

Pan  
Daniel Rutkowski  
Zastępca Prezesa  
Agencja Oceny Technologii  
Medycznych i Taryfikacji

**Dotyczy: uzupełnienie minimalnych wymagań dla leku Mizetam w dawce 10 mg+10 mg x 30 szt., 10 mg+20 mg x 30 szt., 10 mg+40 mg x 30 szt.**

*Szanowny Panie Prezesie,*

w nawiązaniu do pisma o sygnaturze OT.423.0.23.2023.8.AM z dnia 31 października 2023 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

**Ad.I.**

**W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:**

**1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).**

**Wyjaśnienie:** Nie uwzględniono wytycznych klinicznych ACC 2022, NICE 2023, CCA 2021, SIGN 2017, konsensus ekspercki: UK 2022, PCS 2022, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023, RACGP 2023, CCS 2021, ACDPA 2023, ACC-AHA 2019, USPSTF 2022 oraz Sabouret 2022 opublikowanych przed datą złożenia wniosku. Opis wytycznych klinicznych w ramach analizy problemu decyzyjnego proszę przedstawić w taki sposób, aby bezpośrednio odnosił się do zaleceń we wnioskowanym wskazaniu tj. zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie.

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia APD uwzględniono wytyczne wskazane przez AOTMIT (Tab. 14. w dokumencie APD).

**Ad. II.**

**W ramach analizy klinicznej (AKL):**

**2. AKL nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań (§ 4. ust.1 pkt 4 lit b Rozporządzenia).**

**Wyjaśnienie:** Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym w zakresie skuteczności leczenia uwzględniają jedynie zmianę parametrów lipidowych w odniesieniu do wartości wyjściowej. Nie uwzględniono natomiast punktów końcowych odnoszących się do wnioskowanego wskazania w zakresie zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym, m.in. takich jak: wystąpienie zawału mięśnia

**sercowego, wystąpienie przemijającego ataku niedokrwienego, wystąpienie udaru mózgu, nagłego zgon sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych.**

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia AEK dodano punkty końcowe z zakresu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym wskazane przez AOTMiT (Tab. 4. w dokumencie AEK). W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym oceniano wpływ wnioskowanej interwencji na wyniki z zakresu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Warto podkreślić, że mimo że poziom LDL-C jest surogatem klinicznie istotnego punktu końcowego, to związek redukcji poziomu LDL-C z takimi punktami końcowymi jak śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych został udowodniony w wielu badaniach [CTT]<sup>\*</sup>. Kluczowym zdarzeniem inicjującym aterosclerogenezę jest odkładanie się LDL i innych lipoprotein bogatych w cholesterol w ścianach tętnic. Rola przyczynowa LDL-C oraz innych apo-B-lipoprotein w rozwoju ASCVD została potwierdzona w badaniach genetycznych, obserwacyjnych i interwencyjnych. Bezwzględna korzyść z obniżania LDL-C zależy od bezwzględnej redukcji ryzyka ASCVD oraz bezwzględnej redukcji LDL-C, więc nawet niewielka bezwzględna redukcja LDL-C może przynieść znacząca bezwzględna redukcje ryzyka u pacjenta w grupie wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka [PTK/ESC 2021]<sup>†</sup>. Stąd redukcja poziomu LDL-C stanowi główny cel leczenia u pacjentów z chorobami naczyniowo-sercowymi i jest powszechnie akceptowanym biomarkerem (pochodnym punktem końcowym) ocenianym w badaniach klinicznych, na podstawie którego można wiarygodnie wnioskować o klinicznej wartości leku.

**3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).**

**Wyjaśnienie: W analizie klinicznej nie zidentyfikowano prac dotyczących wnioskowanej populacji, z tego względu przedstawiono wyniki badania Bays 2015, przeprowadzonego wśród pacjentów z hipercholesterolemią. Nie przeprowadzono próby wykonania porównania pośredniego w populacji wnioskowanej, nie przeprowadzono także wyszukiwania pod kątem oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z komparatorem. Ponadto wykluczano badania bez grupy kontrolnej, które również mogłyby posłużyć jako źródło informacji o wnioskowanej technologii we wskazanej populacji.**

Odpowiedź:

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym oceniano analizowaną interwencję we wnioskowanej populacji pacjentów. Należy podkreślić, że niekwestionowanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca) zarówno u mężczyzn, jak i kobiet jest występowanie hipercholesterolemii [Modrzejewski 2010]<sup>‡</sup>,

---

<sup>\*</sup> Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–1405.

<sup>†</sup> Wytyczne PTKardio 2021 (tożsame z wytycznymi ESC 2021) dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej. Opracowane przez Grupę Roboczą do spraw prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej z przedstawicielami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz 12 towarzystw medycznych.

<sup>‡</sup> Modrzejewski W, Musiał W. Stare i nowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego — jak zahamować epidemię miażdżycy? Część I. Klasyczne czynniki ryzyka. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 2, 106–114.

Wong 1991 § ]. Wyniki badań epidemiologicznych, jak również badań oceniających zmiany angiograficzne lub objawy kliniczne potwierdziły znaczenie cholesterolu frakcji LDL w patogenezie miażdżycy [Modrzejewski 2010]. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, jako główne źródło danych przedstawionych w ramach AEK wykorzystano jedyne zidentyfikowane badanie dla wnioskowanej interwencji, które przeprowadzono w populacji pacjentów z hipercholesterolemią, tj. badanie w którym bezpośrednio porównano atorwastatynę/ezetymib w jednej tabletkie z terapią skojarzoną prowadzoną za pomocą dwóch oddzielnych tabletek.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano dodatkowo dwa badania, w których również oceniano wnioskowaną interwencję w porównaniu do monoterapii samą atorwastatyną, tj. badanie Qian 2022 (badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z hipercholesterolemią) oraz badanie Padhy 2013\*\* (badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z dyslipidemią). Oba te badania wykluczono z analizy głównie ze względu na fakt, że uwzględniono w nich jedynie populację azjatycką, badanie Qian 2022 — pacjenci z Chin oraz badanie Padhy 2013 — pacjenci z Indii. Jak wykazano w badaniach populacja azjatycka jest bardziej wrażliwa na działanie statyn, tj. przy tych samych dawkach statyn krzywa stężenia leku w osoczu oraz stężenie maksymalne w populacji azjatyckiej jest dwukrotnie większe niż w populacji rasy białej (w badaniu Bays 2015 większość pacjentów była rasy białej, tj. około 83%) [Birmingham 2015††, Tomlinson 2018††]. Ponadto do obu powyżej wymienionych badań rekrutowano pacjentów, którzy przed włączeniem do badania stosowali monoterapię statyną (w badaniu Qian 2022) lub nie stosowali żadnego leczenia bądź stosowali jedynie niskie dawki statyn (w badaniu Padhy 2013), natomiast wnioskowana populacja dotyczy pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie ezetymib i atorwastatynę podawane w formie osobnych produktów leczniczych. W badaniu Bays 2015 również uwzględniano pacjentów, którzy przed włączeniem do badania nie stosowali statyn lub stosowali same statyny, przy czym do badania włączano również pacjentów, którzy stosowali statyny + ezetymib. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej oraz ze względu na fakt, że porównania pośrednie, charakteryzują się niższą wiarygodnością wniosków płynących z takiego porównania, odstąpiono od przeprowadzania porównań pośrednich.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania bez grupy kontrolnej w którym oceniano wnioskowaną interwencję.

#### **4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).**

**Wyjaśnienie:** Do analizy klinicznej nie włączono badania retrospektywnego Katzmann 2022 opublikowanego przed datą złożenia wniosku, dot. wyników skuteczności stosowania statyn (w tym atorwastatyny) plus ezetymib podawanych dwóch oddzielnych tabletek oraz w postaci jednej tabletki u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie dokumentacji medycznej. Ponadto z analizy klinicznej wykluczono badanie Padhy 2013, m.in. z uwagi na niewłaściwy komparator. Nie rozważono możliwości przedstawienia wyników z powyższego badania jedynie dla ramienia wnioskowanej technologii, w tym wyników dotyczących bezpieczeństwa leczenia.

---

§ Wong N.D., Wilson P.W.F., Kannel W.B. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 687–693.

\*\* Padhy BM, Yadav R, Gupta YK. Hypolipidaemic and anti-inflammatory effects of fixed dose combination of Atorvastatin plus Ezetimibe in Indian patients with dyslipidaemia. *Singapore Med J.* 2013 Feb;54(2):90-5.

†† Birmingham BK, Bujac SR, Elsby R, Azumaya CT, Zalikowski J, Chen Y, Kim K, Ambrose HJ. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in Caucasian and Asian subjects residing in the United States. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Mar;71(3):329-40.

†† Tomlinson B, Chan P, Liu ZM. Statin Responses in Chinese Patients. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Feb 1;25(2):199-202.

Odpowiedź:

Badanie retrospektywne Katzmann 2022 zostało uwzględnione w AEK. Badanie oznaczono akronimem Katzmann 2020, ponieważ zostało opublikowane w 2020 roku (Tab. 35. w dokumencie AEK). Badanie wykluczono z przeglądu badań dotyczących efektywności praktycznej, z powodu braku przedstawienia danych dla połączenia ezetymib/atorwastatyna stosowanych w postaci jednej tabletki, tj. w badaniu przedstawiono ogólne wyniki dla połączenia statyny/ezetymib w postaci jednej tabletki, a w badaniu pacjenci stosowali różne statyny.

Jak wspomniano powyżej, badanie Padhy 2013 zostało wykluczone z analizy m.in. ze względu na niewłaściwą populację, tj. populacja azjatycka, które jest bardziej wrażliwa na działanie statyn. W związku z powyższym interpretacja wyników z badania Padhy 2013 (również jedynie dla ramienia wnioskowanej interwencji) w odniesieniu do populacji pacjentów z Polski byłaby obarczona błędem.

**5. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wszystkich kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia).**

**Wyjaśnienie:** W ramach charakterystyki badania Bays 2015 nie przedstawiono informacji dotyczącej niewłączenia do badania pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (org. Z publikacji Bays 2015: High-risk patients (CHD or CHD risk equivalent) were not eligible). Biorąc powyższe pod uwagę badanie Bays 2015 nie odnosi się do populacji wnioskowanej oraz nie spełnia zdefiniowanych kryteriów w ramach PICO.

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia AEK do charakterystyki badania Bays 2015 dodano informację dotyczącą niewłączenia pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub ekwiwalentem choroby niedokrwiennej serca ( Tab. 7. oraz Tab. 38. w dokumencie AEK).

**Ad. III.**

**W ramach analizy ekonomicznej (AE) oraz analizy wpływu na budżet (BIA):**

**6. Analiza podstawowa AE nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit a Rozporządzenia). BIA nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).**

**Wyjaśnienie:** Biorąc pod uwagę, że wnioskowane wskazanie: zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, nie obejmuje populacji tożsamej z tą, w której ezetymib jest obecnie refundowany (tj.: w leczeniu hipercholesterolemii 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), w oszacowaniach należy uwzględnić koszty ww. substancji po stronie świadczeniobiorców obecnie ją stosujących w ramach wnioskowanego wskazania ze 100% odpłatnością. Ponadto jak wskazał wnioskodawca zgodnie z danymi IQVIA sprzedaż w ramach refundacji odpowiada jedynie za [REDAKT] całego rynku ezetymibu we wskazaniach zarejestrowanych w ChPL.

Ponadto należy uwzględnić w ramach oszacowań, iż pacjenci w wieku 65+ otrzymują atorwastatynę bezpłatnie. Refundowane produkty lecznicze zawierające atorwastatynę są uwzględnione oprócz katalogu A1 również w katalogu D Obwieszczenia MZ, tym samym są wydawane bezpłatnie osobom powyżej 65. roku życia w ramach wskazania objętego refundacją.

**Powyższa uwaga dotyczy również analizy wpływu na budżet. Po wprowadzeniu odpowiednich korekt należy także rozważyć konieczność dołączenia do wniosku refundacyjnego analizy racjonalizacyjnej.**

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że wskazanie refundacyjne dla ezetymibu częściowo obejmuje również wskazanie dla wnioskowanego leku. Leczenie pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie odpowiada leczeniu pacjentów po zawale serca. Tym samym nie jest zasadne uwzględnienie kosztów ezetymibu po stronie świadczeniobiorców obecnie go stosujących w ramach wnioskowanego wskazania ze 100% odpłatnością.

W zaktualizowanych dokumentach BIA i CMA uwzględniono, że zgodnie z danymi IQVIA sprzedaż w ramach refundacji odpowiada jedynie za [REDAKT] całego rynku ezetymibu we wskazaniach zarejestrowanych w ChPL.

**Ad. III.**

**W ramach analizy ekonomicznej (AE) oraz analizy wpływu na budżet (BIA):**

Ponadto należy uwzględnić w ramach oszacowań, iż pacjenci w wieku 65+ otrzymują atorwastatynę bezpłatnie. Refundowane produkty lecznicze zawierające atorwastatynę są uwzględnione oprócz katalogu A1 również w katalogu D Obwieszczenia MZ, tym samym są wydawane bezpłatnie osobom powyżej 65. roku życia w ramach wskazania objętego refundacją.

**Powyższa uwaga dotyczy również analizy wpływu na budżet. Po wprowadzeniu odpowiednich korekt należy także rozważyć konieczność dołączenia do wniosku refundacyjnego analizy racjonalizacyjnej.**

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że analizy ekonomiczna i BIA opierają się na danych DGL (rzeczywiste koszty refundacji leków). Obecnie dostępne są dane z sierpnia 2023 roku tj. po wejściu przepisów nowelizacji ustawy refundacyjnej z dnia 13 lipca 2023 r, w których określono warunki refundacji leków dla populacji 65+. W momencie przygotowywania analizy, dane uwzględniające refundację w grupie 65+ nie były dostępne. W ramach aktualizacji analiz, uwzględniono dane z sierpnia 2023 a zatem należy przyjąć że uwzględniono również fakt odmiennej refundacji leków w grupie 65+.

**Ad.IV.**

**W ramach analizy ekonomicznej (AE):**

**Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna powinna**

**zawierać oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).**

**Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej nie odniesiono się do art. 13 ust. 3 ustawy, tym samym nie są spełnione także zapisy § 5 ust.6 pkt 2-3 Rozporządzenia.**

Odpowiedź:

W analizie ekonomicznej odniesiono się do art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej w rozdziale 1.4, 2.1 oraz streszczeniu.

**Ad. V.**

**W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):**

**6. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).**

**Wyjaśnienie: Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących sprzedaży połączenia atorwastatyna+ezetymib oraz ezetymibu, a także danych IQVIA dotyczących sprzedaży preparatów ezetymibu. W oszacowaniach nie wyszczególniono, za jaki okres pozyskano dane wykorzystane do oszacowania liczebność populacji.**

Odpowiedź:

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących sprzedaży połączenia atorwastatyna+ezetymib oraz ezetymibu w okresie styczeń-sierpień 2023, a także danych IQVIA dotyczących sprzedaży preparatów ezetymibu (dane za kwiecień 2023 r., pozyskane od wnioskodawcy).

**Ad. V.**

**W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):**

**7. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).**

**Wyjaśnienie: Oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w analizie wpływu na budżet są tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym. Proszę o przedstawienie oszacowań wyłącznie dla wskazania wnioskowanego z wniosku.**

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia dodano oszacowania rocznej populacji docelowej wskazanej we wniosku. Posłużono się danymi statystycznymi GUS (populacja w Polsce w 2022 r. oraz odsetek pacjentów, którzy przebyli zawał w 2019 r.) oraz danymi literaturowymi (stosowanie połączenia statyna+ezetymib).

Ad. V.

**W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):**

**8. BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).**

**Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono obliczeń z perspektywy wspólnej tj.: w z perspektywy NFZ i pacjentów.**

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że przedstawianie w BIA oszacowań z perspektywy wspólnej jest błędem merytorycznym (płatnik i świadczeniobiorca nie dysponuje wspólnym budżetem) co zostało uwzględnione i zaakceptowane przez AOTMiT w pracach na wytycznymi oceny technologii medycznych dla wyrobów medycznych (AOTMiT 2021). Zgodnie z rozporządzeniem (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia) analiza BIA zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wydatki pacjentów nie pochodzą ze środków publicznych. Jednocześnie, w związku z brakiem zrozumienia i akceptacji przez analityków AOTMiT powyższej interpretacji § 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia (stanowisko AOTMiT na spotkaniu w dniu 14.11.2023), prosimy o wskazanie jaką wartość (w PLN) ma budżet wspólny płatnika (NFZ) i pacjentów oraz jaka część tego „budżetu” stanowi koszt wnioskowanej technologii. Zwracamy się również z prośbą, o identyfikację podmiotu odpowiedzialnego za planowanie i realizację budżetu wspólnego NFZ i pacjentów.

Ad. V.

**W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):**

**9. BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).**

**Wyjaśnienie: BIA nie zawiera tabel z „danymi wejściowymi” do modelu, pozwalających na prześledzenie kolejnych etapów oszacowań dla uwzględnionych wariantów populacji (populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; populacji docelowej; populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana; populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją oraz dla wariantu minimalnego i maksymalnego oszacowań populacyjnych).**

**Nie wskazano także, czy wspomniane oszacowania odnoszą się do rocznej liczebności populacji.**

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia dodano tabele z „danymi wejściowymi” pozwalające na prześledzenie kolejnych etapów oszacowań dla uwzględnionych wariantów populacji. Wariant minimalny oraz maksymalny został wyliczony na podstawie prognozy sprzedaży preparatu Mizetam® w obecnym wskazaniu (Tabela 11.) oraz prognozę sprzedaży preparatu Mizetam® w nowym wskazaniu dostarczonego przez wnioskodawcę (Tabela 10.), liczebność populacji przedstawiona jest w Tabeli 12.

W ramach uzupełnienia dodano, że oszacowania odnoszą się do rocznej liczebności populacji.

**Ad. V.**

**W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):**

**10. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).**

**Wyjaśnienie: Nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych linii trendu wykorzystanych do oszacowania prognozy liczby chorych w kolejnych latach analizy. Nie uzasadniono również, dlaczego sprzedaż refundowanego ezetymibu odpowiada za około [REDAKTOWANE] całkowitej sprzedaży tego leku z danych IQVIA.**

Odpowiedź:

Przyjęte linie trendu (funkcja liniowa) wykorzystane do oszacowania prognozy liczby chorych w kolejnych latach analizy zostały wygenerowane automatycznie w arkuszu prognozy programu Excel. Na podstawie danych na kwiecień 2023, dostarczonych przez Wnioskodawcę, sprzedaż refundowanego ezetymibu odpowiada za około [REDAKTOWANE] całkowitej sprzedaży tego leku.

**Ad. V.**

**W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):**

**11. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).**

**Wyjaśnienie: Założenia przyjęte w kolejnych etapach oszacowań liczebności populacji docelowej zostały oparte na prognozach przyszłej sprzedaży dostarczonych przez wnioskodawcę. Nie przedstawiono informacji o przeszukaniu alternatywnych źródeł danych, w tym epidemiologicznych.**

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia dodano analizę wrażliwości, w której przedstawiono alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej. Oszacowanie to opiera się na danych NFZ (styczeń-sierpień 2023), danych literaturowych oraz danych IQVIA. Dane NFZ posłużyły do oszacowania udziału atorwastatyny 10 mg, 20 mg oraz 40 mg w rynku wszystkich statyn oraz do prognozy liczby pacjentów stosujących ezetymib, Mizetam oraz Tulip w kolejnych latach analizy. Z danych literaturowych zastosowano odsetek pacjentów na monoterapii ezetymibem oraz pacjentów leczonych jedną tabletką (ezetymib/statyna). Dane IQVIA za kwiecień 2023 r., dostarczone przez Wnioskodawcę określały odsetek jaki stanowi rynek refundowanego ezetymibu w stosunku do całego rynku ezetymibu.



Jednocześnie, zgodnie z deklaracją przedstawioną na spotkaniu z AOTMiT w dniu 14.11.2023, oraz mając na uwadze przepisy znowelizowanej ustawy refundacyjnej dotyczące minimalna rocznych wielkości dostaw, wnioskodawca zapewnia, że jest w stanie w przyszłości zwiększyć produkcję leku i zapewnić dostępność wnioskowanego leku dla całej populacji docelowej.

**Ad.VI.****Wskazanie źródeł danych:**

**12. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).**

**Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować, stanowiących materiał dostarczony przez Wnioskodawcę (raport IQVIA).**

Odpowiedź:

Dane IQVIA dostarczone przez wnioskodawcę pochodzą z systemów informacyjnych badających rynek leków w Polsce. Dane te są pozyskiwane przez firmy na zasadzie wykupienia licencji. Licencja nie obejmuje udostępnienia tych platform podmiotom trzecim. Tym samym jedynym realnym sposobem weryfikacji tych danych przez AOTMiT jest wykupienie licencji na dostęp do tych danych w firmie IQVIA.

Z wyrazami szacunku,

Aneta Dymańska

Informacje zawarte w niniejszym piśmie oraz wszelkie dane przekazane wraz z przedmiotowym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu mają charakter poufny i stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa w rozumieniu art. 11 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2019 r. poz. 1010 t.j.) oraz są objęte tajemnicą refundacyjną, o której mowa w art. 30b Ustawy Refundacyjnej.