



IGNORANTIA NOCET

# Coatoris<sup>®</sup> (ezetymib i atorwastatyna) w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań

## Uzupełnienie analiz HTA

Wykonawca:  
MAHTA sp. z o. o.  
ul. Modra 90/111  
02-661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:  
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Warszawa, 19.12.2025 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
cezary.pruszko@mahta.pl

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
michal.jachimowicz@mahta.pl

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

---

**Dokument przygotowany w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte  
w piśmie OTOW.423.4.1.2025.6.AM**

**Uwagi do analiz**

**I. W odpowiedzi na uwagi do całości analiz:**

***Uwaga 1.** Wnioskowane wskazania refundacyjne obejmują szerszą populację pacjentów niż wskazania zarejestrowane (czyli dotyczą również zastosowania leku Coatoris off-label). Tym samym aktualnie przedstawione dowody nie odpowiadają treści ww. wnioskowanych wskazań refundacyjnych.*

*W związku z powyższym proszę o przedstawienie stosownych wyjaśnień w tym zakresie lub rozważenie i modyfikację wnioskowanego wskazania w porozumieniu z Ministerstwem Zdrowia.*

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

W systemie SOLR zapis wnioskowanego wskazania został skrócony w celu zachowania większej przejrzystości zapisu. Pełne wskazanie refundacyjne zostało szczegółowo zawarte w załączonej do wniosku dokumentacji. Wskazanie to jest zgodne z ChPL i brzmi następująco:

**„Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych**

Produkt leczniczy Coatoris® jest wskazany do stosowania, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową (CHD) i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie (ACS), zarówno u pacjentów leczonych statyną, jak i u pacjentów którzy nie byli wcześniej leczeni statyną.

**Hipercholesterolemia**

Produkt leczniczy Coatoris jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym 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.
-

---

### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Produkt leczniczy Coatoris jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające 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]).

W celu wyjaśnienia nieścisłości wnioskowane wskazanie zostanie doprecyzowane w SOLR w taki sposób, aby jednoznacznie odzwierciedlało wskazanie rejestracyjne.

**Uwaga 1. Cd.** *W zakresie zgodności względem wymagań minimalnych analizy przedłożone wraz z wnioskiem sprawdzono zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi. [...]*

*We wszystkich analizach jako komparatory należy także uwzględnić produkty lecznicze obejmujące terapię złożoną zawierającą ezetymib oraz rozuwastatynę. [...]*

*Ponadto proszę [...] o szerszą dyskusję dot. wyboru komparatorów względem analizowanych wskazań. [...]*

#### **proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Produkty lecznicze zawierające rozuwastatynę oraz ezetymib w jednej tabletkie (np. produkt Coroswera®) są refundowane we wskazaniu: *Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii*. Należy pamiętać, iż zapis w ChPL dla produktu Coroswera® obejmują wyłącznie leczenie substytucyjne u chorych, u których *uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym*. Dodatkowo, produkt Coroswera® nie ma żadnego wskazania pozarejestracyjnego objętego refundacją. Oznacza to, że zakres wskazania refundacyjnego jest determinowany zakresem wskazań wg ChPL.

Wskazanie wnioskowane dla leku Coatoris® zawiera natomiast odmienny zapis odnoszący się do prowadzonego dotychczas leczenia:

- we wskazaniu "zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych" są to chorzy zarówno leczeni uprzednio statyną, jak i chorzy którzy nie byli wcześniej leczeni statyną.
-

- we wskazaniu „chorzy z hipercholesterolemią”, są to chorzy z nieodpowiednią kontrolą choroby przyjmujący statyny w monoterapii, lub chorzy leczeni już statynami i ezetymibem.

Biorąc pod uwagę wyżej wskazaną rozbieżność zapisów rejestracyjnych dla powyższych leków, uznano, że produkt złożony zawierający rozuwastatynę + ezetymib nie będzie stanowił odpowiedniego komparatora dla leku Coatoris®.

Opis wyboru komparatora w Analizie problemu decyzyjnego został poszerzony o powyższe informacje.

***Uwaga 1. Cd. Ponadto proszę o doprecyzowanie określenia „wysokie dawki statyn” odnośnie do komparatora w zakresie substancji czynnej i dawki.***

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

W Analizie problemu decyzyjnego doprecyzowano zapisy dotyczące określenia „wysokich dawek statyn”.

***Uwaga 1. Cd. Proszę o dostosowanie wszystkich analiz tak, aby odpowiadały aktualnej praktyce medycznej, a także zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, w zakresie komparatorów i kosztów.***

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Wszystkie złożone analizy są dostosowane do aktualnej praktyki medycznej i spójne względem wnioskowanego wskazania.

**II. W odpowiedzi na uwagi do aktualności przedstawionej dokumentacji:**

***Uwaga 2. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia): [...] Zwracam się z prośbą o aktualizację przeprowadzonych przeglądów oraz uwzględnienie nowych dowodów a także wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie złożenia wniosku***

---

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Przegląd systematyczny w Analizie klinicznej został zaktualizowany. Przeprowadzono również dodatkowe wyszukiwanie wytycznych oraz rekomendacji finansowych opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów oraz pełnych tekstów nie odnaleziono żadnych publikacji pełnotekstowych spełniających kryteria PICOS wskazane w Analizie klinicznej. Zaktualizowano natomiast dane pochodzące z baz dodatkowych.

Nie odnaleziono również wytycznych klinicznych ani rekomendacji finansowych opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

**III. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy klinicznej (AKL):**

***Uwaga 3.** Opis technologii opcjonalnych przedstawiony w APD jest niepełny - proszę o uwzględnienie również innych refundowanych leków złożonych m.in. Mizetam czy Coroswera.*

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Opis technologii opcjonalnych został uzupełniony o leki złożone zawierające EZE + ATO (np. produkt Mizetam®).

Terapia złożona EZE+ROZ nie stanowi komparatora w ramach niniejszej analizy, co zostało szczegółowo wyjaśnione w odpowiedzi do Uwagi nr 1. Zatem uznano za niezasadne przedstawianie opisu dla produktu Coroswera®.

***Uwaga 4.** Badania jednoramienne zostały ocenione w AKL przy użyciu skali IHE, podczas gdy Wytyczne Oceny Technologii Medycznych do oceny badań jednoramiennych rekomendują zastosowanie skali NICE. Proszę o przeprowadzenie oceny badań z zastosowaniem skali NICE.*

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Na prośbę Agencji uzupełniono analizy o ocenę badań jednoramiennych wg skali NICE.

Należy dodać, iż Wytyczne AOTMiT z 2016 roku odwołują się do skali NICE na podstawie poniższej referencji: Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> June 2003.

---

---

Powyższy link podany w Wytycznych AOTMiT odwołuje do strony zawierającej nieaktualne informacje nt. badań przedoperacyjnych dla zabiegów planowanych (tytuł oryginalny: *Preoperative tests for elective surgery, Clinical guideline, Reference number:CG3*).

Pomimo prób odnalezienia odpowiedniego źródła zalecanej przez AOTMiT skali NICE, nie udało się odnaleźć referencji umożliwiającej cytowanie jej jako właściwe źródło. Zatem aby przeprowadzić właściwą analizę jakości włączonych badań, przeprowadzono szerokie wyszukiwanie na stronie NICE, na podstawie którego odnaleziono dokument wytycznych z 2024 roku na stronie <https://www.nice.org.uk/process/pmg20> (załącznik H). W dokumencie tym skala IHE została wymieniona jako skala dedykowana do oceny badań bez grupy kontrolnej.

**Uwaga 5.** *W analizie klinicznej na str. 27 w tabeli 2 ograniczono kryteria włączenia badań w zakresie populacji docelowej do populacji pacjentów dorosłych, podczas gdy we wskazaniach wnioskowanych brak jest takiego ograniczenia (nie zawierają one zawężenia do populacji pacjentów dorosłych). Proszę o przeprowadzenie wyszukiwania zgodnie z wnioskowanymi wskazaniem i uwzględnienie w analizach także populacji poniżej 18 r.ż. [...]*

*Proszę także o przedstawienie oszacowań uwzględniających osobno obliczenia obejmujące populację pediatryczną i pacjentów dorosłych – powyższe dotyczy zarówno analizy ekonomicznej i wpływu na budżet.*

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

We wskazanej tabeli w analizie klinicznej wprowadzono błędny zapis dotyczący pierwszej z populacji wymienianej w ChPL. W ramach uzupełnień, zapis ten został zmieniony poprzez usunięcie ograniczenia dotyczącego wieku chorych „osoby z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, zarówno u chorych leczonych statyną, jak i u chorych którzy nie byli wcześniej leczeni statyną (zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych)”.

Pomimo powyższego błędu pisarskiego, z analizy nie wykluczano badań, w których uczestniczyły osoby <18. r.ż. z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie. Zatem powyższa kwestia nie prowadziła do zmiany zakresu danych zawartych w analizie oraz dalszego wnioskowania.

Z powyższych względów, a także z uwagi na okoliczności przedstawione w odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA) – Uwaga 7d.,

---

nie przeprowadzono analizy ekonomicznej i analizy wpływu na system ochrony zdrowia odrębnie dla populacji pediatrycznej i dla populacji dorosłych chorych.

**Uwaga 6.** Proszę o szerszy opis badań wtórnych włączonych do analizy w zakresie zastosowanych interwencji jak również ograniczeń wskazanych przez autorów publikacji.

Proszę także o wskazanie wartości GGN przyjętej w badaniach, do której odnoszą się przedstawiane wyniki.




**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Analiza kliniczna została uzupełniona o szerszy opis badań wtórnych włączonych do analizy w odniesieniu do zastosowanych interwencji oraz ograniczeń wskazanych przez autorów publikacji.

Wskazano również, w których publikacjach włączonych w ramach przeglądu systematycznego, zawarto wartości GGN. W przypadku braku takiej informacji w publikacji, analizę kliniczną uzupełniono o właściwy opis. Warto dodać, iż w analizie klinicznej uzyskane wyniki z badań pierwotnych omówiono względem GGN dla poszczególnych parametrów z publikacji *Solnica 2024* (Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej i Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego).

**IV. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):**

**Uwaga 7.** Przyjęto założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:


- a. przyjęty średni czasu terapii złożonej wynosi ok. 6 miesięcy;
- b. kryteria, które zostały wzięte pod uwagę przy wyborze krzywej o najlepszym dopasowaniu do danych wykorzystanych do oszacowania oczekiwanych udziałów leku Coatoris;
- c.   
  
 jak również brak uzasadnienia dla odsetków ww. parametru zaimplementowanych w ramach analizy wrażliwości.

*d. proszę także o przedstawienie oszacowań uwzględniających osobno obliczenia obejmujące populację pediatryczną i pacjentów dorosłych – powyższe dotyczy zarówno analizy ekonomicznej i wpływu na budżet*

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

a) Przyjęty średni czas terapii złożonej nie został wykorzystany w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet do szacowania całkowitych kosztów leczenia tej terapii. Jedyne wykorzystanie tego parametru polega na przeliczeniu całkowitego wolumenu sprzedaży produktów na liczebność populacji. Należy wziąć pod uwagę, iż oszacowanie populacji w analizie wpływu na budżet ma charakter wtórny. Terapia skojarzona statyny i ezetymibu jest przewlekła i nie ma jednego standardowego czasu trwania — w badaniach ocenia się ją typowo w krótszych okresach (3–12 miesięcy), ale klinicznie kontynuuje się ją tak długo, jak konieczne dla osiągnięcia i utrzymania celów lipidowych u pacjenta [Angelopoulos 2009<sup>1</sup>, Welnicki 2019<sup>2</sup>]. Również wytyczne kliniczne nie określają krótkiego średniego czasu „terapii skojarzonej” jako odrębnego etapu — terapia trwa dopóki pacjent potrzebuje intensywnego obniżenia LDL-C. Z uwagi na brak standardowego czasu trwania terapii postanowiono przyjąć wartość 6 miesięcy. Wartości tej nie testowano w analizie wrażliwości BIA z uwagi na brak wpływu tego parametru na wartości wydatków inkrementalnych związanych z refundacją leku Coatoris®.

b) 

 Testowano 5 funkcji parametrycznych – Weibulla, log-logistyczny, liniowy, potęgowy i wykładniczy. Wyboru najlepszej funkcji dokonano w oparciu o najlepsze dopasowania do danych empirycznych poprzez minimalizacji parametru dopasowania RMSE. Najlepiej dopasowaną funkcją była krzywa log-logistyczna.

<sup>1</sup> Angelopoulos J., Krassakopoulos N., Nathanson R. i in., Co-administration of ezetimibe and a statin in management of dyslipidemias: a meta-analysis of clinical trials, Arch Med Sci 2009; 5, 3: 347-363

<sup>2</sup> Welnicki , M., Janiszewski , M., Chomiuk , T., Śliż , D., & Mamcarz , A. (2019). Analiza efektów skojarzonej terapii dyslipidemii z zastosowaniem ezetymibu ? wyniki projektu TEMPO (Częstość stosowania EzetyMibu u pacjentów leczonych hiPOLipemizującą). Medycyna Faktów , 12(2(43), 88-94

---

Szczegółowe obliczenia wartości parametrów dopasowania rozkładów zostały przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analiz (arkusz „Dane\_ref” od wiersza 66).

c) [REDACTED]

d) Wnioskodawca w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet traktuje populację docelową łącznie, bez wyodrębniania na grupy wiekowe. Podstawą tego podejścia jest brak odrębnego kryterium, które różnicowałaby populację pediatryczną i populację dorosłych chorych pod kątem kosztów leczenia i efektów terapeutycznych. Odrębnego omówienia wymagałoby tylko obecność leków złożonych zawierających statyny i ezetymib na wykazie D2 leków przysługujących bezpłatnie pacjentom po 65 roku życia przy jednoczesnym ich braku obecności na liście D1 leków przysługujących bezpłatnie pacjentom do 18 roku życia. Niemniej nie ma to znaczenia dla wyników analiz w perspektywie wspólnej. [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo wnioskowane wskazanie w obrębie hipercholesterolemii dotyczy tylko i wyłącznie osób dorosłych, a więc wnioskowanie o populację pediatryczną było wskazaniem „off-label”, co nie jest intencją Wnioskodawcy.

---

---

## **V. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy ekonomicznej (AE):**

**Uwaga 8.** *Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej w zakresie porównania EZE + ATO 80 mg vs statyny gdzie dodanie EZE w dawce 10 mg do ATO 80 mg wiązało się m.in. z istotnie większym obniżeniem stężenia LDL-C, cholesterolu całkowitego i stężenia trójglicerydów w porównaniu z komparatorem [...] zasadnym wydaje się przyjęcie w tym wypadku jako właściwej techniki analitycznej analizy kosztów użyteczności (CUA) dla porównania Coatoris vs statyny.*

### **proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

W analizie ekonomicznej dodana została technika analityczna kosztów-użyteczności w porównaniu z komparatorem określonym jako stosowanie monoterapii wysokimi dawkami statyn.

**Uwaga 8. Cd.** *Ponadto w ramach analiz ekonomicznej oraz wpływu na budżet wnioskowaną technologię porównano z komparatorem zbiorczym [...] Zasadne wydaje się przedyskutowanie opcji uwzględniającej osobne komparatory*

### **proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej uzupełnił i przedstawił wyniki osobno dla przyjętych komparatorów: monoterapii wysokimi dawkami statyn, leczenia skojarzonego statynami w wysokich dawkach i ezetymibem oraz leczenia złożonego ATO+EZE z kopreskrypcją ATO.

**Uwaga 9.** *W wynikach AE przedstawiono tylko różnice kosztów (dla CMA), nie podano kosztów całkowitych oraz z wyszczególnieniem oszacowań kosztów dla każdej z technologii, proszę o odpowiednie uzupełnienia.*

### **proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przedstawił wielkości całkowitych kosztów różniących porównywalnych technologii, odrębnie dla każdego komparatora oraz dla komparatora zbiorczego (Tabela 8. i Tabela 9.). W analizie jako jedyną kategorię kosztową przyjęto koszt leków.

**Uwaga 10.** *W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:*

---

- a. opis sposobu oszacowania odsetka pacjentów uwzględnionych w ramach list refundacyjnych D1 i D2.
- b. zużycie zasobów bazuje na analizie Danych dostarczonych przez Wnioskodawcę – [REDAKTOWANE] Danych refundacyjnych NFZ (Dane NFZ), natomiast nie opisano sposobu powyższego oszacowania.
- c. Jak wskazano w tabeli 3 AE, przy szacowaniu kosztów uwzględniono wszystkie dostępne dawki leków, natomiast zgodnie z tabelą 4, rzeczywiste dawki leków uwzględnione w oszacowaniach są inne. Proszę o wyjaśnienie odnośnie przyjętych założeń, zwłaszcza w kontekście szacowania kosztu komparatora na podstawie dawek, które nie zostały uwzględnione w tabeli 4.
- d. proszę także o szczegółowe określenie, które udziały odnoszą się do poszczególnych leków i dawek podanych w tabeli 6 AE.
- e. analogicznie w przypadku tabeli 5 w AE proszę o doprecyzowanie, których konkretnie leków i dawek dotyczą przedstawione informacje.
- f. w ramach Obwieszczenia MZ od 1.07.2025 r. dostępna jest dawka atorwastatyny 80 mg, która nie została uwzględniona w oszacowaniach – proszę o przedstawienie stosownych uzupełnień.
- g. dokładne oszacowanie odsetka chorych stosujących poszczególne substancje zostało przeprowadzone na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę i znajduje się w arkuszu kalkulacyjnym - prosba o opisanie i uzasadnienie przyjętych założeń.

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

a) W zakresie poziomu odpłatności oraz odsetkach chorych powyżej 65 roku życia oraz poniżej 18 roku życia przyjmujących leki zawierające statyny i ezetymib wykorzystano [REDAKTOWANE]

b) Zebrane dane zostały wykorzystane do oszacowania rocznego wolumenu sprzedaży leków zaliczanych do grona komparatorów. Wielkość sprzedaży statyn zrefundowanych w skojarzeniu z ezetymibem oszacowano w dwu wariantach: 1) przy wykorzystaniu danych refundacyjnych dotyczących wielkości liczbie opakowań refundowanego ezetymibu z założeniem proporcjonalnego współprzepisywania tego leku do udziału w refundacji

poszczególnych statyn; 2) [REDACTED]

[REDACTED] Wielkości wolumenu sprzedaży oddzielnie dla każdego z przyjętych komparatorów przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale 6.1.2.

c) Oszacowane koszty i przyjęte dawki pomiędzy tabelami są zgodne. Dawki EZE 10, ATO 60, ATO 80, ROZ 30 i ROZ 40 zostały wykorzystane do szacowania kosztów komparatora określonego jako: Terapia EZE + statyna 3-4 DDD/tabł. Dawki EZE+ATO 10+20, EZE+ATO 10+40, ATO 40 i ATO 60 zostały wykorzystane do szacowania kosztów komparatora określonego jako: Terapia EZE+ATO z kopreskrypcją ATO. Z kolei dawki ATO 60, ATO 80, ROZ 30 i ROZ 40 zostały wykorzystane do szacowania kosztów komparatora określonego jako: terapia wysokimi dawkami statyn.

d) Dawki ATO 60, ATO 80 (obie dawki łącznie 29,2%), ROZ 30 i ROZ 40 (obie dawki łącznie 70,8%) zostały wykorzystane do szacowania kosztów komparatora określonego jako: Terapia EZE + statyna 3-4 DDD/tabł. ATO 40 (90,5%) i ATO 60 (9,5%) zostały wykorzystane do szacowania kosztów komparatora określonego jako: Terapia EZE+ATO z kopreskrypcją ATO . Z kolei dawki ATO 60, ATO 80 (obie dawki łącznie 20,3%), ROZ 30 i ROZ 40 (obie dawki łącznie 79,7%) zostały wykorzystane do szacowania kosztów komparatora określonego jako: terapia wysokimi dawkami statyn.

e) Odpowiedź została zawarta w podpunktach c) i d).

f) Dawka ATO 80 została zawarta jako składowa komparatora: Terapia EZE + statyna 3-4 DDD/tabł. oraz jako składowa komparatora: terapia wysokimi dawkami statyn (arkusz „Ceny progowe” wiersz 22).

g) [REDACTED]

[REDACTED]. Jedyne założenia jakie zostały przyjęte sprowadzają się do uznania, że w skład statyn o wysokich dawkach wchodzi dawki ATO 60 i ATO 80 oraz ROZ 30 i ROZ 40, przy czym te mniejsze dawki z wagą 50% (testowaną w analizie wrażliwości w najszerszym możliwym zakresie wartości).

---

**Uwaga 11.** *Brak jest możliwości prześledzenia przeprowadzonych oszacowań z uwagi na brak dostępu do arkusza „Grupy Limitowe”. Bardzo proszę o udostępnienie modelu umożliwiającego prześledzenie przeprowadzonych oszacowań i dostęp do danych wyjściowych.*

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Wnioskodawca udostępnił wraz z odpowiedziami na niniejsze wezwanie arkusz kalkulacyjny, w którym wszystkie arkusze są odkryte i dostępne.

**Uwaga 12.** *Nie opisano założeń i źródeł dla alternatywnych wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości (rozdz. 7) – proszę o odpowiednie uzupełnienia.*

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Wszystkie przyjęte założenia wskazane w rozdziale 7 zostały szerzej uzasadnione zarówno w odpowiedzi na niniejsze wezwanie, jak i w dokumencie analizy ekonomicznej.

**Uwaga 12. Cd.** *W ramach analizy wrażliwości nie przetestowano alternatywnych wariantów dla kluczowych parametrów analizy:*

- a. dłuższego horyzontu czasowego. Biorąc pod uwagę przewlekły charakter analizowanych wskazań*
- b. osobnych wariantów zakładających, że lek Coatoris znajdzie się na liście refundacyjnej D1 i D2.*
- c. dłuższego czasu terapii, ze względu na to, że czas stosowania leku ma bezpośrednie przełożenie na koszty dla płatnika publicznego.*

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

a) długość horyzontu czasowego nie jest kluczowym parametrem w analizie minimalizacji kosztów. Żadna multiplikacja rocznego horyzontu nie zmienia relacji kosztów interwencji vs. komparatory przyjęte w analizie w taki sposób, aby zmienić wnioskowanie z analiz i wyniki w postaci ceny progowej wnioskowanego leku. Jedynie w analizie kosztów użyteczności horyzont czasowy miałby wpływ na wynik, jednak uwaga w tym punkcie nie dotyczyła tego zagadnienia.

b) W analizie podstawowej założono, że lek Coatoris znajdzie się na liście D2, analogicznie jak inne leki złożone zawierające statyny i ezetymib. W analizie wrażliwości przetestowano

---

wariant, w którym lek Coatoris nie zostanie zamieszczony na powyższym wykazie. Nie brano pod uwagę sytuacji, w której lek Coatoris zostanie zamieszczony na wykazie D1 podczas gdy inne leki złożone zawierające statyny i ezetymib nie zostały tam uwzględnione.

c) W analizach przygotowanych przez Wnioskodawcę średni czas trwania terapii jest parametrem, który nie jest powiązany z czasem stosowania leku, a tym samym z kosztem dla płatnika publicznego. Został jedynie wykorzystany do oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych sprzedażowych.

**Uwaga 13.** *Niezbędna jest korekta uwzględniająca każdą prezentację leku osobno i przeprowadzenie oszacowań, przy których koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER.*

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przedstawił wyniki osobno dla przyjętych komparatorów: monoterapii wysokimi dawkami statyn, leczenia skojarzonego statynami w wysokich dawkach i ezetymibem oraz leczenia złożonego ATO+EZE z kopreskrypcją ATO. Komparatorem o najniższym współczynniku CER jest monoterapia wysokimi dawkami statyn, zatem cenę z art. 13 względem tej terapii Wnioskodawca wyznaczył w analizie ekonomicznej. Należy zaznaczyć, iż koszt monoterapii wysokimi dawkami statyn został oszacowany jako średnia ważona wszystkich dostępnych i refundowanych prezentacji leku zawierających wysokie dawki ATO i ROZ, gdzie wagą jest liczbie zrefundowanych DDD poszczególnych prezentacji leków. Teoretycznie istnieje możliwość uszeregowania tych wszystkich dostępnych prezentacji leków zawierających wysokie dawki ATO i ROZ w rankingu kosztów od najmniejszego do największego i wybrać ten o najniższym koszcie do analizy CER, niemniej zdaniem Wnioskodawcy prowadziłoby to do niewłaściwych wniosków i nie uwzględniałoby faktycznego, przeciętnego kosztu ponoszonego na tą terapię.

**VI. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy wpływu na budżet (BIA):**

**Uwaga 14.** *Liczebność populacji, stosującej obecnie statyny w monoterapii, która mogłaby zmienić początkową terapię na lek Coatoris, została oszacowana* XXXXXXXXXX

XXXXXXXXXX *Proszę o przeprowadzenie alternatywnego wariantu oszacowania.*

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

---

W analizie wrażliwości wskazano dodatkowy wariant oszacowania wraz z uzasadnieniem przyjętego podejścia.

**Uwaga 14. Cd.** Proszę o przeprowadzenie oszacowań populacji docelowej z uwzględnieniem danych epidemiologicznych (w ramach analizy wrażliwości).

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Dane epidemiologiczne zostały przedstawione w rozdziale 2.5.1. analizy wpływu na budżet niemniej nie zostały wykorzystane do szacowania kosztów ponoszonych na poszczególne terapie z uwagi na ryzyko znacznego przeszacowania. Nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie populacji docelowej w oparciu wyłącznie o dane epidemiologiczne. Wnioskodawca stoi na stanowisku, iż dane sprzedażowe znacznie precyzyjniej oddają faktyczny wpływ leczenia chorych włączonych do populacji docelowej na budżet płatnika publicznego.

**Uwaga 14. Cd.** Proszę o omówienie i uzasadnienie źródeł przyjętych do szacowania populacji, w której Coatoris może być zastosowany (rozdz. 2.5.1 AWB).

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Przyjęte założenia zostały szerzej uzasadnione w analizie wpływu na budżet (rozdział 2.5.1.).

**Uwaga 15.** W AWB przedstawiono tylko wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika / wspólnej. Proszę o uzupełnienie i przedstawienie także wydatków całkowitych, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii.

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Wnioskodawca przedstawił wydatki całkowitych, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tabelach 13 i 14 AWB.

**Uwaga 16.** W AWB należy osobno uwzględnić wyniki scenariuszy zakładających, że wnioskowany lek znajdzie się w wykazie D1 (leki przysługujące świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia wg Obwieszczenia MZ) oraz D2 (leki przysługujące świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia wg Obwieszczenia MZ).

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

---

Przyjęto podobny sposób postępowania jak w analizie ekonomicznej. W analizie podstawowej założono, że lek Coatoris znajdzie się na liście D2, analogicznie jak inne leki złożone zawierające statyny i ezetymib. W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym lek Coatoris nie zostanie zamieszczony na powyższym wykazie. Nie brano pod uwagę sytuacji, w której lek Coatoris zostanie zamieszczony na wykazie D1 podczas gdy inne leki złożone zawierające statyny i ezetymib nie zostały tam uwzględnione.

**Uwaga 16. Cd.** Proszę o podanie wartości i uzasadnień dla wszystkich paramentów przyjętych w analizie wrażliwości.

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Wszystkie przyjęte założenia wskazane w rozdziale 2.7. zostały szerzej uzasadnione zarówno w odpowiedzi na niniejsze wezwanie, jak i w dokumencie analizy wpływu na budżet.

**Uwaga 16. Cd.** Proszę też o wyjaśnienie, w jaki sposób oszacowano aktualne wydatki budżetowe (rozd. 2.8.1 AWB).

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Metodyka została opisana w rozdziale 2.8.1. AWB – są to wydatki ponoszone przez płatnika publicznego w populacji docelowej adekwatną dla I roku analizy w scenariuszu istniejącym.

**Uwaga 16. Cd.** W AWB nie podano uzasadnienia dla założenia odnośnie do prognozowanej dynamiki przejmowania rynku terapii skojarzonej EZE + statyna 4 DDD/tabł. przez lek Coatoris – proszę o uzupełnienia w tym zakresie.

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Wyjaśnienie przekazano w odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA) – Uwaga 7c.

**Uwaga 16. Cd.** Koszt jednostkowy uwzględnionych leków oraz koszt łączny rozważanych w analizie komparatorów w przeliczeniu na średni koszt 30-dniowej terapii jednego chorego przyjęto w oparciu o dawkowanie (liczby zużywanych tabletek), ceny leków poszczególnych substancji. Proszę o uzasadnienie powyższego założenia, gdyż należy zauważyć, że uwzględniono we wskazanych oszacowaniach wszystkie dawki dla ezetymibu i statyn dostępne w Obwieszczeniu MZ, natomiast komparatorami w AWB są powyższe leki w najwyższych dawkach.

---

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

W arkuszu kalkulacyjnym uwzględniono cały rynek populacji stosującej terapię EZE 10 mg + statyna (w dowolnej dawce), a nie tylko EZE 10 mg + statyna w dawce 3,0/4,0 DDD/tabł. Obecność terapii EZE 10 mg + statyna w dawce < 3,00 DDD/tabł. w oszacowaniach kosztów BIA nie ma natomiast wpływu na wyniki kosztowe w porównywanych scenariuszach analizy BIA, a więc na koszty inkrementalne.

***Uwaga 16. Cd. Proszę również o rozważenie w ramach możliwych komparatorów ezetymibu w dawce 10 mg i atorwastatyny w dawce 80 mg podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach, jako jednej z możliwych opcji.***

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Terapia skojarzona ezetymibu w dawce 10 mg i atorwastatyny w dawce 80 mg podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach została uwzględniona w szacowaniu kosztów komparatora: Terapia EZE + statyna 3-4 DDD/tabł.

***Uwaga 16. Cd W AWB wskazano, że chorzy obecnie stosujący terapię ezetymibem z współprzepisywaną statyną w dawce 3 DDD/tabł., tj. atorwastatyną w dawce 60 mg/tabł. lub rozuwastatyną w dawce 30 mg/tabł., nie mają do wyboru żadnego produktu złożonego EZE + ATO o odpowiedniej dla siebie dawce (najwyższa dawka ATO w ramach produktu złożonego to 40 mg/tabł., odpowiadające 2 DDD/tabł.). Należy wskazać, że od kwietnia 2024 r. w Obwieszczeniu MZ są dostępne produkty lecznicze złożone zawierające rozuwastatynę + ezetymib w dawkach 20 mg + 10 mg, 30 mg + 10 mg i 40 mg + 10 mg. Proszę o uwzględnienie tego faktu w obliczeniach. Proszę również o wyjaśnienie, dlaczego pacjenci stosujący powyższe dawki statyn również wliczani są do populacji docelowej, gdy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dotyczy on pacjentów leczonych najwyższą dawką (80 mg atorwastatyny).***

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Faktem jest że chorzy obecnie stosujący terapię ezetymibem z współprzepisywaną statyną w dawce 3 DDD/tabł., tj. atorwastatyną w dawce 60 mg/tabł. lub rozuwastatyną w dawce 30 mg/tabł., nie mają do wyboru żadnego produktu złożonego EZE + ATO o odpowiedniej dla siebie dawce (najwyższa dawka ATO w ramach produktu złożonego to 40 mg/tabł., odpowiadające 2 DDD/tabł.). Jeżeli chory wymagałby przejścia z 60 mg ATO na terapię złożoną 10 mg EZE x 60 mg ATO to obecnie nie ma takiej opcji, stąd założenie, że w takim

---

przypadku 50% będzie stosować lek Coatoris, a pozostałe 50% inny produkt złożony 10 mg EZE x 40 mg ATO lub inny produkt złożony EZE x 20/30/40 mg ROZ.

**Uwaga 16. Cd.** *W przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii w miejscu terapii skojarzonej obejmującej zastosowanie ezetymibu i atorwastatyny w 2 tabletkach wydatki pacjenta ulegną podwyższeniu. W związku z powyższym proszę o przeprowadzenie oszacowań w ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniających takie skalkulowanie ceny produktu leczniczego Coatoris, które pozwoli na zachowanie obecnej wysokości dopłat chorych do terapii skojarzonej dwoma osobnymi preparatami.*

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Progowa cena zbytu netto z perspektywy pacjenta dla populacji przyjmującej terapię skojarzoną obejmującą zastosowanie ezetymibu i atorwastatyny w 2 tabletkach wynosi XXXXXXXXXX

**VII. W odpowiedzi na dodatkowe uwagi proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

**Uwaga 17.** *Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich nazwiska i funkcje oraz treść przedmiotowej opinii.*

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Wnioskodawca dokonał odpowiednich uzupełnień.

**Uwaga 17. Cd.** *Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych. Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, a także aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów.*

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Dane zawarte we wszystkich analizach zostały zaktualizowane.

**Uwaga 17. Cd.** *Zwracam się również z prośbą o przekazanie wszystkich publikacji oraz pozostałych materiałów źródłowych (zwłaszcza niejawnych) wykorzystanych w analizach.*

---

**proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:**

Wnioskodawca dokonał odpowiednich uzupełnień.

---