

Rekomendacja nr 34/2015

z dnia 27 kwietnia 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
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**

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), 10 mg+10 mg x 30 szt., kod EAN 5909991192365 oraz Rosulip Plus (rozuwastatyna + ezetymib), 20 mg+10 mg x 30 szt., kod 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.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wskazuje, że objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii może być zasadne z uwagi na fakt, że oceniana technologia stanowi połączenie dwóch terapii o poznanej już skuteczności i stanowi opcję tańszą niż aktualnie finansowane leczenie.

Jednocześnie przedstawione dowody naukowe nastrożają szereg wątpliwości, które rozstrzygnąć może jedynie weryfikacja stosowania terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Po pierwsze, nie udowodniono poprawy compliance, zatem połączenie obu substancji czynnych w jednym produkcie może nie wpłynąć na poprawę zachowań w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich.

Terapia lekiem Rosulip Plus jest tańsza niż leczenie skojarzone i stanowi tańsze leczenie niż monoterapia ezetymibem, co z punktu widzenia kosztów terapii ponoszonych przez NFZ wydaje się być korzystną alternatywą. Niemniej z drugiej strony należy wskazać, że nie ma wytycznych i zaleceń określających po jakim czasie stosowania monoterapii należy rozważyć u pacjenta stosowanie leczenia skojarzonego (wskazuje się, że może to być indywidualna kwestia pacjenta), a ocena bezpieczeństwa terapii złożonej opiera się głównie na krótkoterminowych obserwacjach. Zatem nie można na chwilę obecną określić jaki może być stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego ocenianej terapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib) 10 mg+10 mg x 30 szt., Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), 20 mg+10 mg x 30 szt., tabletki, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [redacted] dla opakowanie Rosulip Plus 10 mg+10 mg x 30 szt., [redacted] – Rosulip Plus 20 mg+10 mg x 30 szt.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: [redacted]

[redacted] Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia to jednostka chorobowa charakteryzująca się zwiększonym stężeniem cholesterolu LDL w osoczu. Zbyt wysoki poziom cholesterolu jest jednym z trzech najważniejszych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym zawałów serca i udarów mózgu (obok nadciśnienia tętniczego i palenia papierosów).

Hipercholesterolemia może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Postać pierwotna związana jest z wystąpieniem określonych mutacji genetycznych z równoczesnym wystąpieniem czynników środowiskowych (forma pierwotna związana z mutacją monogenową, rodzinny defekt apolipoproteiny, forma wielogenowa związana z licznymi polimorfizmami). Postać wtórna często występuje w przypadku przebiegu licznych chorób jako jeden z ich objawów (np. niedoczynności tarczycy, zespołu nerczycowego) lub też jako efekt stosowania określonych farmaceutyków (np. progestagenów, kortykosteroidów, niektórych β -blokerów). W zależności od wytycznych nieprawidłowe wartości stężenia cholesterolu LDL w osoczu określone są jako poziomy LDL-C ≥ 3 mmol/l (115 mg/dl) oraz TC $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl) w krajach europejskich.

Badanie NATPOL 2011 (Grabańska 2012) wykazało, że zbyt wysoki poziom całkowitego cholesterolu, tj. 190 mg/dl (miligramów na decylitr), ma 61 proc. (ok. 18 mln) dorosłych Polaków w wieku 18-79 lat, a aż 65 proc. chorych o tym nie wie.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne dotyczące hipercholesterolemii zalecają stosowanie leczenia skojarzonego w postaci podawania statyn z inhibitorem wchłaniania cholesterolu, lekiem wiążącym kwasy żółciowe, fibratem lub kwasem nikotynowym, po niepowodzeniu wcześniej wdrożonej monoterapii składającej

się z tolerowanej dawki statyn. Terapia polegająca na podawaniu statyny i ezetymibu jest zalecana w wytycznych praktyki klinicznej, w sytuacji gdy pacjenci z hipercholesterolemią nie mogą osiągnąć celu terapeutycznego statyną w monoterapii.

Alternatywną technologią medyczną dla wnioskowanego świadczenia jest podawanie produktów farmaceutycznych zawierających rozuwastatynę i ezetymib w być w oddzielnych produktach w dawkach odpowiadających produktowi złożonemu.

Rekomendacja ICSI 2013 zaznacza, że 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 (zalecenie silne).

W Polsce ze środków publicznych aktualnie finansowany w ramach wykazu leków refundowanych stanowiącego załącznik do Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. jest jeden lek zawierający ezetymib w postaci tabletek Ezetrol. Rozuwastatyna jest dostępna w postaci produktów leczniczych: Ridlip tabl. (5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg), Rosutrox, tabl. powl., (10 mg, 20 mg, 40mg), Roswera, tabl. (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg), Suwardio, tabl. powl. (10 mg, 20 mg), Zahron, tabl. powl., (20 mg, 40 mg), Zaranta, tabl. powl., (10 mg, 20 mg).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Rosulip Plus zawiera rozuwastatynę i ezetymib.

Rozuwastatyna to wybiórczy inhibitor HMG-CoA, powoduje zwiększenie liczby wątrobowych receptorów LDL na powierzchni komórki, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL, a także hamuje wątrobową syntezę VLDL, zmniejszając tym samym całkowitą ilość VLDL i LDL.

Ezetymib hamuje wchłanianie cholesterolu poprzez związanie się z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego, co powoduje zmniejszenie ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Połączenie dwóch różnych mechanizmów działania ma zapewnić uzupełniającą się redukcję stężeń cholesterolu.

Objęcie refundacją jest wnioskowane dla stosowania produktu leczniczego Rosulip Plus 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.

Produkt leczniczy Rosulip Plus jest zarejestrowany jako dodatkowe leczenie farmakologiczne stosowane przy równoczesnym zachowaniu odpowiedniej 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.

Przedłożony wniosek o refundację dotyczy dwóch rodzajów opakowań: Rosulip Plus, kapsułki twarde, 10 mg+10 mg x 30 szt., EAN 5909991192365 oraz Rosulip Plus, kapsułki twarde, 20 mg+10 mg x 30 szt., EAN 5909991192303. W Polsce dopuszczony do obrotu jest także Rosulip Plus w dawce 40mg+10mg w opakowaniach po 30 szt., 60 szt., 90 szt. Dawki określone we wniosku o objęcie refundacją są także dostępne w opakowaniach po 60 i 90 sztuk.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W przedłożonych przez wnioskodawcę analizach nie przedstawiono badań odnoszących się dokładnie do wnioskowanej technologii. Opisane badania dowodzą skuteczności leczenia skojarzonego za pomocą oddzielnych preparatów zawierających rozuwastatynę i ezetymib (ale nie do leczenia za pomocą jednego preparatu zawierającego obie substancje (Rosulip Plus) względem monoterapii rozuwastatyną. W związku z tym odnalezione badania potwierdzają jedynie istniejącą już praktykę kliniczną opartą na leczeniu skojarzonym. Należy jednak pamiętać że stosowanie leczenia skojarzonego jest zalecane jedynie przy braku wystarczających efektów stosowania odpowiedniej diety i statyny.

W dalszej ocenie terapii w analizach wnioskodawcy założono, że efektywność kliniczna produktu złożonego Rosulip Plus będzie porównywalna do efektywności klinicznej rozuwastatyny i ezetymibu podawanych w ramach terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu.

Bezpieczeństwo:

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono także analizę pod kątem bezpieczeństwa stosowania politerapii z użyciem rozuwastatyny i ezetymibu w porównaniu do stosowania samej rozuwastatyny.

Ze względu na fakt, że powyższe porównanie obejmuje jedynie część komparatora należy mieć na uwadze, że wnioskowana technologia nie ma w pełni przeprowadzonych badań na populacji docelowej, przez co wnioskowanie na poniższych danych jest ograniczone. Technologia wnioskowana obejmuje stosowanie obu substancji w jednej tabletkie, w związku z tym działania niepożądane mogą być różne od tych obserwowanych w politerapii za pomocą dwóch oddzielnych produktów (2 tabletki).

Badania EXPLORER, ACTE, badania Kawashiri 2012, badania Kosoglou 2004 opierały się na porównaniu politerapii za pomocą rozuwastatyny i ezetymibu, w stosunku do monoterapii rozuwastatyną. Charakterystyka badań obejmowała także takie badania, w których rozuwastatyna była stosowana w politerapii i monoterapii w dawkach innych niż wskazane w produkcie leczniczym Rosulip Plus (badanie ACTE). W badaniach okres obserwacji trwał od 7 do 14 dni (badanie Kosoglu) do 16 tygodni (badanie Kawashiri 2012).

W wyniku analizy powyższych badań nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych, przynajmniej 1 działania niepożądanego, poważnych działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, poważnych działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych prowadzących do zgonu, działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, dolegliwości układu mięśniowo-szkieletowego, bólu mięśniowego, działań niepożądanych występujących z częstością $\geq 2\%$ w każdej z grup: ból mięśni, nudności, zwiększone stężenie ALAT, dusznica bolesna.

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dla leku Rosulip Plus do częstych (1-10 działań/100 pacjentów) działań niepożądanych zaliczamy cukrzycę, zawroty głowy, osłabienie, zmęczenie, zaparcia, nudności, biegunka, wzdęcia, bóle brzucha, bóle głowy, bóle mięśni, zwiększenie aktywności ALAT i/lub AspAT.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Roswera informuje, że substancja czynna rozuwastatyna (główna substancja lecznicza) stosowana w dużych dawkach (zwłaszcza w dawce 40 mg) może powodować wystąpienie białkomoczu (proteinurii). Białkomocz jest zwykle przemijający i nie stanowi zapowiedzi ostrej lub postępującej choroby nerek. Rozuwastatyna, podobnie jak inne statyny, może powodować wystąpienie miopatii, czyli chorób mięśni objawiających się ich bólem, osłabieniem czy nadmierną wrażliwością na dotyk. Miopatia manifestuje się poprzez zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej (CK). Kinaza ta jest enzymem ważnym dla pracy mięśni, a jej aktywność stanowi wskaźnik biochemiczny uszkodzenia mięśni. Miopatia może prowadzić do wystąpienia rabdomiolizy, zespołu objawów związanych z uszkodzeniem i rozpadem mięśni. Rabdomioliza może stanowić zagrożenie życia. Rabdomiolizie może towarzyszyć ostra niewydolność nerek, w bardzo rzadkich przypadkach prowadząca do śmierci. Ryzyko wystąpienia miopatii i/lub rabdomiolizy jest zależne od stosowanej dawki leku.

Równoległe stosowanie ezetymibu może zwiększać ryzyko wystąpienia rabdomiolizy. Należy zachować ostrożność w przypadku równoległego stosowania obu preparatów. Nie należy stosować preparatu jeżeli występują ostre, ciężkie objawy mogące świadczyć o wystąpieniu miopatii lub sytuacji zwiększające ryzyko wystąpienia wtórnej niewydolności nerek na skutek rabdomiolizy (np. sepsa, niedociśnienie tętnicze, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, niekontrolowana padaczka, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe).

Dane uzyskane dla innych statyn wskazują, że ryzyko wystąpienia zapalenia mięśni i miopatii zwiększa się w przypadku równoległego stosowania niektórych leków, takich jak: fibraty (w tym gemfibrozyl), leki przeciwgrzybicze (itakonazol, ketokonazol), inhibitory proteazy HIV, antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna), cyklosporyna, kwas nikotynowy (niacyna), ezetymib. Nie zaleca równoległego stosowania gemfibrozylu. Nie zaleca się równoległego stosowania inhibitorów proteazy. W przypadku występowania hipercholesterolemii wtórnej spowodowanej niedoczynnością tarczycy lub zespołu nerczycowego lekarz zaleci odpowiednie leczenie choroby podstawowej przed rozpoczęciem stosowania preparatu. Sporadycznie, stosowanie preparatów z grupy statyn może być związane z wystąpieniem śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania. U chorych ze zwiększonym stężeniem glukozy na czczo (5,6–6,9 mmol/l) stosowanie rozuwastatyny jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Ezetrol informuje, że jednoczesne stosowanie ezetymibu i statyny jest przeciwwskazane w ciąży i okresie karmienia piersią oraz u osób z czynną chorobą wątroby lub z niewyjaśnionym zwiększeniem stężenia aminotransferaz w surowicy. Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania ezetymibu w skojarzeniu z fibratami. Szczególną ostrożność należy zachować u chorych leczonych cyklosporyną. Nie zaleca się stosowania ezetymibu u osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

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

Ocenę opłacalności terapii produktem skojarzonym Rosulip Plus w postaci tabletek zawierających dwie substancje lecznicze: ezetymib i rozuwastatynę wnioskodawca przeprowadził wykorzystując technikę minimalizacji kosztów (CMA). Leczenie produktem złożonym Rosulip Plus zawierającym ezetymib i rozuwastatynę porównano z terapią skojarzoną ezetymibem i rozuwastatyną podawanych w dwóch oddzielnych produktach. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Przyjęto pięcioletni horyzont czasowy. Uwzględniono koszty leków, koszty opieki wspomagającej/dodatkowej opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji (koszt nieróżniący).

Analiza podstawowa wykazała niższe koszty leczenia za pomocą Rosulipu Plus w porównaniu do terapii skojarzonej obejmującej zastosowanie oddzielnych preparatów z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej (odpowiednio [redacted]) w założonym horyzoncie czasowym. Analiza wrażliwości nie zmienia wniosku wobec analizy podstawowej. Koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z perspektywy płatnika publicznego w modelu został nieprawidłowo podany ([redacted]), jednak koszt ten nie jest kosztem różnicującym w przypadku porównania obejmującego interwencje ocenianą a komparator.

[redacted]

Na wiarygodność oszacowań w analizach wnioskodawcy wpływa:

- założenie dotyczące 5-letniego horyzontu czasowego. Przy braku jakichkolwiek różnic w stosowaniu terapii i braku podstaw do wykazywania jakichkolwiek różnic, podstawowym kosztem różniącym są koszty stosowanych leków. Dla oszacowania tych różnic wystarczający jest miesięczny (maksymalnie roczny horyzont czasowy)
- założenie o dyskontowaniu kosztów, które nie ma miejsca w krótszym horyzoncie czasowym.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z czym zachodzą okoliczności opisane art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

Cena zbytu netto wnioskowanych opakowań leku Rosulip Plus jest niższa niż aktualna wysokość limitu finansowania dla kosztu terapii skojarzonej rozuwastatyny i ezetymibu. Cena wynikająca z art. 13 wynosi [redacted] dla opakowania 10 + 10 mg oraz [redacted] dla opakowania 10+20 mg z perspektywy wspólnej.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją preparatu złożonego Rosulip Plus wnioskodawca przedstawił w 3-letnim horyzoncie czasowym (od 01.01.2015 r. do końca 2017 r.). Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego i osobno z perspektywy pacjenta.

Według wyliczeń wnioskodawcy w wariantcie podstawowym objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z oszczędnościami z perspektywy NFZ w wysokości: [redacted] a także z perspektywy pacjenta w wysokości: [redacted]

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

[redacted] oraz oszczędnościami lub dodatkowymi kosztami z perspektywy pacjenta w wysokości: [redacted]

Powyższe wyliczenia wymagają jednak komentarza dotyczącego ich ograniczeń.

Liczbę pacjentów oszacowano na podstawie ekstrapolacji liczby osobolat terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Ezetrol. Liczbę osobolat oparto na podstawie danych kwartalnych ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Ezetrol od IV.2012 do IX.2014 r. W kolejnym kroku osobolata terapii ezetymibem ekstrapolowano na 3-letni horyzont czasowy. Należy pamiętać,

że podana liczba pacjentów wyliczona w ten sposób nie odpowiada dokładnie grupie docelowej ujętej we wniosku refundacyjnym dla produktu Rosulip Plus. Grupa ta obejmuje pacjentów przyjmujących ezetymib w monoterapii, terapii skojarzonej z rozuwastatyną w różnych dawkach (nie tylko w dawkach wnioskowanych w produkcie Rosulip Plus), terapii skojarzonej z innymi statynami. Dodatkowo uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego dotyczącego odsetka pacjentów stosujących terapię skojarzoną ezetymibem z rozuwastatyną w dawkach objętych wnioskiem refundacyjnym. Na podstawie powyższych wyliczeń określono przejęcie rynku po wprowadzeniu do refundacji produktu leczniczego Rosulip Plus na 12,2% w 2015 roku, 24,4% w 2016 roku, 36,7% w 2017 roku.

Należy pamiętać, że szacunkowe określenie populacji objętej leczeniem po pozytywnej decyzji refundacyjnej jest trudna do określenia. Liczbę pacjentów u których może być wnioskowana technologia medyczna waha się od ok 100 osób do ponad 6 tysięcy (Rok 1: 2 174 (zakres: 106 – 6 209), Rok 2: 2 257 (zakres 104 – 6 721), Rok 3: 2 340 (zakres 102 – 7 234)). W przeprowadzonych analizach przyjęto, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej populacja objęta leczeniem za pomocą produktu Rosulip Plus będzie wynosić w pierwszym roku refundacji 197 (0 – 1 805), w drugim roku 410 (0 – 4 240), w trzecim 638 pacjentów (1 – 4 563).

Dodatkowo, wprowadzenie wnioskowanego produktu leczniczego do grupy limitowej 48.0 - Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego może spowodować zmianę leku wyznaczającego limit (najprawdopodobniej lekiem tym będzie Rosulip Plus) co może doprowadzić do obniżenia wysokości limitu finansowania w grupie, a co za tym idzie, zwiększenia kosztów po stronie pacjenta stosującego ezetymib w monoterapii. Może to doprowadzić do sytuacji, w której pacjenci po krótkim czasie trwania terapii łączonej z ezetymibem będą preferowali przejście do terapii skojarzonej opartej na stosowaniu leku Rosulip Plus ze względu na niższe koszty ezetymibem i niższą dopłatę pacjenta w porównaniu do terapii łączonej z ezetymibem.

W analizach wnioskodawcy rozważono finansowanie produktu leczniczego Rosulip Plus w ramach nowej grupy limitowej (jako jedyny odpowiednik produktu złożonego zawierającego w swym składzie ezetymib z rozuwastatyną), a także włączenie Rosulipu Plus do istniejącej grupy limitowej 48.0 przy równoczesnym założeniu, że nie będzie on traktowany jako kolejny odpowiednik ezetymibu ze względu na zawieranie w składzie rozuwastatyny. Na podstawie art. 5 ustawy o refundacji leków podstawą obliczeń DDD produktów wieloskładnikowych jest substancja o najwyższym koszcie. Do wyliczeń założono, że podstawą limitu finansowania w nowej, osobnej grupie limitowej będzie cena zawierająca 20 mg rozuwastatyny, czyli droższe opakowanie.

W opinii Agencji istotne jest wskazanie, że obniżenie limitu finansowania dla ezetymibu może wpłynąć na szybsze zastosowanie u pacjentów terapii produktem złożonym, przez co przejęcie rynku po wprowadzeniu do refundacji leku Rosulip Plus będzie następować szybciej i w większym stopniu niż założono w analizach wnioskodawcy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej ze względu na fakt że analiza wpływu na budżet nie wykazała wzrostu wydatków NFZ związanej z refundowaniem produktu leczniczego Rosulip Plus.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione wytyczne (21 dokumentów) dotyczące postępowania w różnych postaciach hipercholesterolemii, dyslipidemii, zapobieganiu chorobom serca i naczyń zalecają stosowanie terapii skojarzonej statyną z ezetymibem, bez sprecyzowania statyny, w leczeniu pacjentów, u których nie można osiągnąć zamierzonego celu terapeutycznego monoterapią statyną. Nie odnaleziono informacji dotyczącej stosowania rozuwastatyny i ezetymibu w postaci produktu złożonego w żadnej z wytycznych.

Wytyczne Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI 2013) wskazują, że terapia skojarzona powinna być stosowana jedynie w indywidualnych przypadkach ze względu na ograniczone dowody naukowe a także na wyższe koszty, złożoność i ryzyko działań niepożądanych.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Rosulip Plus we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono jednak rekomendację dotyczącą innego leku – Rosuzet, który jest produktem zawierającym rozuwastatynę i ezetymib.

W 2014 r. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) wydał pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Rosuzet w dawkach 5/10/20/40 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu po 30 tabl. do leczenia pacjentów z hipercholesterolemią, pod warunkiem spełniania następujących kryteriów: 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. Rosuzet może być także stosowany zamiennie u pacjentów otrzymujących produkty złożone zawierające atorwastatynę i ezetymib lub simwastatynę i ezetymib.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.02.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.248.2015.KWA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: 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; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 55/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), EAN 5909991192365, 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” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 56/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), 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”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), EAN 5909991192365, 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”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib), 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”
3. Raport nr AOTMiT-OT-4350-8/2015. 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
4. Najnowsze standardy diagnostyczne i terapeutyczne dyslipidemii. K. Grabańska, M. Kręgielska-Narożna, P. Bogdański, D. Pupek-Musialik; Forum Zaburzeń Metabolicznych 2012, tom 3, nr 3
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Roswera
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ezetrol