rynek w następujący sposób:

- 12,2% (zakres: 0,2% do 46,0%) w 2015 roku,
- 24,4% (zakres: 0,3% do 99,9%) w 2016 roku,
- 36,7% (zakres: 0,6% do 99,9%) w 2017 roku.

### Koszty

Uwzględniono koszty stosowania porównywanych leków oraz koszt opieki wspomagającej/dodatkowej wśród pacjentów z analizowanej populacji (w tym koszt rutynowych wizyt pacjenta w poradni związanych z preskrypcją analizowanych leków lub oceną ich skuteczności).

Wzięto pod uwagę, także koszty produktu leczniczego Ezetrol stosowanego wśród pacjentów z innej populacji niż wnioskowana (w monoterapii, w terapii skojarzonej z rozuwastatyną podawaną w innych dawkach lub terapii skojarzonej z inną statyną). Tym samym uwzględniono możliwość zmiany leku wyznaczającego podstawę limitu finansowania w grupie 48.0., z produktu leczniczego Ezetrol na Rosulip Plus 20 mg+10 mg x 30 kaps. (lek dopełniający 15% obrotu ilościowego w grupie w latach 2016-2017 w scenariuszu maksymalnym).

### Ograniczenia według wnioskodawcy

„Ograniczeniem 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. Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych z Polski. 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.”

„Ze względu na brak opublikowanych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w ramach niniejszej analizy koszt dodatkowej opieki określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego”.

### Analiza wrażliwości

W ramach analizy wariantów minimalnego i maksymalnego uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających w największym stopniu na wielkość populacji docelowej w obu porównywanych scenariuszach (patrz tab. 16 i tab. 18 niniejszej AWA).

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano alternatywne założenia i wartości, które dokładnie opisano w tab. 23 niniejszej AWA.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowania wydatków w BIA wnioskodawcy przeprowadzono na podstawie liczby pacjentolat, a nie liczby pacjentów. Takie podejście może zaniżać wielkość populacji pacjentów definiowanej z uwzględnieniem liczby unikatowych numerów PESEL, ponieważ jeden osoborok może dotyczyć kilku pacjentów stosujących lek przez okres krótszy od roku. Nie ma to jednak wpływu na szacowanie zużycia zasobów w analizie.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Wnioskodawca przyjął, że w 3. roku niniejszej analizy w wariacie podstawowym nastąpi stabilizacja wnioskowanego produktu leczniczego na rynku. Swoje założenie oparł na danych dotyczących komparatora (długa dostępność na rynku oraz stosunkowo niskie wahania w sprzedaży ezetymibu stosowanego w skojarzeniu z rozuwastatyną w okresie IV.2012-IX.2014 r.), a także ocenianej interwencji (wyższy compliance i niższy koszt leku złożonego w przypadku jego refundacji w porównaniu do terapii skojarzonej). Jednak jak zauważyli sami autorzy BIA wnioskodawcy, trudno przewidzieć wiekość i zmiany zachodzące w analizowanej populacji, ponieważ nie ma dokładnych danych, które umożliwiłyby wiarygodną ekstrapolację poza okres kilku lat.



Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Założenia dotyczące leków zawierających ezetymib i rozuwastatynę są zgodne z aktualnym stanem finansowania. Zmianie uległy jedynie ceny 2 produktów leczniczych: Ridlip 10 mg i 20 mg x 28 tabl. powł. (spadek o 2-3 gr na opakowaniu). Niniejsze zmiany nie wpływają na średni koszt ponoszony ani przez NFZ, ani pacjenta, a tym samym ostateczny wynik z analizy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków oparto na danych z badania kwestionariuszowego (uwzględnienie chęci do przekwalifikowania się pacjentów w zależności od różnicy w cenach między wnioskowaną a dotychczas stosowaną terapią) oraz założenia wnioskodawcy, w związku z brakiem alternatywnych danych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AKL, jak i w AE wnioskodawcy rozpatrywano ten sam komparator, czyli terapię skojarzoną rozuwastatyny z ezetymibem.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak danych na podstawie, których można byłoby się odnieść do niniejszego pytania.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca wnosi o objęcie ocenianego leku z 30% odpłatnością. Jest to zgodne z zapisami art. 14 ust. 1 pkt 4 ustawy o objęciu refundacją.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	?/NIE	Oceniany lek miałby być wpisany do istniejącej grupy limitowej: 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego, w której aktualnie znajduje się produkt leczniczy Ezetrol (ezetymib). Niniejsze założenie nie jest w pełni zgodne z zapisami art. 15 ust 2 ustawy o objęciu refundacją dotyczącymi wspólnej grupy limitowej. Tylko jedna z substancji czynnych wchodzących w skład wnioskowanego produktu leczniczego ma tę samą nazwę międzynarodową (ezetymib), co lek znajdujący się w istniejącej grupie limitowej. Produkt złożony (rozuwastatyna+ezetymib) wykazuje inne działanie terapeutyczne i inny mechanizm działania niż ezetymib, a co za tym idzie leki te mają także inną skuteczność. Natomiast wnioskowane wskazanie jest zbliżone do tego, w którym aktualnie jest refundowany produkt leczniczy Ezetrol. Powyższe założenie nie spełnia zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy o objęciu refundacją, czyli nie uzyskamy podobnego efektu zdrowotnego lub podobnego dodatkowego efektu zdrowotnego, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Nie spełnione są także zapisy art. 15 ust. 3 pkt. 1 ustawy o objęciu refundacją, odnośnie utworzenia nowej grupy limitowej, ponieważ ani droga podania wnioskowanego leku (doustna) ani jego postać farmaceutyczna (kapsułki twarde) nie mają istotnego wpływu na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Brak uwag.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Brak uwag.

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy, poprzez co najmniej:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy,

- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym i deklarowanymi źródłami.

W wyniku wykonanej walidacji wewnętrznej nie odnaleziono błędów.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej [wg BIA wnioskodawcy].

Populacja	Roczna liczba pacjentolat
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	Rok 1: 2 174 (106 – 6 209) Rok 2: 2 257 (104 – 6 721) Rok 3: 2 340 (102 – 7 234)
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Rok 1: 1 615 (95 – 3 922) Rok 2: 1 677 (94 – 4 245) Rok 3: 1 739 (92 – 4 569)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0 Rok 3: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 197 (0 – 1 805) Rok 2: 410 (0 – 4 240) Rok 3: 638 (1 – 4 563)

Jak wskazał jeden z ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, „liczba pacjentów z wtórnej prewencji, którzy nie osiągają celu leczenia dla LDL-C jest trudna do oszacowania ze względu na brak odpowiednich danych”. Według drugiego eksperta klinicznego dorośli pacjenci z hipercholesterolemią (LDL-C powyżej 130 mg/dl), którzy wymagają terapii skojarzonej statyną i ezetymibem to „10% chorych z oporną hipercholesterolemią na monoterapię”. Natomiast odpowiadający na tę terapię to „5-10% chorych leczonych tych skojarzeniem leków”.

Przedstawione poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na liczbie pacjentolat.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [wg tab. 17 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Koszt refundacji Rosulip Plus	0	0	0
Koszt refundacji Ezetrol	1 546 634	1 610 099	1 664 888
Koszt refundacji rozuwastatyny	152 916	159 191	164 608
Koszt opieki nad pacjentami	3 473 838	3 606 504	3 739 444
Koszt refundacji Ezetrol (inne wskazania niż wnioskowane)	7 241 057	7 538 190	7 794 701
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>12 414 445</b>	<b>12 913 984</b>	<b>13 363 641</b>
<b>Perspektywa pacjenta</b>			
Koszt refundacji Rosulip Plus	0	0	0
Koszt refundacji Ezetrol	662 799	689 997	713 476
Koszt refundacji rozuwastatyny	148 034	154 108	159 352
Koszt opieki nad pacjentami	367 345	381 374	395 431
Koszt refundacji Ezetrol (inne wskazania niż wnioskowane)	3 103 105	3 230 439	3 340 365
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>4 281 282</b>	<b>4 455 917</b>	<b>4 608 625</b>

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [wg tab. 17 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Koszt refundacji Rosulip Plus			
Koszt refundacji Ezetrol	1 357 601	1 216 519	1 054 429
Koszt refundacji rozuwastatyny	134 226	120 278	104 252
Koszt opieki nad pacjentami	3 473 838	3 606 504	3 739 444

Koszt refundacji Ezetrol (inne wskazania niż wnioskowane)	7 241 057	7 538 190	7 794 701
<b>ŁĄCZNIE</b>			
<b>Perspektywa pacjenta</b>			
Koszt refundacji Rosulip Plus			
Koszt refundacji Ezetrol	581 790	521 331	451 868
Koszt refundacji rozuwastatyny	129 941	116 437	100 923
Koszt opieki nad pacjentami	367 345	381 374	395 431
Koszt refundacji Ezetrol (inne wskazania niż wnioskowane)	3 103 105	3 230 439	3 340 365
<b>ŁĄCZNIE</b>			

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [wg tab. 17 BIA wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Koszt refundacji Rosulip Plus			
	Koszt refundacji Ezetrol	-189 033	-393 580	-610 459
	Koszt refundacji rozuwastatyny	-18 690	-38 913	-60 356
	Koszt opieki nad pacjentami	0	0	0
	Koszt refundacji Ezetrol (inne wskazania niż wnioskowane)	0	0	0
	<b>ŁĄCZNIE</b>			
	<b>Perspektywa pacjenta</b>			
	Koszt refundacji Rosulip Plus			
	Koszt refundacji Ezetrol	-81 009	-168 666	-261 608
	Koszt refundacji rozuwastatyny	-18 093	-37 671	-58 429
	Koszt opieki nad pacjentami	0	0	0
	Koszt refundacji Ezetrol (inne wskazania niż wnioskowane)	0	0	0
	<b>ŁĄCZNIE</b>			

W wariantcie podstawowym objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z oszczędnościami w wysokości:

- [redacted] z perspektywy NFZ,
- [redacted] z perspektywy pacjenta.

W ww. oszczędnościach inkrementalny koszt refundacji leku Rosulip Plus będzie wynosił z perspektywy NFZ: [redacted] w 3. roku analizy, a z perspektywy pacjenta: [redacted] w 3 roku.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [wg tab. 18-19 BIA wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>WARIANT MINIMALNY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Koszt refundacji Rosulip Plus			
	Koszt refundacji Ezetrol	-184	-362	-709
	Koszt refundacji rozuwastatyny	-18	-36	-70
	Koszt opieki nad pacjentami	0	0	0
	Koszt refundacji Ezetrol (inne wskazania niż wnioskowane)	0	0	0
	<b>ŁĄCZNIE</b>			
	<b>Perspektywa pacjenta</b>			
	Koszt refundacji Rosulip Plus			
	Koszt refundacji Ezetrol	-79	-155	-304
	Koszt refundacji rozuwastatyny	-18	-35	-68
	Koszt opieki nad pacjentami	0	0	0
	Koszt refundacji Ezetrol (inne wskazania niż wnioskowane)	0	0	0
	<b>ŁĄCZNIE</b>			
<b>W</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			



Koszt refundacji Rosulip Plus			
Koszt refundacji Ezetrol	-1 515 368	-3 569 462	-3 831 264
Koszt refundacji rozuwastatyny	-149 825	-352 846	-378 725
Koszt opieki nad pacjentami	0	0	0
Koszt refundacji Ezetrol (inne wskazania niż wnioskowane)	0	-1 064 504	-1 142 580
<b>ŁĄCZNIE</b>			
<b>Perspektywa pacjenta</b>			
Koszt refundacji Rosulip Plus			
Koszt refundacji Ezetrol	-649 401	-1 528 728	-1 640 853
Koszt refundacji rozuwastatyny	-145 041	-341 580	-366 633
Koszt opieki nad pacjentami	0	0	0
Koszt refundacji Ezetrol (inne wskazania niż wnioskowane)	0	994 007	1 066 913
<b>ŁĄCZNIE</b>			

W wariantcie minimalnym objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z oszczędnościami w wysokości: [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy pacjenta w kolejnych trzech latach analizy.

W wariantcie maksymalnym objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z oszczędnościami lub dodatkowymi kosztami w wysokości: [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy pacjenta w kolejnych trzech latach analizy.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – analiza wrażliwości [wg tab. 20 BIA wnioskodawcy i modelu wnioskodawcy].

Analiza wrażliwości		Perspektywa NFZ			Perspektywa pacjenta		
Zmieniony parametr	Wartość parametru	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Analiza podstawowa</b>							
Refundacja Rosulip Plus w nowej, osobnej grupie limitowej – koszt 1 tabl. prezentacji 10+10 mg i 20 +10 mg							
Koszt dawek 10 mg i 20 mg rozuwastatyny na podstawie całego rynku sprzedaży leków zawierających ww. substancję (każda prezentacja refundowana) – 1 mg	0,0191 PLN / 0,0234 PLN*						
Udział Rosulip Plus 10 mg ezetymibu i 10 mg rozuwastatyny na poziomie 95% LCI							
Udział Rosulip Plus 10 mg ezetymibu i 10 mg rozuwastatyny na poziomie 95% UCI							
Udział dawkowania rozuwastatyny w leczeniu skojarzonym z ezetymibem takim jak w produkcie Rosulip Plus na podstawie wyników badań Toth 2014 i Toth 2011 – średnia z badań	82,8% i 70,2%						
Brak możliwości zmiany podstawy limitu w grupie 48.0							
Przejęcie całego rynku leczenia skojarzonego przez refundowany produkt Rosulip Plus, niezależnie od różnicy w cenie dla świadczeniobiorcy							
Uwzględnienie wskaźnika sezonowości z cyklem ustalonym na 10 kwartałów							
Uwzględnienie wskaźnika sezonowości z cyklem ustalonym na 3 kwartały							
Stabilizacja analizowanego rynku od 2. roku refundacji (100% osiągnięcia docelowego stopnia przejścia rynku)							
Pominięcie trendu przy prognozie wielkości rynku sprzedaży ezetymibu (funkcja stała)							
Prognoza wnioskodawcy w zakresie udziału dawki 10+10 mg oraz liczby zrefundowanych produktów Rosulip Plus**							

\* z perspektywy NFZ / z perspektywy pacjenta. \*\* odsetek dawki 10+10 mg wśród dawek 10+10 i 10+20 mg na poziomie [ ]; iloczyn odsetka ezetymibu stosowanego z rozuwastatyną i odsetka wykorzystania rozuwastatyny w dawce 10 i 20 mg/d na poziomie około [ ] stopień osiągnięcia docelowego udziału w rynku w 1. roku refundacji na poziomie około 50,1%, a w 2. i 3. roku refundacji na poziomie 100%; docelowe przejście rynku ustalone na 100% dla każdej ujemnej różnicy w cenie (produkt złożony tańszy).

Analiza wrażliwości wykazała, że wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii medycznej będzie związane z oszczędnościami z perspektywy NFZ oraz w większości przypadków z oszczędnościami z perspektywy pacjenta w 2015-2017 r. Tylko zmiana jednego parametru – prognoza wnioskodawcy w zakresie udziału dawki 10+10 mg oraz liczby zrefundowanych produktów Rosulip Plus – spowodowała dodatkowe koszty dla pacjenta w 2. i 3. roku finansowania. Ten parametr powodował także największe oszczędności z perspektywy NFZ [ ] oraz największe oszczędności lub dodatkowe koszty z perspektywy pacjenta [ ].

W BIA wnioskodawcy podano, także wyniki dla analizy wrażliwości wariantów skrajnych (nie przedstawione ich tabelarycznie w niniejszej AWA). Analiza wrażliwości dla wariantu minimalnego podtrzymała wnioski z analizy podstawowej, czyli wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii medycznej będzie związane z oszczędnościami z perspektywy NFZ ( [ ] ) i z perspektywy pacjenta ( [ ] ). Natomiast analiza wrażliwości dla wariantu maksymalnego wykazała, że wprowadzenie do refundacji

wnioskowanej technologii medycznej będzie związane z oszczędnościami z perspektywy NFZ ( ) oraz w większości przypadków z oszczędnościami w 1. roku finansowania ( ) i dodatkowymi kosztami w 2. i 3. roku finansowania ( ) z perspektywy pacjenta. Z perspektywy pacjenta tylko zmiana dwóch parametrów, tj.: finansowanie wnioskowanej technologii lekowej w nowej, osobnej grupie limitowej ( ) oraz pominięcie możliwości zmiany podstawy limitu w grupie limitowej 48.0 ( ) spowodowało oszczędności w trzech kolejnych latach finansowania.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z faktem, że w modelu finansowym wnioskodawcy nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji i obliczeniach, a wyniki z BIA wnioskodawcy są aktualne i sprawdzono ich zmienność zarówno w analizie wariantów skrajnej, jak i analizie wrażliwości, nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem BIA wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus (ezetymib i rozuwastatyna) we wnioskowanym wskazaniu. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i pacjenta w 3 letnim horyzoncie czasowym. Porównano w niej dwa scenariusze: istniejący (wnioskowana technologia lekowa nie jest refundowana, natomiast są finansowane leki aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu – rozuwastatyna i ezetymib) oraz nowy (wnioskowana technologia lekowa będzie refundowana i będzie przejmowała rynek leków dotychczas finansowanych i stosowanych w ocenianym wskazaniu). Oszacowania przeprowadzono w oparciu o liczbę pacjentolat.

Według BIA wnioskodawcy w wariantcie podstawowym objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z oszczędnościami zarówno z perspektywy NFZ w wysokości: ( )

jak i z perspektywy pacjenta w wysokości: ( )

W wariantach skrajnych wprowadzenie do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z oszczędnościami z perspektywy NFZ w wysokości odpowiednio: ( )

oraz oszczędnościami lub dodatkowymi kosztami z perspektywy pacjenta w wysokości: od ( )

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza wpływu na budżet nie wykazała wzrostu wydatków NFZ związanych z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, w związku z czym przedstawienie analizy racjonalizacyjnej nie jest wymagane.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

W Agencji w marcu 2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych wytycznych postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania terapii skojarzonej rozuwastatyny z ezetymibem w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w latach 2015-2007, opublikowane w j. polskim lub angielskim.

W dniu 13.04.2015 r. wyszukiwano także rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib) we wnioskowanym wskazaniu na stronach agencji HTA.

## 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 24. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca terapii skojarzonej rozuwastatyny i ezetymibu
SFEL, 2013 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej	Stanowisko ekspertów	U pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, u których nie uzyskano docelowych stężeń cholesterolu LDL podczas monoterapii statyną zaleca się stosowanie leczenia skojarzonego, m.in. statyną i ezetymibem.
PTK/PGR, 2012 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Postępowanie w dyslipidemii dla lekarzy rodzinnych	Nie podano	U pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib jest lekiem II wyboru w skojarzeniu ze statyną, gdy nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny. Ezetymib można stosować w skojarzeniu z dowolną dawką wybranej statyny.
PFP, 2012 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Postępowanie w dyslipidemii	Nie podano	U pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, jeżeli leczenie statyną nie powoduje osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C zaleca się dodanie m.in. ezetymibu (możliwe dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C o 18-20%).
EAS, 2013 <u>Źródła finansowania:</u> grant od firm farmaceutycznych *	Rodzinną hipercholesterolemią, zapobieganie ChSN	Konsensus ekspertów i/lub badania (małe, retrospektywne, rejestry)	U pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, którzy nie osiągnęli celu terapeutycznego statyną w monoterapii zaleca się ezetymib jako terapię dodaną do statyny, ze względu na niewielkie działania niepożądane i wysoki compliance.
ESC/OS, 2012 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Zapobieganie chorobom serca i naczyń	Przegląd piśmiennictwa	U chorych z zaburzeniami lipidowymi połączenie statyny i ezetymibu można wykorzystywać w celu większej redukcji stężenia LDL-C, niż byłoby to możliwe za pomocą każdego z tych leków osobno.
NICE 2013 i 2008 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Rodzinną hipercholesterolemią / Rozpoznanie i leczenie hipercholesterolemii rodzinnej	Przegląd systematyczny	Ezetymib podawany jednocześnie ze wstępną terapią statyną jest zalecany jako opcja w leczeniu dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, gdy całkowite stężenie cholesterolu lub LDL-C nie jest właściwie kontrolowany, a rozważono już zmianę na inną statynę.
NICE 2015, 2007 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Pierwotne i wtórne zapobieganie ChSN / Ezetymib w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii	Przegląd systematyczny	Ezetymib podawany jednocześnie ze wstępną terapią statyną jest zalecany jako opcja w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną) hipercholesterolemią, w sytuacji gdy właściwie dopasowana dawka statyny lub zwiększenie dawki ograniczone jest przez jej nietolerancję, co nie pozwala na odpowiednią kontrolę LDL-C oraz uwzględniono już zmianę wstępnej terapii statyną na inną statynę.
FMSD, 2014 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Leczenie dyslipidemii	Nie podano	Statyna może być podawana z ezetymibem pacjentom z hipercholesterolemią rodzinną, kiedy leczenie samą statyną jest niewystarczające.
OBMH, 2008 <u>Źródła finansowania:</u> Osakidetza i Basque government's Ministry of Health	Postępowanie z zaburzeniami lipidowymi jako czynnikiem ryzyka naczyniowego	Przegląd systematyczny	U pacjentów, którzy wymagają leczenia skojarzonego dwoma lekami i mają nietolerancję na żywicę, można stosować statynę z ezetymibem (zmniejszenie LDL-C o 13-25%).
SIGN, 2007 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Ocena ryzyka i zapobieganie ChSN	Przegląd systematyczny	Leczenie skojarzone statyną z np. ezetymibem jest wskazane u pacjentów, którzy nie tolerują wysokich dawek statyn. U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną dodanie ezetymibu do terapii statyną może dostarczyć odpowiedniej redukcji cholesterolu.
ICSI, 2013 <u>Źródła finansowania:</u> ICSI	Postępowanie w zaburzeniach lipidowych u dorosłych	Przegląd systematyczny	Dodanie ezetymibu do statyny znacznie poprawia LDL-C w porównaniu do pojedynczego leku. Terapia skojarzona powinna być rozważona indywidualnie (dodatkowe koszty, złożoność, ryzyko działań niepożądanych).
AACE, 2012 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Leczenie dyslipidemii i zapobieganie miażdżycy	Przegląd systematyczny	Terapia skojarzona statyny z ezetymibem jest jedną z opcji terapeutycznych, którą można rozważyć, gdy: poziom cholesterolu istotnie wzrasta, a pacjent nie osiągnął celu terapeutycznego podczas stosowania monoterapii, niższe dawki dwóch lub większej ilości leków może pomóc w uniknięciu lub zminimalizowaniu toksyczności leczenia.
CCS, 2014 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Hipercholesterolemią rodzinną	Przegląd systematyczny	U pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i miażdżycą zaleca się m.in. terapię statyną i ezetymibem w celu obniżenia poziomu LDL-C. Terapię skojarzoną powinno się stosować indywidualnie.

CDA, 2013 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Dyslipidemia	Konsensus ekspertów	U pacjentów, u których nie osiągnięto celu terapeutycznego, pomimo zastosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny jako II linię leczenia można zastosować m.in. statynę z ezetymbem.
CSANZ, 2013 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Leczenie i diagnozowanie hipercholesterolemii rodzinnej	Nie podano	U pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią skuteczność leczenia statyną może być wzmocniona poprzez dodanie np. ezetymbu.
RACGP, 2012 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Działania zapobiegawcze w ogólnej praktyce, m.in.: cholesterol i inne lipidy	Aktualne zalecenia EBM lub przegląd systematyczny	Jeżeli poziom LDL-C nie jest wystarczająco redukowany przez maksymalnie tolerowaną dawkę statyny, zaleca się dodanie do niej np. ezetymibu
NVDPA, 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Australian Government Department of Health and Ageing.	Leczenie w ryzyku ChSN	Przegląd systematyczny	U pacjentów z zaburzeniami lipidowymi, jeżeli poziom LDL-C nie jest wystarczająco redukowany przez maksymalnie tolerowaną dawkę statyny, zaleca się dodanie np. ezetymibu.
NZGG, 2012 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Podstawowa opieka, m.in.: leczenie ryzyka ChSN	Dowody naukowe i konsensus ekspertów	U pacjentów głównie z hipercholesterolemią statyny mogą być stosowane w skojarzeniu np. z ezetymibem w celu obniżenia TC i LDL-C.
IAS, 2014 <u>Źródła finansowania:</u> nie podano	Leczenie dyslipidemii	Konsensus ekspertów	U niektórych pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, u których nie jest możliwe osiągnięcie optymalnego stężenia LDL-C (<70 mg/dl) wraz ze zmianą stylu życia, do leczenia statyną można dodać np. ezetymb.

\*Amgen, Aegerion, AstraZeneca, Genzyme, Hoffman-La Roche, Kowa Europe, Novartis, and Sanofi-Aventis/ Regeneron.

W wyniku przeprowadzonego w Agencji wyszukiwania wytycznych klinicznych nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania produktu złożonego rozuwastatyny i ezetymibu we wnioskowanym wskazaniu. W odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano stosowanie terapii skojarzonej statyną z ezetymibem, bez wyszczególnienia konkretnej statyny, w leczeniu pacjentów, u których nie można osiągnąć zamierzonego celu terapeutycznego monoterapią statyną.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Rosulip Plus we wnioskowanym wskazaniu.

Odnaleziono natomiast informację o innym produkcie złożonym rozuwastatyny i ezetymibu – Rosuzet. W 2014 r. PBAC rekomendował do umieszczenia na liście leków refundowanych ww. produkt złożony w dawkach 5/10/20/40 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu po 30 tabl. do leczenia pacjentów z hipercholesterolemią, którzy spełniają następujące kryteria: leczenie musi być połączone z dietą i ćwiczeniami, poziom cholesterolu nie może być odpowiednio kontrolowany przez statynę oraz chory musi mieć: chorobę niedokrwienną serca, cukrzycę, chorobę naczyń obwodowych, heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną, objawową chorobę naczyń mózgowych, chorobę niedokrwienną serca w historii rodzinnej, nadciśnienie. Ponadto poinformował, że niniejszy produkt złożony może być stosowany wymiennie u pacjentów otrzymujących produkty złożone zawierające atorwastatynę i ezetymib lub simwastatynę i ezetymib [PBAC 2014].

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 25. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące terapii skojarzonej statyny z ezetymibem w leczeniu zaburzeń lipidowych - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	Polska	SFEL, 2013	+			heterozygotyczna hipercholesterolemia, przy nieodpowiedniej kontroli statyną
		PTK/PGR, 2012	+			hipercholesterolemia, przy nieodpowiedniej kontroli statyną
		PFP, 2012	+			ciężka hipercholesterolemia, przy nieodpowiedniej kontroli statyną
	Europa	EAS, 2013	+			rodzinna hipercholesterolemia, przy nieodpowiedniej kontroli statyną
		ESC/OS,	+			zaburzenia lipidowe, przy nieodpowiedniej kontroli statyną

	2012			
Wielka Brytania	NICE 2013 i 2008	+		heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, przy nieodpowiedniej kontroli statyną (rozważono już zmianę na inną statynę)
	NICE 2015, 2007	+		pierwotna hipercholesterolemia, przy nieodpowiedniej kontroli statyną (rozważono już zmianę na inną statynę)
Finlandia	FMSD, 2014	+		rodzinna hipercholesterolemia, przy nieodpowiedniej kontroli statyną
Hiszpania	OBMH, 2008		+	wymagający leczenia skojarzonego, z nietolerancją na żywność
Szkocja	SIGN, 2007	+		rodzinna hipercholesterolemia, przy nieodpowiedniej kontroli statyną
USA	ICSI, 2013	+		zaburzenia lipidowe, przy nieodpowiedniej kontroli statyną
	AACE, 2012	+		zaburzenia lipidowe, przy nieodpowiedniej kontroli statyną lub zminimalizowaniu toksyczności leczenia
Kanada	CCS, 2014	+		rodzinna hipercholesterolemia i miażdżyca, przy nieodpowiedniej kontroli statyną
	CDA, 2013	+		zaburzenia lipidowe, przy nieodpowiedniej kontroli statyną
Australia i Nowa Zelandia	CSANZ, 2013	+		rodzinna hipercholesterolemia, przy nieodpowiedniej kontroli statyną
Australia	RACGP, 2012	+		zaburzenia lipidowe, przy nieodpowiedniej kontroli statyną
	NVDPA, 2012	+		zaburzenia lipidowe, przy nieodpowiedniej kontroli statyną
Nowa Zelandia	NZGG, 2012	+		hipercholesterolemia, przy nieodpowiedniej kontroli statyną
Międzynarodowa	IAS, 2014	+		ciężka hipercholesterolemia, przy nieodpowiedniej kontroli statyną (razem ze zmianą stylu życia)

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Rosulip Plus w dawce 10 mg+10 mg i dawce 20 mg+10 mg nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA<sup>6</sup> (na 30, dla których informacje przekazano). Nie przedstawiono informacji dla Chorwacji.



## 11. Opinie ekspertów

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, uważają że wnioskowany produkt leczniczy powinien być finansowany ze środków publicznych, szczególnie u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią z grupy bardzo wysokiego ryzyka ChSN, u których nie osiągnięto celu terapeutycznego statyną w monoterapii. Podkreślili, że terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem jest skuteczna i aktualnie refundowana w postaci oddzielnych produktów leczniczych. Natomiast wnioskowana technologia jest podawana w jednej tabletkie, co ułatwi leczenie i wpłynie na poprawę *compliance*.

<sup>6</sup> Austria, Belgia, Bułgaria, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Lichtenstein, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Malta, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy.



Tabela 26. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Rosulip Plus we wnioskowanym wskazaniu.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„W profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych redukcja stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) jest jednym z głównych celów postępowania. Zgodnie z wynikami badań klinicznych ze statynami i wytycznymi towarzystw naukowych „im niższe stężenie LDL-C tym lepiej”. Aby osiągnąć pożądane cele dla LDL-C często należy stosować maksymalne dawki statyn, co może wywoływać objawy niepożądane. Dlatego też stosowanie terapii skojarzonej, czyli statyna w mniejszej dawce plus ezetymib może być terapią alternatywną. Ponieważ rosuwastatyna jest najsilniejszą statyną obecnie stosowaną (także w Polsce), zastosowanie małych dawek (10 mg i 20 mg) w połączeniu z ezetym bem (10 mg) umożliwi osiągnięcie celów leczenia większej grupie pacjentów. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią i pacjentów wysokiego ryzyka, u których pomimo stosowania statyn LDL-C utrzymuje się powyżej 130 mg/dl. Z badań klinicznych wynika, iż zastosowanie dwóch leków (rosuwastatyna i ezetymib) w postaci oddzielnych produktów leczniczych umożliwia odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii.”</p>	<p>„Nie jest uzasadnione finansowanie ocenianego produktu u pacjentów, u których jednym lekiem (statyną) osiągnięto cele leczenia.”</p>	<p>„Uzasadnione jest finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii medycznej (...) dla pacjentów bardzo wysokiego ryzyka i w rodzinnej hipercholesterolemii, u których pomimo stosowania statyny stężenie cholesterolu LDL-C przekracza stężenie 130 mg/dl. Stosowanie dużych dawek statyn może wywoływać u niektórych pacjentów objawy niepożądane (ból mięśniowy, zwiększona aktywność transaminaz, ryzyko cukrzycy i in.). Ponadto wiadomo, że podwojenie dawki statyny powoduje redukcję stężenia LDL średnio o 6%. Natomiast dodanie ezetymibu do statyny pozwala uzyskać redukcję LDL-C średnio o 10-20% i wiąże się to mniejszym ryzykiem objawów niepożądanych niż zastosowanie statyny w dużej dawce w monoterapii. Jak wynika z badań Ballantyne i wsp. zastosowanie rosuwastatyny w dawce 10 mg lub 20 mg plus ezetymib w dawce 10 mg jest bardziej efektywne niż terapia simwastatyną w dawce 40 mg lub 80 mg plus ezetymib w dawce 10 mg. Zatem oceniany preparat wydaje się być skuteczną i bezpieczną terapią w porównaniu z leczeniem inną statyną i ezetym bem.</p> <p>Wprowadzenie złożonego preparatu (rosuwastatyna plus ezetymib) ułatwi pacjentowi terapię, gdyż będzie przyjmował jedną tabletkę zamiast dwóch, co jest istotne dla pacjentów, zwłaszcza kardiologicznych przyjmujących różne leki.</p> <p>Fakt, iż zarówno rosuwastatyna jak i ezetymib są refundowane wydaje się dodatkowym uzasadnieniem, aby preparat złożony również był finansowany ze środków publicznych.”</p>
	<p>„Pacjenci z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej, po przebytych incydentach OZW, rewaskularyzacji, powikłań miażdżycy obwodowej czy też rodzinnej hipercholesterolemii, zgodnie z wytycznymi powinni utrzymywać poziom LDL poniżej 130 mg/dl, a nawet według najnowszych zaleceń poniżej 70 mg/dl. Jednak pewna liczba chorych nie odpowiada na monoterapię przy pomocy statyn i wymaga dołączenia ezetimibu. Połączenie to pozwala na redukcję syntezy cholesterolu przez statyny oraz jego absorpcji przez ezetimib. Jest to dobrze udokumentowane działanie addycyjne. Dlatego skojarzenie tych preparatów jest skuteczniejsze w leczeniu odpornej hiperlipidemii. W pierwszych badaniach wykazano taką skuteczność w przypadku łączenia simwastatyny z ezetimibem, natomiast nowsze badania wykazały także skuteczność takiego połączenia dla rosuwastatyny i ezetimibu. Dla docelowych wartości LDL poniżej 70 mg/dl wykazano połączenie wysokiej dawki rosuwastatyny – 40 mg z ezetimibem 10 mg, a dla wartości LDL poniżej 130 mg/dl połączenie 10 mg i 20 mg rosuwastatyny z 10 mg ezetimibu. Stosowanie skojarzonej terapii w postaci jednej tabletki z równoważnymi dawkami rosuwastatyny, jak i ezetimibu w monoterapii pozwala na wygodniejszą terapię, jej lepszą tolerancję i daje pewność stosowania obu leków. Dla chorych o najwyższym ryzyku nawrotu incydentów sercowo-naczyniowych podstawą jest adekwatna wtórna profilaktyka, co może dawać stosowanie dwóch leków w postaci jednej tabletki.”</p>	<p>„Nie ma powodów do nie finansowania tego preparatu.”</p>	<p>„Skuteczność przedstawionego połączenia rosuwastatyny z ezetimibem w osiągnięciu docelowych wartości cholesterolu LDL została dobrze udokumentowana. W celu zapobiegania nawrotom incydentów sercowo-naczyniowych po przebytych już interwencjach naczyniowych czy też obecności powikłań ma to kluczową rolę. Podwójna terapia pod postacią jednej tabletki jest najlepszym sposobem leczenia tej grupy chorych. Zapewnia stosowanie obu preparatów i jest dużo łatwiejsza dla tych chorych.”</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt., EAN 5909991192365,
- Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), 20 mg+10 mg x 30 szt., EAN 5909991192303,

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, dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

Produkt leczniczy Rosulip Plus miałby być refundowany jako lek dostępny w aptece na receptę, z 30% odpłatnością w ramach istniejącej grupy limitowej: 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

### Problem zdrowotny

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

Stężenie LDL-C  $\geq 115$  mg/dl występuje u 57,8% dorosłych Polaków. Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej to 1/miln, rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej – 1/500-700, rodzinnego defektu apolipoproteiny B100 – 1/700-1000, hipercholesterolemii wielogenowej – 1/10-20 osób (w zależności od wieku). W Polsce hipercholesterolemia heterogeniczna może dotyczyć ponad 80 tysięcy osób.

### Alternatywne technologie medyczne

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

### Skuteczność kliniczna

W AKL wnioskodawcy nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem złożonym Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib) w porównaniu do terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem podawanych w oddzielnych produktach leczniczych we wnioskowanym wskazaniu. W związku z czym założono, że efektywność kliniczna wnioskowanej interwencji będzie porównywalna z komparatorem. Do analizy włączono badania dotyczące terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu z monoterapią rozuwastatyną u pacjentów z hipercholesterolemią.

W AWA opisano wyniki z badań, w których terapię skojarzoną podawano w dawkach odpowiadających dawkom wnioskowanej technologii (zgodnie z kryteriami włączenia badań do przeglądu systematycznego).

Pomiędzy terapią skojarzoną rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii wykazano istotnie statystycznie większą redukcją stężenia: cholesterolu całkowitego, LDL-C (7 dniowa, 14 dniowa i 6 tygodniowa obserwacja), HDL (14 dniowej obserwacji), non-HDL-C i apolipoproteiny B (6 tygodniowa obserwacja) względem wartości początkowych, większe prawdopodobieństwo osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL  $< 70$  mg/dl, większą różnicą w zakresie zmiany wskaźnika: stężenia LDL-C do HDL-C, stężenia non-HDL-C do HDL-C, stężenia apolipoproteiny B do apolipoproteiny A1 względem wartości początkowych (6 tygodniowa obserwacja).

Pomiędzy porównywanymi technologiami nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w stosunku do zmiany stężenia: cholesterolu całkowitego, LDL-C, lipoprotein, apolipoproteiny B, A1, A2, C2, C3, E (16 tygodniowa obserwacja), zmiany stężenia trójglicerydów (obserwacja 7 i 14 dniowa oraz 16 tygodniowa) i stężenia HDL-C (7 dniowa, 6 i 16 tygodniowa obserwacja) względem wartości początkowych.

### Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dotyczących skuteczności praktycznej dla wnioskowanej technologii medycznej. Badania prospektywne dotyczące terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem uwzględniły dawkowanie nieodpowiadające wnioskowanej technologii lekowej, w związku z czym nie opisano ich w niniejszej AWA.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Pomiędzy terapią skojarzoną rozuwastatyną i ezetymibem w porównaniu do monoterapii rozuwastatyną nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego, bólu mięśniowego, przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu związanych z zastosowanym leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Wg ChPL Rosulip Plus do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) leku należą: cukrzyca, zawroty głowy, zaparcia, nudności, osłabienie, biegunka, wzdęcia, zmęczenie, bóle brzucha, bóle głowy, bóle mięśni, zwiększenie aktywności ALAT i/lub AspAT.

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

W AE wnioskodawcy oceniono zasadność ekonomiczną finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus (ezetymib i rozuwastatyna) we wnioskowanym wskazaniu. Wykonano analizę minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Wynik analizy podstawowej wskazały na niższe koszty leczenia produktem złożonym Rosulip Plus niż terapią skojarzoną rozuwastatyny i ezetymibu (w oddzielnych produktach) zarówno z perspektywy NFZ ( ), jak i perspektywy wspólnej ( ). Analiza wrażliwości nie zmieniała wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej. W Agencji nie stwierdzono błędów w analizie wnioskodawcy, które wpływałyby na zmianę wniosków z analizy.

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

W BIA wnioskodawcy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus (ezetymib i rozuwastatyna) we wnioskowanym wskazaniu. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i pacjenta w 3 letnim horyzoncie czasowym. Porównano w niej dwa scenariusze: istniejący (wnioskowana technologia lekowa nie jest refundowana, natomiast są finansowane leki aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu – rozuwastatyna i ezetymib) oraz nowy (wnioskowana technologia lekowa będzie refundowana i będzie przejmowała rynek leków dotychczas finansowanych i stosowanych w ocenianym wskazaniu). Oszacowania przeprowadzono w oparciu o liczbę pacjentolat.

Według BIA wnioskodawcy w wariantcie podstawowym objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z oszczędnościami zarówno z perspektywy NFZ ( ), jak i z perspektywy pacjenta ( ). Analiza wariantów skrajnych podtrzymała wnioski płynące z analizy podstawowej, z wyjątkiem perspektywy pacjenta w latach 2016-2017, które wiązały się z dodatkowymi kosztami (w związku ze zmianą podstawy limitu w wariantcie maksymalnym).

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

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

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii. Odnaleziono wytyczne kliniczne zalecały stosowanie terapii skojarzonej statyną z ezetymibem (bez wyszczególnienia konkretnej statyny), głównie w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią, którzy nie mogli osiągnąć zamierzonego celu terapeutycznego statyną w monoterapii.

### **Uwagi dodatkowe**

Wnioskodawca w swoich analizach przyjął założenie o porównywalności ocenianej technologii do komparatora, jednak nie poparł tego żadnym dowodem naukowym. Należy mieć jednak na uwadze, że wnioskowaną technologię zarejestrowano w Polsce, w związku z czym wykazano jej biorównoważność w stosunku do komparatora.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

<b>AACE 2012</b>	Jellinger PS. et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. Endocrine Practice Vol 18 (Suppl 1) March/April 2012
<b>Abramson 2011</b>	Abramson BL, Benlian P, Hanson ME, Lin J, Shah A, Tershakovec AM. Response by sex to statin plus ezetimibe or statin monotherapy: a pooled analysis of 22,231 hyperlipidemic patients. Lipids Health Dis. 2011 Aug 22;10:146. doi: 10.1186/1476-511X-10-146.
<b>ACC/AHA 2013</b>	Stone NJ. et al. 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. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt B): 2889-934
<b>ACTE</b>	Bays HE, Davidson MH, Massaad R. i wsp. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol. 2011; 108(4): 523-30 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00783263">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00783263</a>
<b>Ambegaonkar 2014</b>	Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, Tomassini JE, Tershakovec AM. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. Atherosclerosis. 2014 Dec;237(2):829-37. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.105.
<b>AOTMiT</b>	Strona internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych I Taryf kacji <a href="http://www.aotm.gov.pl/www/">http://www.aotm.gov.pl/www/</a>
<b>Ballantyne 2014</b>	Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL. i wsp. GRAVITY Study Investigators. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. Atherosclerosis. 2014; 232(1): 86–93. Załącznik k A. Dane uzupełniające do badania Ballantyne i wsp. 2014
<b>Briesacher 2008</b>	Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. Pharmacotherapy. 2008 Apr;28(4):437-43. doi: 10.1592/phco.28.4.437.
<b>CCS 2014</b>	Genest J. et al. CCS Guidelines and Position Statements. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia. Canadian Journal of Cardiology 30 (2014) 1471e1481
<b>CDA 2013</b>	Mancini J. et al. Clinical Practice Guidelines, Dyslipidemia, Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes 37 (2013) S110eS116
<b>ChPL Rosulip Plus</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rosulip Plus, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde; Rosulip Plus, 20 mg + 10 mg, kapsułki, twarde <a href="http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/#results">http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/#results</a>
<b>Claxton 2001</b>	Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001 Aug;23(8):1296-310.
<b>Colantonio 2006</b>	Colantonio LD, Cermignani EC, Ciapponi A. Ezetimibe for primary hipercholesterolemia. Online Publication Date: October 2006
<b>CSANZ 2013</b>	Sullivan D. et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Familial Hypercholesterolaemia. The Cardiac Society of Australia and New Zealand <a href="http://www.csanz.edu.au/wp-content/uploads/2014/12/Familial-Hypercholesterolaemia_2013-November.pdf">http://www.csanz.edu.au/wp-content/uploads/2014/12/Familial-Hypercholesterolaemia_2013-November.pdf</a>
<b>EAS 2013</b>	Nordestgaard BG. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal. <a href="http://www.eas-society.org/consensus-position-paper-on-familial-hypercholesterolaemia.aspx">http://www.eas-society.org/consensus-position-paper-on-familial-hypercholesterolaemia.aspx</a>
<b>EMA</b>	Strona internetowa European Medicines Agency <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/">http://www.ema.europa.eu/ema/</a>
<b>ESC/OS 2012</b>	European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Heart Journal (2012) 33, 1635–1701
<b>EXPLORER</b>	Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T. i wsp. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). American Journal of Cardiology 2007; 99(5): 673–80 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00653445">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00653445</a>
<b>FDA</b>	Strona internetowa Food and Drug Administration <a href="http://www.fda.gov/">http://www.fda.gov/</a>
<b>Feldman 2006</b>	Feldman T, Davidson M, Shah A, Maccubbin D, Meehan A, Zakson M, Tribble D, Veltri E, Mitchel Y. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger patients with primary hypercholesterolemia: a post Hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials. Clin Ther. 2006 Jun;28(6):849-59
<b>FMSD 2014</b>	Strandberg T., Vanhanen H., Treatment of dyslipidaemias. EBM Guidelines. The Finnish Medical Society Duodecim. 18.03.2014 <a href="http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home">http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home</a>
<b>Fras 2008</b>	Fras Z, Mikhailidis DP. Statin plus ezetimibe treatment in clinical practice: The SI-SPECT (Slovenia (SI) Statin Plus Ezetimibe in Cholesterol Treatment) monitoring of clinical practice study. Current Medical Research and Opinion 2008; 24(9): 2467–2476
<b>Friedrich 2010</b>	Friedrich DA. Heterozygous familial hypercholesterolemia case study. J Am Acad Nurse Pract. 2010; 22(10): 523–6
<b>Gudzune 2014</b>	Gudzune KA, Monroe AK, Sharma R. i wsp. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. Ann Intern Med. 2014; 160(7): 468–476
<b>Gumbs 2007</b>	Gumbs PD, Verschuren MW, Mantel-Teeuwisse AK, de Wit AG, de Boer A, Klungel OH. Economic evaluations of cholesterol-lowering drugs: a critical and systematic review. Pharmacoeconomics. 2007;25(3):187-99
<b>IAS 2014</b>	An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia—Full report Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society. Journal of Clinical Lipidology (2014) 8, 29–60



<b>ICIS 2013</b>	Woolley T, Canoniero M, Conroy W, Fareed M, Groen S, Helmrick K, Kofron P, Kottke T, Leslie S, Myers C, Needham R, O'Connor P, Peters J, Reddan J, Sorge L, Zerr B. Institute for Clinical Systems Improvement. Lipid Management in Adults. Updated November 2013
<b>Jacobson 2011</b>	Jacobson TA. 'Trig-onometry': Non-high-density lipoprotein cholesterol as a therapeutic target in dyslipidaemia. International Journal of Clinical Practice 2011; 65(1): 82–101
<b>Kawashiri 2012</b>	Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T. i wsp. Efficacy and safety of coadministration of rosuvastatin, ezetimibe, and colestimide in heterozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2012; 109(3): 364–369
<b>Kosoglou 2004</b>	Kosoglou T, Statkevich P, Yang B. i wsp. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. Curr Med Res Opin. 2004; 20(8): 1185–95
<b>Marti-Carvajal 2010</b>	Marti-Carvajal AJ, Cruciani M. Pharmacological interventions for treating dyslipidemia in patients with HIV infection. Online Publication Date: December 2010
<b>Masana 2005</b>	Masana L, Mata P, Gagne C, Sirah W, Cho M, Johnson-Levonas AO, Meehan A, Troxell JK, Gumbiner B; Ezetimibe Study Group. Long-term safety and tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study. Clin Ther. 2005 Feb;27(2):174-84.
<b>Monroe 2014</b>	Monroe AK, Gudzone KA, Sharma R. i wsp. Combination Therapy Versus Intensification of Statin Monotherapy: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Feb. Report No.: 14–EHC013-EF
<b>NCT02251847</b>	The Efficacy and Safety of a Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Monotherapy of Rosuvastatin in Hypercholesterolemia Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02251847">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02251847</a>
<b>NFZ</b>	Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia <a href="http://www.nfz.gov.pl/">http://www.nfz.gov.pl/</a>
<b>NFZ 2014a</b>	Komunikat DGL z 19.12.2014 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do września 2014 r.
<b>NFZ 2014b</b>	Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
<b>NFZ 2014c</b>	Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ
<b>NFZ 2015</b>	Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2014 roku
<b>NICE 2007</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. NICE technology appraisal guidance 132, November 2007
<b>NICE 2008</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. NICE clinical guideline 71, August 2008
<b>NICE 2013</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Familial hypercholesterolaemia. NICE quality standard 41, August 2013
<b>NICE 2014</b>	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. NICE clinical guideline 181. January 2015
<b>NLA 2014</b>	Jacobson TA., et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1 – executive summary. Journal of Clinical Lipidology (2014) 8, 473–488
<b>NVDPa 2012</b>	National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012
<b>NZGG 2012</b>	New Zealand Guidelines Group. New Zealand Primary Care Handbook 2012. 3rd ed. Wellington: New Zealand Guidelines Group; 2012.
<b>OBMH 2008</b>	San Vicente Blanco R. et al., Clinical practice guideline on the management of lipids as a cardiovascular risk factor, Vitoria-Gasteiz: Basque Health System-Osakidetza; 2008. 215 p
<b>Obwieszczenie MZ – 19.12.2014</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. (Dz.Urz.14.80).
<b>Obwieszczenie MZ – 20.02.2015</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.9) <a href="http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia">http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia</a>
<b>Obwieszczenie URPL 2014</b>	Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej <a href="http://dziennkmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf">http://dziennkmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf</a>
<b>Okada 2011</b>	Okada K, Kimura K, Iwahashi N. i wsp. Clinical usefulness of additional treatment with ezetimibe in patients with coronary artery disease on statin therapy. - From the viewpoint of cholesterol metabolism. Circ J. 2011; 75(10): 2496–2504.
<b>PBAC 2014</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. EZETIMIBE + ROSUVASTATIN, tablets, ezetimibe 10mg + rosuvastatin 5mg; ezetimibe 10mg + rosuvastatin 10mg; ezetimibe 10mg + rosuvastatin 20mg; ezetimibe 10mg + rosuvastatin 40mg, Rosuzet®, Merck Sharp & Dohme Australia Pty Ltd. Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting
<b>PFP 2012</b>	Cybulska B. et al., Wytyczne Rady Redakcyjnej PFP dotyczący dyslipidemii (aktualizacja 03.2012). Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia <a href="http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wytlicpidy2">http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wytlicpidy2</a>
<b>polskie wytyczne HTA</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 2.1., Warszawa, kwiecień 2009 <a href="http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf">http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf</a>
<b>PTK/PGR 2012</b>	Wożakowska-Kapłon B., Zalecenia postępowania w dyslipidemii — propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych. Via Medica 2012 <a href="http://czasopisma.viamedica.pl/fmr/article/viewFile/20412/18702">http://czasopisma.viamedica.pl/fmr/article/viewFile/20412/18702</a>
<b>RACGP 2012</b>	Guidelines for preventive activities in general practice, 8th edn. East Melbourne: Royal Australian College of



	General Practitioners, 2012
<b>Reiner 2010</b>	Reiner Z. Combination therapy with prescription omega-3-acid ethyl esters and statin improves non-HDL-C more effectively than statin alone. <i>Clinical Lipidology</i> 2010; 5(3): 325–328
<b>SFEL 2012</b>	Rynkiewicz A., Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. <i>Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. Kardiologia Polska</i> 2013; 71, 1: 107–111
<b>SIGN 2007</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. February 2007
<b>Slim 2008</b>	Slim H, Thompson PD. Ezetimibe-related myopathy: A systematic review. <i>J Clin Lipidol.</i> 2008; 2(5): 328–34
<b>Stein 2007</b>	Stein EA, Ose L, Retterstol K. i wsp. Further reduction of low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein with the addition of ezetimibe to maximum-dose rosuvastatin in patients with severe hypercholesterolemia. <i>Journal of Clinical Lipidology</i> 2007; 1(4): 280–286
<b>Szczeklik 2014</b>	Gajewski P. (red.) <i>Interna Szczeklika 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków, str. 151-155</i>
<b>Torimoto 2013</b>	Torimoto K, Okada Y, Mori H. i wsp. Efficacy of combination of Ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg versus rosuvastatin 5 mg monotherapy for hypercholesterolemia in patients with type 2 diabetes. <i>Lipids Health Dis.</i> 2013; 12:137.
<b>Toth 2011</b>	Toth PP, Ballantyne CM, Davidson MH, Tomassini JE, Ramey DR, Neff D, Tershakovec AM, Hu XH, Tunceli K. Changes in prescription patterns before and after reporting of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression trial (ENHANCE) results and expected effects on low-density lipoprotein-cholesterol reduction. <i>J Clin Lipidol.</i> 2012 Mar-Apr;6(2):180-91
<b>Toth 2014</b>	Toth PP, Foody JM2, Tomassini JE3, Sajjan SG3, Ramey DR3, Neff DR3, Tershakovec AM3, Hu XH3, Tunceli K3. Therapeutic practice patterns related to statin potency and ezetimibe/simvastatin combination therapies in lowering LDL-C in patients with high-risk cardiovascular disease. <i>J Clin Lipidol.</i> 2014 Jan-Feb;8(1):107-16
<b>Tunceli 2010</b>	Tunceli K, Lawson RW, Sibbring GC. i wsp. Comparative efficacy of ezetimibe-statin combination therapy and statin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: Systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. <i>Value in Health</i> 2010 13:7 (A342)
<b>URPL</b>	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696
<b>van Nooten 2011</b>	van Nooten F, Davies GM, Jukema JW, Liem AH, Yap E, Hu XH. Economic evaluation of ezetimibe combined with simvastatin for the treatment of primary hypercholesterolaemia. <i>Neth Heart J.</i> 2011 Feb;19(2):61-7. doi: 10.1007/s12471-010-0061-5.
<b>Willich 2009</b>	Willich SN, Englert H, Sonntag F, Voller H, Meyer-Sabellek W, Wegscheider K, Windler E, Katus H, Muller-Nordhorn J. Impact of a compliance program on cholesterol control: results of the randomized ORBITAL study in 8108 patients treated with rosuvastatin. <i>Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.</i> 2009 Apr;16(2):180-7. doi: 10.1097/HJR.0b013e3283262ac3.
<b>Yamazaki 2013</b>	Yamazaki D, Ishida M, Watanabe H. i wsp. Comparison of anti-inflammatory effects and high-density lipoprotein cholesterol levels between therapy with quadruple-dose rosuvastatin and rosuvastatin combined with ezetimibe. <i>Lipids Health Dis.</i> 2013;12: 9

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii (LDL-C powyżej 130 mg/dl) utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, 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, Analiza problemu decyzyjnego (APD), Kraków, styczeń 2015;
- Zal. 2. [REDACTED] Rosulip Plus® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, kapsułki twarde) stosowany w leczeniu hipercholesterolemii (LDL-C powyżej 130 mg/dl) utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, 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, Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań, Kraków, listopad-grudzień 2014;
- Zal. 3. [REDACTED] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, 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, Analiza ekonomiczna, Kraków, styczeń 2015;

- Zal. 4. [REDACTED] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, 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, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Kraków, styczeń 2015.
- Zal. 5. 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).