

## Rekomendacja nr 50/2016

z dnia 8 sierpnia 2016

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Atozet,  
ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+20mg, 30 szt.; Atozet,  
ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+40mg, 30 szt.; Atozet,  
ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+80mg, 30 szt.; 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”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego

- Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+20mg, 30 szt.;
- Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+40mg, 30 szt.;
- Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+80mg, 30 szt.;

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” **pod warunkiem** ustalenia ceny leku uwzględniającej dopłaty pacjentów na poziomie nie wyższym niż obecnie (przy stosowaniu terapii skojarzonej ezetymib+statyna).

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Atozet we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym (ezetymib+atorwastatyna) a obecnie refundowanym komparatorem, tj. terapia skojarzoną (ezetymib+atorwastatyna). Należy jednak podkreślić, uzyskane wyniki mogą wskazywać na porównywalną skuteczność obydwu terapii (m.in.

wykazano równoważność w zakresie redukcji LDL-C zgodnie z przyjętymi przez badaczy kryteriami). Aczkolwiek należy mieć na uwadze, że powyższe wnioskowanie oparto na badaniach, w których populacja była szersza od wnioskowanej do objęcia refundacją.

Analiza ekonomiczna ( z perspektywy NFZ) wykazała, że stosowanie ezetymibu z atorwastatyną w ramach terapii złożonej jest tańsze od terapii skojarzonej osobnymi produktami jednoskładnikowymi. Należy przy tym zauważyć, że analiza podstawowa zakłada włączenie leku Atozet do istniejącej grupy limitowej, co jest niezgodne z zapisami ustawy refundacyjnej. W przypadku utworzenia nowej grupy limitowej wnioskowanie uległo zmianie tylko dla opakowania leku 10+20 mg.

W ramach analizy wpływu na budżet wykazano zmniejszenie wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu Atozet i włączenia go do istniejącej grupy limitowej. W przypadku utworzenia nowej grupy limitowej oszacowania wykazują wzrost wydatków płatnika publicznego.

Szczególnie istotne jest uwzględnienie dopłat pacjentów, które w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii mogą ulec podwyższeniu. W związku z powyższym Prezes Agencji sugeruje takie skalkulowanie ceny produktu leczniczego Atozet, które pozwoli na zachowanie obecnej wysokości dopłat pacjentów do terapii skojarzonej dwoma osobnymi preparatami.

Wnioskowana technologia medyczna stanowić może pożądaną przez pacjentów opcję terapeutyczną, ze względu na jednotabletkową postać leku. Należy mieć przy tym na uwadze, że analiza wpływu na budżet nie zawierała oszacowań uwzględniających stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich, co w przypadku zmiany schematu terapii z dwóch na jedną tabletkę może ulec zmianie. Wzrost stosowania się do zaleceń może w rzeczywistości wpływać na budżet płatnika publicznego.

Należy także mieć na uwadze, że lek Atozet może stanowić opcję terapeutyczną również dla pacjentów stosujących inne statyny w skojarzeniu z ezetymibem, co nie zostało uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet. Przejęcie rynku nie tylko atorwastatyny ale także innych statyn może wpływać na rzeczywiste wydatki płatnika publicznego.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+20mg, 30 szt., kod EAN:5909991226558; cena zbytu netto: ██████████
- Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+40mg, 30 szt. kod EAN: 5909991226633; cena zbytu netto: ██████████
- Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+80mg, 30 szt., kod EAN:5909991226725; cena zbytu netto: ██████████

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej i poziom odpłatności: lek dostępny w aptece na receptę z odpłatnością 30%, w ramach istniejącej grupy limitowa 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. Wniosek nie zawiera propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Hipercholesterolemia (ICD-10 E 78.0 - Czysta hipercholesterolemia) to zwiększone stężenie cholesterolu LDL (z ang. low density lipoproteins; LDL-C) w osoczu. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego za nieprawidłowe u ludzi zdrowych uznaje się stężenie LDL-C  $\geq 3$  mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego  $\geq 5,0$  mmol/l (190 mg/dl).

Można wyróżnić następujące postaci hipercholesterolemii:

1. pierwotna – będąca wynikiem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych:
  - rodzinna (monogenowa):
    - postać homozygotyczna (nieaktywny receptor LDL) wiąże się z bardzo dużym stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) najczęściej 18 – 31 mmol/l (700 – 1200 mg/dl) oraz z rozwojem miażdżycy we wczesnym dzieciństwie. Poziom LDL-C u tych chorych wynosi 600 - 1000 mg/dl (15,5 mmol/l - 25,8 mmol/l);
    - postać heterozygotyczna (połowa cząsteczek receptora LDL jest aktywna), w której stężenie TC wynosi zazwyczaj 5 – 10 mmol/l (200 – 400 mg/dl), a miażdżycy pojawia się w późniejszym wieku (u mężczyzn w 4 lub 5 dekadzie życia, a u kobiet 10 lat później). Stężenie LDL-C w tej populacji 2-krotnie przekracza normę (190-350 mg/dl),
  - wielogenowa – jest uwarunkowana licznymi polimorfizmami genowymi i jednocześnie nieprawidłową dietą (bogatą w nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol), u chorych stężenie LDL-C jest zwykle mniejsze niż w hipercholesterolemii monogenowej i wynosi  $\geq 190$  mg/dl,
2. wtórna – do głównych przyczyn podwyższonego poziomu LDL-C w osoczu należą: inne choroby (m. in. niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, choroby wątroby z cholestazą), stosowanie określonych leków (np. progestagenów, kortykosteroidów, niektórych  $\beta$ -blokerów), zespół Cushinga oraz jadłowstręt psychiczny.

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

Stężenie LDL-C  $\geq 3,0$  mmol/l występuje u 57,8% dorosłych Polaków. Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej to 1/mln osób, rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej – 1/500 lub więcej. Szacuje się, że w Polsce hipercholesterolemia heterozygotyczna może dotyczyć ponad 80 tys. osób.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, ezetymib w skojarzeniu ze statyną jest najczęściej wskazywaną opcją terapeutyczną, gdy nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i gdy zmiana jednej statyny na inną nie przynosi pożądanych rezultatów.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. Poz. 68), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu identycznym z podanym we wniosku jest jeden produkt leczniczy, zawierający ezetymib.

We wskazaniach zbliżonych do przedstawionego we wniosku, objęte refundacją są leki z grupy statyn (atorwastatyna, lowastatyna, rosuwastatyna, simwastatyna).

Do innych leków refundowanych w leczeniu chorób związanych z nieprawidłową gospodarką lipidową należą fibraty, tj. ciprofibrat i fenofibrat, jednak preparaty zawierające te substancje są zarejestrowane jako uzupełnienie postępowania nefarmakologicznego w zakresie następujących wskazań:

- leczenie ciężkiej hipertriglicerydemii z małym stężeniem cholesterolu o dużej gęstości (HDL) lub bez;
- mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane;
- mieszana hiperlipidemia u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenia triglicerydów oraz cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Atozet (ATO) zawiera ezetymib i atorwastatinę, dwa związki zmniejszające stężenie lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania. Produkt leczniczy Atozet powoduje zmniejszenie zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, apolipoproteiny B (Apo B), triglicerydów (TG) oraz cholesterolu z lipoprotein o gęstości innej niż duża (nie-HDL-C), a także powoduje zwiększenia stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) poprzez podwójne hamowanie wchłaniania i syntezy cholesterolu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wnioskowany lek jest wskazany do stosowania.

- jako leczenie wspomagające wraz z dietą u osób dorosłych z pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub niewystępującą rodzinnie) hipercholesterolemią bądź mieszaną hiperlipidemią, w przypadku których odpowiednie jest stosowanie produktów leczniczych złożonych:
  - pacjenci z nieodpowiednią kontrolą choroby przyjmujący statyny w monoterapii;
  - pacjenci leczeni już statynami i ezetymibem.
- jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u osób dorosłych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza lipoprotein o małej gęstości [LDL]).

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie dorosłych z hipercholesterolemią LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującą 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. Brak jest ww. wskazania w ChPL Atozet.

### **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.*

Ocenę skuteczności ATO przeprowadzono w porównaniu z ezetymibem + atorwastatyną (EZE+AS) podawanymi w oddzielnych preparatach. Do analizy włączono 1 publikację opisującą 2 badania RCT (badanie kliniczne z randomizacją, ang. randomized clinical trial) bezpośrednio porównujące skuteczność preparatu Atozet względem komparatora (publikacja Bays 2015). Liczba pacjentów włączona do badań wynosiła 406 i 328 osoby, zaś okres obserwacji wynosił 2x6 tygodni. Badania zostały ocenione na 5/5 punktów w skali Jadad.

#### *Skuteczność*

W badaniach analizowano punkty końcowe obejmujące:

- zmianę poziomu LDL-C względem wartości wyjściowych
- względną zmianę parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej (poziom TC, TG, Nie-HDL-C, apolipoproteiny B)

Analiza statystyczna nie wykazała, aby stosowanie terapii złożonej (ATO) powodowało istotne statystycznie różnice w zakresie ww. punktów końcowych w porównaniu do terapii skojarzonej.

#### *Skuteczność praktyczna*

W analizie klinicznej nie przedstawiono badań opisujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

#### *Bezpieczeństwo*

W zakresie analizy bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie przeprowadzonego porównania.

Nie zarejestrowano wystąpienia zgonu w żadnej z badanych grup. Ponadto nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem, także w ocenie badacza.

Częstość przerwania leczenia z powodu wystąpienia klinicznych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. 1,6% chorych z grupy otrzymującej terapię złożoną ATO przerwało udział w badaniu w porównaniu do 2,6% w grupie leczonej terapią skojarzoną (EZE/AS).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Atozet podczas stosowania leku brak jest zdarzeń niepożądanych, do których występowania dochodzi bardzo często ( $\geq 1/10$ ). Do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: biegunka i ból mięśni.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Badania opisane w publikacji Bays 2015 zostały przeprowadzone na podstawie oceny parametrów biochemicznych, nie wykazano natomiast związku pomiędzy poprawą tych parametrów a wpływem na istotne klinicznie punkty końcowe (m.in. częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych).

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Badania włączone do analizy klinicznej zostały przeprowadzone na populacji szerszej niż wnioskowana tj. wśród chorych z hipercholesterolemią z poziomem LDL-C ( $> 100$  mg/d) oraz leczonych jak i nieleczonych statynami przed włączeniem do badania. W związku z powyższym przedstawione wyniki badań, z uwagi na mniej zaawansowaną postać choroby, mogą być zawyżone. Ponadto w badaniach nie zamieszczono informacji na temat rekrutacji

pacjentów w stanie po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanie po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, z hipercholesterolemią rodzinną.

- Wyniki dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa terapii atorwastatyną w skojarzeniu z ezetymibem raportowano w badaniach dla relatywnie krótkiego okresu obserwacji (6 tygodni). Należy mieć na uwadze, że przyjęty czas obserwacji może być niewystarczający do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia terapią złożoną z dwóch substancji czynnych.
- Włączone do analizy badania porównywały zastosowanie produktu złożonego zawierającego atorwastatynę w połączeniu z ezetymibem w dawce 20 mg i 40 mg. Nie odnaleziono natomiast badań dla dawki 80 mg. Należy mieć na uwadze, że przyjmowanie przez pacjentów wyższych dawek statyn, może się wiązać z wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme – RSS).

### **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 próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 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 efektywności kosztowej ATO przeprowadzono względem terapii skojarzonej EZE+AS. Porównanie przeprowadzono przy użyciu analizy minimalizacji kosztów (CMA) w 30 dniowym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjent+NFZ).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Atozet w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w tych samych dawkach wiąże się z mniejszymi kosztami z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

- ATO w dawce 10 mg + 20 mg jest tańszy o 5,73 zł z perspektywy NFZ i [ ] perspektywy wspólnej

- ATO w dawce 10 mg + 40 mg jest tańszy o 11,45 zł z perspektywy NFZ i [ ] perspektywy wspólnej
- ATO w dawce 10 mg + 80 mg jest tańszy o 22,90 zł z perspektywy NFZ i [ ] z perspektywy wspólnej

Brak jest możliwości wyznaczenia ceny zbytu leku, dla której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla leku Atozet w perspektywie NFZ, gdyż bez względu na wysokość ceny wnioskowanego leku jego koszt z perspektywy NFZ będzie ograniczał ustalony dla ezetymibu limit finansowania.

W perspektywie wspólnej cena zbytu leku względem terapii skojarzonej (EZE + AS) dla dawek leków wynoszących 10 mg ezetymibu i 20 mg atorwastatyny wynosi 129,95 zł. W przypadku zastosowania wyższych dawek atorwastatyny wynoszących 40 i 80 mg cena progowa (cena zbytu netto) w perspektywie wspólnej wynosi odpowiednio 136,88 zł i 151,66 zł. Jedynie w przypadku prezentacji zawierającej najniższą dawkę atorwastatyny wyznaczona cena progowa jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto, wynosząca [ ]

W zakresie jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano parametry związane z kosztem atorwastatyny (wielkość minimalna i maksymalna) oraz utworzeniem nowej grupy limitowej dla leku Atozet. Zmianę wartości różnicy kosztów, która wpływa na wnioskowanie uzyskano dla:

- Opakowania Atozet 10+20 mg z perspektywy wspólnej – wnioskowana technologia jest droższa o [ ] (minimalna cena atorwastatyny)
- Opakowania Atozet 10+20 mg z perspektywy NFZ – wnioskowana technologia jest droższa o [ ] (nowa grupa limitowa).

Wyznaczona cena zbytu leku z perspektywy NFZ wynosi dla opakowania Atozet 10+20 mg 129,07 zł. Ceny progowe z perspektywy wspólne nie uległy zmianie względem analizy podstawowej.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Nie odniesiono się do przestrzegania zaleceń lekarskich w zakresie dawkowania oraz częstości przyjmowania leczenia. Należy wskazać, że zmiana leczenia z terapii skojarzonej na terapię złożoną może wiązać się ze wzrostem przestrzegania przez pacjentów zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania leków w porównaniu z koniecznością stosowania jednocześnie dwóch produktów jednoskładnikowych i będzie to stanowiło wartość dodaną do technologii wnioskowanej. Wzrost przestrzegania zaleceń lekarskich może wpływać na większe koszty stosowania produktu leczniczego Atozet.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W ramach analizy podstawowej założono, że produkt leczniczy Atozet będzie stosowany w ramach istniejącej grupy limitowej. Jednak zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej wnioskowana technologia nie spełnia kryteriów zakwalifikowania do tej samej grupy limitowej co ezetymib. Produkt złożony (ezetymib + atorwastatyna) wykazuje inne działanie terapeutyczne i inny mechanizm działania niż pojedyncza substancja ezetymib. Należy wskazać, że parametr ten był testowany w ramach analizy wrażliwości i wskazał na zmianę wnioskowania z perspektywy NFZ dla opakowania o najniższej dawce.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W celach poglądowych przedstawiono ceny zbytu netto innego leku złożonego zawierającego w swoim składzie ezetymib w połączeniu ze statyną – rozuwastatyną (Rosulip Plus).

Wnioskowana cena zbytu netto obydwu opakowań leku Rosulip Plus, jest niższa od cen wszystkich trzech opakowań leku Atozet (cena opakowań Rosulip Plus wynosi [REDACTED] [REDACTED]). Należy zaznaczyć, że lek Rosulip Plus nie jest dostępny w opakowaniach zawierających większe dawki rozuwastatyny 30 i 40 mg, natomiast wnioskowane dawki leku Atozet uwzględniają maksymalną dawkę atorwastatyny. Należy przy tym zaznaczyć, iż zgodnie z analizą wnioskodawcy w przypadku zakwalifikowania leku do istniejącej grupy limitowej 48.0 dopłata pacjenta za lek Atozet przy odpłatności 30% wynosiłaby [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio dla opakowań zawierających 20, 40 i 80 mg atorwastatyny. Przy podobnej kwalifikacji leku Rosulip Plus jego koszt w perspektywie pacjenta wynosiłby odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] w zależności od wielkości dawki atorwastatyny, co oznacza że lek Rosulip Plus w przypadku refundacji mógłby być tańszy zarówno w perspektywie NFZ, jak i perspektywie wspólnej.

Według portalu www.mp.pl cena leku Rosulip Plus osiągnięta na rynku, przy 100% odpłatności za lek, jest niższa niż wnioskowana w 2015 r. i wynosi obecnie 52,37 zł za opakowanie leku, zawierającego 30 tabl. o dawce 10/10 mg i 59,45 zł za tej samej wielkości opakowanie leku o dawce 10/20 mg. Jest to cena znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku Atozet.

### **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. 2015 poz. 345)**

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

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanych badań wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie dostępnym komparatorem zachodzą okoliczność o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.

Urzędowa cena zbytu netto produktu leczniczego Atozet nie powinna być wyższa niż (przy założeniu ceny nie wyższej niż najtańsza dostępną opcja terapeutyczna zawierająca ezetymib+statynę):

- Dla opakowania 10+20 mg – 125,39 zł
- Dla opakowania 10+40 mg – 128,55 zł
- Dla opakowania 10+80 mg – 134,87 zł

### **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 publicznego przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie Atozet po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 2 360 i 4 568 osób w kolejnych latach finansowania (analiza podstawowa).

Przeprowadzona analiza wpływu na budżet wskazuje na zmniejszenie wydatków NFZ w przypadku objęcia refundacją preparatów Atozet wynoszące w kolejnych latach 195 133 zł i 379 506 zł.

Analiza wrażliwości wskazała, że w wariancie minimalnym analizy zmniejszenie wydatków NFZ wyniesie 171 259 zł, 333 076 zł, zaś w wariancie maksymalnym: 356 862 zł, 379 590 zł w kolejnych latach refundacji. Zmiana ta wynika z uwzględnienia alternatywnych wielkości populacji.

W wariancie zakładającym utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Atozet oszacowania wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w porównaniu ze scenariuszem „istniejącym” od ok. [ ] w I roku do [ ] w II roku refundacji.

#### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Oszacowania dotyczące liczebności populacji, które mogą stosować preparat Atozet dokonano na podstawie danych sprzedażowych ezetymibyu i atorwastatyny. W modelu uwzględniono jedynie pacjentów, którzy przyjmują obecnie terapię skojarzoną tymi dwoma preparatami. Nie uwzględniono natomiast pacjentów, którzy stosują terapię skojarzoną z inną statyną. Należy zaznaczyć, że w warunkach rzeczywistych może nastąpić przejmowanie rynku również innych statyn stosowanych w terapii skojarzonej, co będzie się przekładać na zmianę wydatków płatnika publicznego.
- Analiza nie zawiera oszacowań z perspektywy pacjenta, co przy wykazaniu zmniejszenia wydatków po stronie płatnika publicznego, ma istotne znaczenie, gdyż część kosztów może zostać przerzucona na pacjenta.
- W ramach analizy podstawowej założono, że Atozet zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej, co jest niezgodne z ustawą refundacyjną. W ramach analizy wrażliwości testowano parametr zakładający utworzenie nowej grupy limitowej dla Atozetu, zaś uzyskane wyniki wskazują na zwiększenie się wydatków płatnika.

#### Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na fakt, iż zastosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z dopłatą świadczeniobiorcy, zaś wnioskodawca nie przeprowadził analizy z perspektywy pacjentów, przeprowadzono obliczenia własne dotyczące zmiany wydatków pacjenta wynikającej z zastąpienia terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny preparatem złożonym Atozet. Wydatki pacjenta przedstawiono w horyzoncie miesięcznym, przyjmując  $365,25 / 12 = 30,43$  dni w miesiącu oraz przyjęto uśredniony koszt atorwastatyny.

Obliczenia własne wskazują na wzrost kosztów miesięcznej terapii dla pacjenta o maksymalnie [ ] w przypadku zastąpienia terapii skojarzonej preparatami jednoskładnikowymi terapią preparatem Atozet refundowanym w ramach grupy limitowej 48.0 oraz na spadek kosztu miesięcznej terapii o co najmniej [ ] w przypadku refundacji preparatu Atozet w ramach nowej grupy limitowej.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

## **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Nie dotyczy.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 25 rekomendacji klinicznych (Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych 2013, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne/Polska Grupa Robocza International University Family Medicine Club 2012, Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia 2012, Deklaracja Sopocka 2011, European Atherosclerosis Society 2013, European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention 2011, 2012, National Institute for Health and Care Excellence 2015, 2016, Finnish Medical Society Duodecim, 2014, Osakidetza and the Basque government's Ministry of Health 2008, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2007, National Lipid Association 2014, American College of Cardiology/American Heart Association 2013, Institute for Clinical Systems Improvement 2013, American Association of Clinical Endocrinologists 2012, Canadian Family Physician 2015, Canadian Cardiovascular Society 2014, Canadian Diabetes Association 2013, Canadian Working Group 2011/2013, Cardiac Society of Australia and New Zealand 2013, Royal Australian College of General Practitioners 2012, National Vascular Disease Prevention Alliance 2012, New Zealand Guidelines Group 2012, International Atherosclerosis Society 2014, The International FH Foundation, 2014).

Według 23 odnalezionych rekomendacji w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib w skojarzeniu ze statyną jest najczęściej wskazywaną opcją terapeutyczną, gdy nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i gdy zmiana jednej statyny na inną nie przynosi pożądanych rezultatów. 3 rekomendacje wskazują, że leczenie skojarzone statyną i ezetymibem jest szczególnie korzystne u chorych nietolerujących wysokich dawek statyn, doświadczających działań niepożądanych ich stosowania. Ezetymib może być łączony z każdą ze statyn, w dowolnych dawkach. Jednakże decyzję o włączeniu innego leku do terapii statyną należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka, które wynika ze stosowania terapii skojarzonej, ponieważ istnieją dowody na szkodliwość tej terapii w porównaniu z monoterapią statynami (1 rekomendacja).

Odnalezione rekomendacje nie są spójne pod kątem siły zaleceń. O ile w zaleceniach wskazano siłę rekomendacji, to są one od niskiej do wysokiej. W przypadku poziomu wiarygodności danych tylko w jednej rekomendacji podano, że zalecenia zostały wydane na podstawie przeglądu systematycznego / meta-analizy / przynajmniej jednego RCT / testów diagnostycznych dobrej jakości.

Terapia skojarzona jest też zalecana u osób znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka choroby miażdżycowej (ChM), do których zaliczają się pacjenci po przebytych zawałach mięśnia sercowego lub po rewaskularyzacji tętnicy wieńcowej oraz innych tętnic, oraz u pacjentów, którzy nie tolerują wysokich dawek statyn lub doświadczają silnych działań niepożądanych w związku z ich stosowaniem (5 rekomendacji). W Polsce wg obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień złożenia wniosku, z leków, które mogą być stosowane w skojarzeniu ze statynami, refundacją objęte są produkty zawierające ezetymib i fibraty (ciprofibrat i fenofibrat). Jednak zgodnie w

przeprowadzonym przeglądem, włączenie do terapii fibratów zalecane jest w przypadku niepowodzenia monoterapii statynami u osób z mieszaną dyslipidemią. Wśród innych możliwych terapii skojarzonych ze statyną stosowanych w hipercholesterolemii, wymienia się włączenie żywicy jonowymiennej lub kwasu nikotynowego. Jednak wg NICE [NICE 2015] w prewencji pierwotnej i wtórnej ChSN nie powinno stosować się połączeń statyn i sekwestrantu kwasu żółciowego (żywica jonowymienna), fibratu, kwasu nikotynowego lub kwasów omega-3.

Odnaleziono także 4 rekomendacje refundacyjne (Haute Autorité de Santé 2016, All Wales Medicines Strategy Group 2015, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2013, 2014) 3 z nich były pozytywne, w jednej nie określono stanowiska. Rekomendacje pozytywne wskazywały zarówno na korzyści zdrowotne oraz zmniejszenie wydatków na refundacje preparatów podawanych oddzielnie. Rekomendacja walijska wskazywała jedynie na niespełnienie warunków formalnych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Atozet (ezetymib/atorwastatyna) w dawce 10 mg / 20 mg i 10 mg / 40 mg jest obecnie refundowany w 12 krajach spośród państw członkowskich UE i EFTA (na 31 wskazanych), a w dawce 10 mg / 80 mg – w 8, w tym w 5 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Chorwacja, Grecja, Portugalia, Słowacja, Węgry). Refundacja we wszystkich krajach wynosi 100%. W 7 krajach refundowane są wszystkie analizowane opakowania leku Atozet.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.05.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.880.2016.6.MKR, PLR.4600.880.2016.5.MKR, PLR.4600.880.2016.4.MKR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+20mg, 30 szt. kod EAN:5909991226558; Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+40mg, 30 szt.kod EAN: 5909991226633; Atozet, ezetimibum+atorvastatinum, tabl. powl., 10+80mg, 30 szt., kod EAN:5909991226725; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 82/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Atozet (ezetimibum + atorvastatinum) kod EAN: 5909991226558, 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; 83/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Atozet (ezetimibum + atorvastatinum) kod EAN: 5909991226633, 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; 84/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Atozet (ezetimibum + atorvastatinum) kod EAN: 5909991226725, 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

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Atozet (ezetimibum + atorvastatinum) kod EAN: 5909991226558, 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

2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Atozet (ezetimibum + atorvastatinum) kod EAN: 5909991226633, 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
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2016 z dnia 8 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Atozet (ezetimibum + atorvastatinum) kod EAN: 5909991226725, 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
4. Raport OT.4350.10.2016 „Wniosek o objęcie refundacją leku Atozet (ezetymib + atorwastatyna) 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””, Data ukończenia 29 lipca 2016r.