



UZUPEŁNIENIE

Ezehron Duo® (produkt złożony: rozuwastatyna + ezetymib, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce produktu leczniczego

W odpowiedzi na pismo numer OT.4330.15.2018.ET_OBa.2 dotyczące niezgodności odnośnie analiz dotyczących wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Ezechron Duo (rosuvastatinum + ezetimibum), tabletki, 20 mg + 10 mg, 56 tabl., EAN: 5906414003390,
- Ezechron Duo, (rosuvastatinum + ezetimibum), tabletki, 20 mg + 10 mg, 28 tabl., EAN: 5906414003383,
- Ezechron Duo (rosuvastatinum + ezetimibum), tabletki, 10 mg + 10 mg, 56 tabl., EAN: 5906414003369,
- Ezechron Duo (rosuvastatinum + ezetimibum), tabletki, 10 mg + 10 mg, 28 tabl., EAN: 5906414003352,
- Ezechron Duo (rosuvastatinum + ezetimibum), tabletki, 5 mg + 10 mg, 56 tabl., EAN: 5906414003338,
- Ezechron Duo (rosuvastatinum + ezetimibum), tabletki, 5 mg + 10 mg, 28 tabl., EAN: 5906414003321,

we wskazaniu: leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii oraz zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

I. Analiza kliniczna (AKL)

Uwaga AOTMiT

1. AKL nie zawiera wskaźnika zapadalności (zachorowalności) dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie ani wyjaśnienia, że nie odnaleziono tego wskaźnika w istniejącym piśmiennictwie naukowym (**§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia**).

Odpowiedź

Szczegółowe dane dotyczące wskaźnika zachorowalności oraz inne istotne informacje dotyczące epidemiologii schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie znajdują się w dokumencie Analiza problemu decyzyjnego, rozdz. 2.2. str. 16-19. Zgodnie z aktualnymi Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), informacje epidemiologiczne (w tym dotyczące zapadalności) należy przedstawić w ramach Analizy problemu decyzyjnego.

Dane dotyczące wskaźnika zapadalności (zachorowalności) dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie przedstawiono dodatkowo również w ramach zmodyfikowanej Analizy klinicznej (wersja z 22.10.2018; rozdz. 3.), zgodnie ze zgłoszoną przez analityków AOTMiT niezgodnością.

Uwaga AOTMiT

2. Brak informacji o poziomie finansowania wybranych komparatorów (**§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia**). Wnioskodawca przyjął, że komparator stanowi jednoczesne stosowanie

rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej, jednak nie przedstawił poziomu finansowania dla preparatów zawierających te substancje.

Odpowiedź

Dane z zakresu poziomu finansowania dla preparatów stanowiących komparator (jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i ezetymibu w odrębnych preparatach w ramach terapii skojarzonej) przedstawione zostały w Analizie ekonomicznej oraz w Analizie wpływu na budżet. Dodatkowo, biorąc pod uwagę zgłoszenie niezgodności z Minimalnymi wymogami, również w ramach zmodyfikowanej Analizy klinicznej (wersja z 22.10.2018) zamieszczono informacje o poziomie finansowania wybranych komparatorów; dane te przedstawiono w rozdz. 3, jak również w tabeli nr 56 w Aneksie, rozdz. 13.13.

Uwaga AOTMiT

3. Dostarczone przez wnioskodawcę opisy strategii wyszukiwania badań nie są możliwe do powtórzenia, m. in. ze względu na nieprawidłowe zastosowanie spójników AND i OR (**§ 4 ust.1 pkt 3 Rozporządzenia w związku z niespełnieniem kryteriów przeglądu systematycznego, o których mowa w § 3 pkt 6**).

Odpowiedź

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, a wyszukiwaniem zajmowały się równoległe dwie osoby. Po pierwszym wyszukiwaniu, na podstawie opisanej strategii w dniu 07 sierpnia 2018 r., druga osoba niezależnie wykonała wyszukiwanie w dniu 13 sierpnia 2018 r.; po ponownym przeanalizowaniu strategii wyszukiwania nie stwierdzono nieprawidłowego zastosowania spójników AND i OR czy też braku możliwości powtórzenia wyszukiwania na podstawie załączonej strategii. Wprowadzono, w celu zwiększenia czytelności, pewne modyfikacje do opisu strategii wyszukiwania zamieszczonej w tabeli nr 25, rozdz. 13.1. (zmiany odnoszą się do zastosowania spójników AND oraz OR w bazie *Embase* i sposobu, w jaki w ww. bazie odczytywane są wyszukiwane złożone frazy). Dodatkowo, zmodyfikowano tabelę nr 26 w celu zwiększenia jej czytelności.

Uwaga AOTMiT

4. Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). We wnioskach przekazanych przez wnioskodawcę drogą elektroniczną wnioskowane wskazanie to: leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii oraz zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, podczas gdy analizy załączone do wniosku analizują produkty Ezehron Duo stosowane w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Odpowiedź

Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Ezechron Duo® obejmuje leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii oraz zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Tytuły analiz załączonych do wniosku wynikają z potrzeby skrócenia, przy jednoczesnym zachowaniu treści i sensu pełnego brzmienia wskazań do stosowania wnioskowanego preparatu, zawartych w Charakterystyce produktu leczniczego:

„Wskazania do stosowania:

Pierwotna hipercholesterolemia

Produkt Ezechron Duo, jako uzupełnienie diety, jest wskazany do leczenia substytucyjnego u dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Stosowanie produktu Ezechron Duo jest wskazane w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. *coronary heart disease*, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.”

W opinii autorów analiz, określenia: „leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii oraz zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym” oraz „w leczeniu substytucyjnym pierwotnej hipercholesterolemii, a także w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych” pozostają tożsame i wynikają z zapisów w ChPL.

Uwaga AOTMiT

5. W AKL nie wymieniono wszystkich punktów końcowych badań włączonych do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia). W tabelach podsumowujących włączone badania (tabela nr 30 w analizie klinicznej wnioskodawcy) nie wymieniono wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacjach opisujących poszczególne badania, np. różnicy w poziomie ApoA1.

Odpowiedź

W tabeli podsumowującej badania włączone do analizy klinicznej nie wymieniono mało istotnych z klinicznego punktu widzenia drugorzędowych punktów końcowych; zostały one uzupełnione w zmodyfikowanej wersji Analizy klinicznej (wersja z 22.10.2018; rozdział 13.4; tabela nr 30).

Uwaga AOTMiT

6. W AKL nie podano liczby lub odsetka osób wykluczonych (*drop-out rate*) z każdego badania włączonego do przeglądu albo informacji o braku takich osób, albo o braku informacji na ten temat w publikacji (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).

Odpowiedź

Zweryfikowano zakres danych odnośnie liczby/ odsetka osób wykluczonych/ utraconych z każdego badania włączonego do analizy klinicznej – uzupełnienia przedstawiono w rozdziale 13.4, w tabeli nr 30 zmodyfikowanej Analizy klinicznej (wersja 22.10.2018).

II. Analiza ekonomiczna

Uwaga AOTMiT

1. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wnioskach, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (**§ 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia**). Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowanie kosztów komparatora nie wydaje się prawidłowe. W ramach analizy podstawowej, w wersji tekstowej analiz, wnioskodawca podaje, że koszt stosowania ezetymibu został określony na podstawie **minimalnego** kosztu stosowania substancji czynnej. Formuła modelu ekonomicznego wskazuje jednak, że koszt ezetymibu oszacowano **przy uwzględnieniu średniej ważonej udziałów poszczególnych produktów tej substancji w rynku**. Jest to założenie niezgodne z aktualną sytuacją rynkową, gdyż w oszacowaniach wnioskodawcy dominujące udziały należały do produktu Ezetrol, który do 1 lipca 2018 r. był jedynym produktem zawierającym ezetymib. Ze względu na umieszczenie tańszych odpowiedników ezetymibu na liście leków refundowanych od 1 lipca 2018 r, można się spodziewać, że udział w rynku produktów tańszych będzie w najbliższym czasie wzrastał. W tej sytuacji wydaje się, że wnioskodawca powinien uwzględnić wariant konserwatywny, w którym koszt stosowania ezetymibu zostałby określony na podstawie kosztu stosowania najtańszego z produktów zawierających ezetymib, przy założeniu przejścia przez niego 100% rynku sprzedaży tych leków.

Przez niespełnienie powyższego przepisu rozporządzenia, za niespełnione uważa się również **§ 5 ust. 2 pkt 6** oraz **§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia**.

Odpowiedź

Zarówno w wersji opisowej raportu jak i w modelu analizy ekonomicznej w wariantcie podstawowym wykorzystano minimalny koszt ezetymibu, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 lipca 2018 roku.

Dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej przedstawione są w arkuszu „Ustawienia”. Wiersz 61. tego arkusza zawiera informacje na temat uwzględnionego kosztu ezetymibu: wysokość tego kosztu w komórkach F61 i H61 oraz „listę rozwijaną” (formant kombi) umożliwiającą wybór estymatora kosztu ezetymibu (średni ważony rynkiem, minimalny lub maksymalny koszt).

Wartości komórek Ustawienia!F61 i Ustawienia!H61, określające wysokość kosztu ezetymibu z perspektywy odpowiednio płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, uwzględniane są w obliczeniach analizy ekonomicznej, w formułach zakresu komórek 'Dane wejściowe'!I178:J184 (koszt ezetymibu) i następnie 'Dane wejściowe'!M178:N184 (koszt ezetymibu i rozuwastatyny, łącznie). Wyniki formuł komórek 'Dane wejściowe'!M184:N184 wykorzystane są do obliczenia sumarycznego kosztu komparatora, który jest przedstawiony w komórkach z zakresu 'Wyniki AE'!F10:F11.

W analizie podstawowej uwzględniono koszt 1 mg ezetymibu w wysokości 0,0758 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 0,0242 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy.

Tabela poniżej przedstawia oryginalne dane z modelu przedłożonego Agencji.

Tabela 1. Koszt jednostkowy poszczególnych preparatów ezetymibu.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Kod EAN	Koszt 1 mg (NFZ)	Koszt 1 mg (pacjent)
<i>Ezetimibum</i>	Ezehron, tabletki, 10 mg	5909991347161	0,0847 PLN	0,0617 PLN
<i>Ezetimibum</i>	Ezen, tabletki, 10 mg	5909991096229	0,0855 PLN	0,0650 PLN
<i>Ezetimibum</i>	Ezetimibe Mylan, tabl., 10 mg	5909991189822	0,0878 PLN	0,0748 PLN
<i>Ezetimibum</i>	Ezetrol, tabl., 10 mg	5909990221066	0,1490 PLN	0,3319 PLN
<i>Ezetimibum</i>	Ezoleta, tabletki, 10 mg	5909991311407	0,0758 PLN*	0,0242 PLN*
<i>Ezetimibum</i>	Mizetib, tabletki, 10 mg	5903060613973	0,0901 PLN	0,0846 PLN
<i>Ezetimibum</i>	Symezet, tabletki w blisterze, 10 mg	5909991347529	0,0801 PLN	0,0423 PLN

* najniższy/minimalny koszt 1 mg ezetymibu zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na 1 lipca 2018 roku

Wszystkie w/w koszty uwzględniają ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 lipca 2018 roku oraz bezpłatne wydawanie leków chorym w wieku 75 lat i starszym (19,2% chorych).

W aktualnym raporcie (wersja 22.10.2018) w wersji opisowej jak i modelu analizy ekonomicznej uwzględniono zaktualizowane dane kosztowe, różniące się od w/w tym, że dodano preparat ezetymibu o kodzie EAN 5909991304416 i zmodyfikowano ceny preparatu ezetymibu o kodzie EAN 5909991347161, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 września 2018 roku. Obydwie modyfikacje obniżają „minimalny” koszt ezetymibu. Niemniej jednak wnioski z analizy nie uległy zmianie, tj. wnioskowana technologia jest tańsza od refundowanego komparatora, niezależnie od perspektywy ekonomicznej.

Uwaga AOTMiT

2. Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Wnioskodawca słusznie wskazuje, że w rozważanym przypadku zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Przedstawiona kalkulacja ceny maksymalnej nie jest jednak prawidłowa. Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, oszacowania w wersji podstawowej analizy powinny zostać przeprowadzone w oparciu o **minimalne** koszty jednoskładnikowych preparatów ezetymibu i

rozuwastatyny (zrównanie z kosztem najtańszego preparatu ezetymibu i najtańszego preparatu rozuwastatyny).

Odpowiedź

Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji oraz zapisy ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych nie definiują technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku kosztów do uzyskiwanych efektów jako najtańszej prezentacji produktu leczniczego danej substancji czynnej.

Skutkiem powyższego w analizie podstawowej uwzględniono najtańszą (i jedyną) opcjonalną technologię refundowaną (ezetymib i rozuwastatyna w osobnych produktach) z estymacją kosztu ezetymibu na poziomie minimalnego kosztu leków wprowadzonych Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 lipca 2018 roku oraz kosztu rozuwastatyny na poziomie średniego ważonego rynkiem kosztu wszystkich leków refundowanych, co odzwierciedlać będzie oczekiwane zmiany w kosztach analizowanych leków (wnioskowana technologia nie będzie przejmować tylko najtańszych prezentacji produktów leczniczych zawierających rozuwastatynę). Co więcej, zarówno wersja opisowa raportu jak i model analizy ekonomicznej zawierały skrajny wariant analizy wrażliwości (scenariusz DSA 37) uwzględniający minimalny koszt zarówno ezetymibu jak i rozuwastatyny.

Niemniej jednak wychodząc naprzeciw zgłoszonej niezgodności z Minimalnymi wymogami, zmodyfikowano wariant podstawowy analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet – realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego w wariantach podstawowych tych analiz uwzględniono minimalny koszt ezetymibu i minimalny koszt rozuwastatyny.

Na uwagę zasługuje, że niezależnie od sposobu estymacji kosztu rozuwastatyny (minimalny lub średni koszt) wnioskowana technologia jest tańsza od refundowanego komparatora z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych. Wpływ wysokości kosztu rozuwastatyny na wysokość cen progowych, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, również wydaje się niewielki (zmiana wysokości tych cen o kilka PLN).

III. Analiza wpływu na budżet

Uwaga AOTMiT

1. BIA nie zawiera wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika publicznego oszacowano na podstawie danych dotyczących **liczby pacjentów (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia)**. Populację docelową w analizie wnioskodawcy oparto na danych dotyczących sprzedaży ezetymibu, które posłużyły do estymacji liczby osobołat terapii.

Przez niespełnienie powyższego przepisu rozporządzenia, za niespełnione uważa się również **§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a, § 6 ust. 1 pkt 1 lit b oraz § 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia.**

Odpowiedź

Dodano scenariusz analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet (scenariusz DSA 63) uwzględniający obliczenia na podstawie danych epidemiologicznych określających liczebność populacji docelowej. Niemniej jednak, zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie analizy wpływu na budżet przedłożonej Agencji, nie są dostępne informacje epidemiologiczne pozwalające wiarygodnie obliczyć liczebność populacji docelowej. W raporcie przedkładanym Agencji dane epidemiologiczne wykorzystano wyłącznie do weryfikacji wyników przeprowadzonych obliczeń. Wykorzystany w analizie estymator wielkości populacji docelowej określający liczbę osobołat terapii znajduje zastosowanie w tego typu analizach (por. rozdziały 2.5. i 2.8. raportu z analizy wpływu na budżet). Co więcej, wykorzystany estymator wielkości analizowanego rynku informuje również o liczbie pacjentów. Niemniej jednak obliczenie dokładnej liczby pacjentów (unikatowych numerów PESEL) jest utrudnione z uwagi na brak dokładnych danych dotyczących struktury danej populacji.

W uproszczeniu liczbę pacjentów można określić jako iloraz liczby osobołat terapii i średniej długości stosowania danej interwencji (w latach).

Dane dotyczące liczby pacjentów na podstawie liczby osobołat terapii i przy założeniu średniego okresu leczenia danego pacjenta w roku na poziomie 0,88 lat (parametr odpowiada założeniu, że około 25% pacjentów nie stosuje interwencji przez pełen rok i przerwanie stosowania interwencji może nastąpić w dowolnym momencie roku; por. rozdział 2.5.2.3. raportu z analizy wpływu na budżet) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Liczba pacjentów uwzględniona w analizie podstawowej (dane odzwierciedlają wyniki przedstawione w tabeli 8. analizy przedkładanej Agencji).

	Wariant	2017 (prognoza)	2018 (rok 1)	2019 (rok 2)	2020 (rok 3)
art. 6 ust. 1 pkt. lit. a i b	Prawdopodobny	5 416	6 235	6 487	7 003
	Minimalny	2 294	2 926	2 843	3 099
	Maksymalny	11 028	11 871	12 932	13 875
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c	Prawdopodobny	Nie dotyczy	0	0	0
	Minimalny	Nie dotyczy	0	0	0
	Maksymalny	Nie dotyczy	0	0	0
art. 6 ust. 2 (pozytywna decyzja)	Prawdopodobny	Nie dotyczy	357	4 021	5 294
	Minimalny	Nie dotyczy	168	1 763	2 343
	Maksymalny	Nie dotyczy	680	8 017	10 489

Na uwagę zasługuje, że:

- zmiana sposobu przedstawienia wielkości analizowanego rynku nie ma wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie uwzględniającym dane sprzedażowe. Estymacja liczby pacjentów, przy dostępnych danych, uwzględnia jedynie dodatkowy etap obliczeń oparty na dodatkowym parametrze niepewnym jakim jest średnia długość stosowania danej interwencji w latach;
- obliczenia dokonane na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych (dodany scenariusz analizy wrażliwości DSA 63) obciążone są znaczną niepewnością i nie znajdują potwierdzenia na podstawie dostępnych danych sprzedażowych.

IV. Dodatkowe informacje

Uwaga AOTMiT

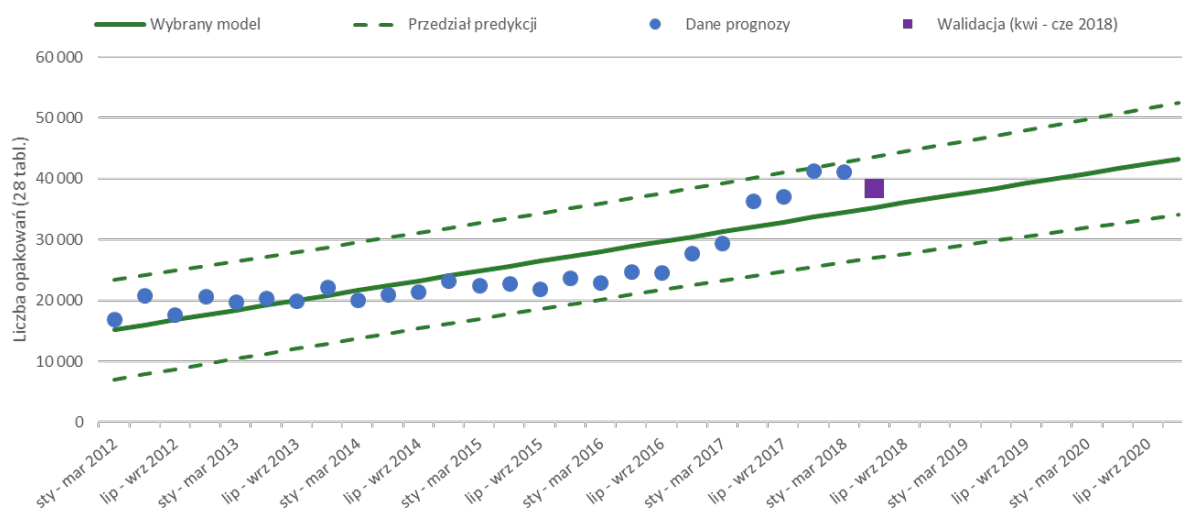
Ponadto Agencja zwraca się z prośbą aktualizację danych kosztowych (komunikaty DGL, Obwieszczenia Ministra Zdrowia) dla interwencji uwzględnionych w ramach ww. analiz

Odpowiedź

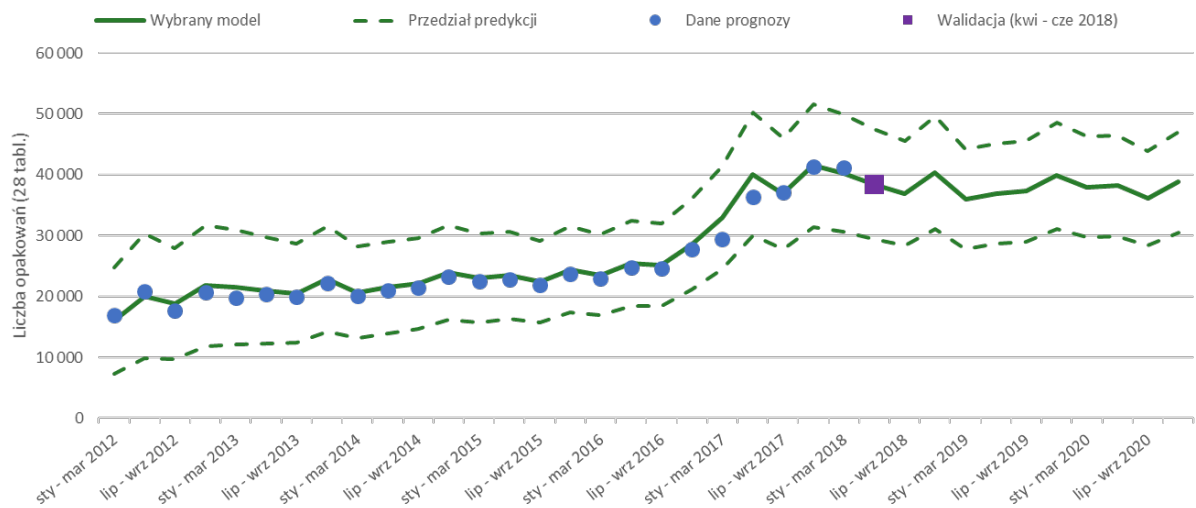
Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet zostały zaktualizowane w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia na 1 września 2018 roku, dane z portalu Pharmindeks (pozycja literaturowa 39.; dane pozyskano 19.10.2018) oraz przy uwzględnieniu komunikatów DGL NFZ opublikowanych w dniach: 16.10.2018 (sty-lip 2018), 28.09.2018 (korekta, sty-cze 2018) i 24.09.2018 (sty-cze 2018). Tym samym zmianie uległy pozycje bibliograficzne nr 37 i 43; dodano także dwie pozycje bibliograficzne: 99 i 100.

Zmiany obejmowały ceny i strukturę rynku sprzedaży refundowanych preparatów zawierających ezetymib lub rozuwastatynę (dane wejściowe analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet) i cen preparatów ezetymibu przy 100% odpłatności świadczeniobiorcy (dane wejściowe scenariusza analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet).

Ponadto dane określające liczbę zrefundowanych opakowań preparatów ezetymibu w okresie kwiecień – czerwiec 2018 roku zostały wykorzystane do oceny poprawności prognozy liczby zrefundowanych opakowań preparatów ezetymibu dokonanej uprzednio w ramach analizy wpływu na budżet. Przy wysoce zadowalającym wyniku weryfikacji (rysunek poniżej) nie dokonano aktualizacji prognozy.



Rysunek 1. Prognoza uwzględniona w ramach analizy podstawowej.



Rysunek 2. Prognoza uwzględniona w ramach scenariusza analizy wrażliwości „DSA 14”.