

**Formularz zgłaszania uwag do
analiz weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OTOW.423.4.1.2025
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Coatoris (ezetimibum + atorvastatinum) we wskazaniach: zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych, hipercholesterolemia, homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Uwagi (pkt 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją o Powiązaniach Branżowych (pkt 1) należy złożyć osobiście w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać na adres siedziby Agencji za pośrednictwem operatora pocztowego w rozumieniu art. 3 pkt 12 ustawy z dnia 23 listopada 2012 r. – Prawo pocztowe (Dz. U. z 2023 r. poz. 1640). Dopuszczalne jest również przesłanie uwag wraz z wypełnioną i podpisaną kwalifikowanym podpisem elektronicznym Deklaracją o Powiązaniach Branżowych za pomocą elektronicznej skrzynki podawczej, o której mowa w art. 16 ust. 1a ustawy z dnia 17 lutego 2005 r. o informatyzacji działalności podmiotów realizujących zadania publiczne (Dz. U. z 2023 r. poz. 57, 1123, 1234 i 1703).

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i Deklaracja o Powiązaniach Branżowych będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Część I -Deklaracja o Powiązaniach Branżowych (DPB)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)

DEKLARACJA O POWIĄZANIACH BRANŻOWYCH

A. Dane osoby składającej deklarację oraz osób z nią związanych

1. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osoby składającej deklarację, a w przypadku, gdy osoba ta nie posiada numeru PESEL – data i miejsce jej urodzenia oraz obywatelstwo:

Tomaž Indihar, [REDACTED]

2. Imię (imiona) i nazwisko małżonki/małżonka osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

.....
.....
.....
.....

3. Imię (imiona) i nazwisko wstępnego/wstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

Nie dotyczy

.....
.....
.....
.....

4. Imię (imiona) i nazwisko zstępnego/zstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

5. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osób, z którymi osoba składająca deklarację pozostaje we wspólnym pożyciu, a jeżeli nie posiadają numeru PESEL – daty i miejsca ich urodzenia oraz obywatelstwo:

Nie dotyczy

.....
.....
.....
.....

B. Powód złożenia i wskazanie okresu, za jaki jest składana deklaracja o powiązaniach branżowych (zaznaczyć właściwe)

- kandydat na członka Rady Przejrzystości za okres 3 lat poprzedzających dzień złożenia deklaracji; przed powołaniem do składu Rady Przejrzystości;
- członek Rady Przejrzystości przed każdym posiedzeniem Rady Przejrzystości za okres od dnia złożenia ostatniej deklaracji, w tym jako kandydata na członka Rady Przejrzystości, do dnia poprzedzającego posiedzenie Rady Przejrzystości, w którym bierze udział;
- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 12 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), zwanej dalej „ustawą”, za okres jednego roku poprzedzającego dzień przyjęcia zlecenia;
- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 15 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień posiedzenia Rady Przejrzystości;
- osoba, o której mowa w art. 31s ust. 23 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień zgłoszenia uwag.

C. Oświadczenie (zaznaczyć właściwe)

Oświadczam, że w stosunku do mnie, mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego, wstępnego w linii prostej oraz osoby/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu:

- nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy;
- zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, tj.:
 - 1) pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - 2) pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
 - 3) pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;

- 4) posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
- 5) prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie, o którym mowa w pkt 1 i 2;
- 6) wykonywanie zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w pkt 1-3, przy jednoczesnym braku złożenia oświadczenia o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów oraz braku wskazania ich zakresu.

W przypadku:

- 1) zaznaczenia, że nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, oraz
- 2) wykonywania przez osobę albo osoby wskazane w deklaracji zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 ustawy

– należy poniżej złożyć oświadczenie o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów i wskazać ich zakres.

.....
.....
.....

W przypadku zaznaczenia przez osoby inne niż kandydaci na członków Rady Przejrzystości i członkowie Rady Przejrzystości, że zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, należy poniżej opisać powiązania branżowe, w szczególności przez wskazanie podmiotu, z którym istnieje powiązanie branżowe, osoby wskazanej w deklaracji, której dotyczy powiązanie branżowe, zakresu występującego powiązania branżowego.

Prezes Zarządu KRKA-Polska Sp. z o.o.

Jestem świadomy/świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Warszawa, 14 stycznia 2026 r.

.....

(data i miejscowość złożenia deklaracji)

(podpis osoby składającej deklarację)

2. Część II – Uwagi

1) Uwagi ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.3 (Strona 30-31)</p> <p>Rozdział 4.1.1 (strona 33)</p> <p>Rozdział 4.1.1.2 (strona 39-40) – sekcja Ograniczenia zidentyfikowane prze analityków AOTMiT</p> <p>Strona 40., akapit 1.</p> <p>Rozdział 5.3.2., cały</p>	<p>„Wnioskodawca wskazuje ponadto, iż lek Coroswera (EZE + ROZ) nie stanowi komparatora dla leku Coatoris, gdyż wskazanie rejestracyjne leku Coroswera obejmuje leczenie substytucyjne. W opinii analityków Agencji wskazania rejestracyjne dla leku Coatoris nie wykluczają jego zastosowania jako leku substytucyjnego, stąd leczenie skojarzone EZE + ROZ w dawce odpowiadającej wnioskowanej, tj. 10 mg + 40 mg powinno być także uwzględnione jako komparator.”</p> <p>„Brak jest badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z pozostałymi komparatorami tj. EZE + rozuwastatyna (ROZ) 10 mg + 40 mg w postaci 1 tabletki, ROZ 40 mg w populacji pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym oraz z hipercholesterolemią (heterozygotyczną/homozygotyczną).”</p> <p>„Wnioskodawca nie uwzględnił EZE + ROZ (w dawce 10 mg +40 mg) w postaci jednej tabletki jako komparatora dla ocenianej interwencji. Zdaniem wnioskodawcy <i>produkty lecznicze zawierające rozuwastatynę oraz ezetymib w jednej tabletkce (np. produkt Coroswera®) są refundowane we wskazaniu: Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii. Należy pamiętać, iż zapis w ChPL dla produktu Coroswera® obejmuje 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.</i></p> <p>Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż o ile we wskazaniu hipercholesterolemia, produkty złożone EZE + ROZ są refundowane w zakresie leczenia substytucyjnego, to we wskazaniu zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym takiego zapisu we wskazaniu refundacyjnym już nie ma. Powyższe oznacza, iż produkty lecznicze złożone z EZE + ROZ mogą być refundowane w takim samym wskazaniu jak w przypadku wnioskowanej interwencji. Ponadto leczenie za pomocą leku Coatoris nie wyklucza jego zastosowania w leczeniu substytucyjnym. Z tego względu Agencja pozostaje na stanowisku, iż produkty lecznicze EZE + ROZ w postaci 1 tabletki w dawce odpowiadającej wnioskowanej technologii tj. 10 mg + 40 mg powinny stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji.”</p> <p>„Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż o ile we wskazaniu hipercholesterolemia, produkty złożone EZE + ROZ są refundowane w zakresie leczenia substytucyjnego, to we wskazaniu zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym takiego zapisu we wskazaniu refundacyjnym już nie ma”</p> <p>„[...] przeprowadzono proste zestawienie kosztów porównujące koszty leku Coatoris® (10 + 80 mg) z dostępnymi na rynku równoważnymi dawkami EZE+ROZ (w jednej tabletkce) oraz koszty terapii skojarzonej ezetymibu 10 mg i atorwastatyny 80 mg w dwóch oddzielnych tabletkach.”</p> <p>Odpowiedź:</p> <p>Należy pamiętać, iż zapis w ChPL dla produktu Coroswera® obejmują wyłącznie leczenie substytucyjne u chorych, u których <i>uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.</i> Dodatkowo, produkt Coroswera® nie ma żadnego wskazania pozarejestracyjnego objętego refundacją. Oznacza to, że zakres wskazania refundacyjnego jest determinowany zakresem wskazań zgodnym z ChPL.</p> <p>Brak zapisu o zakresie leczenia substytucyjnego dla EZE+ROZ został wyjaśniony w AWA dla leku Ezechron Duo®, jak również wnioskodawca dla tego leku odniósł się do tej kwestii w ramach komentarza do AWA. W odpowiedzi na uwagę Agencji (4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia tabela 10., str. 20) stwierdzono, że wnioskodawca we wniosku definiuje wskazanie jako zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym i leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii, podczas gdy populację w analizach definiuje zgodnie z ChPL. Przedstawiciel wnioskodawcy skomentował, że tytuły analiz załączonych do wniosku wynikają wyłącznie z potrzeby skrócenia brzmienia wskazania, ale z zachowaniem treści i sensu pełnego brzmienia wskazań do stosowania wnioskowanego preparatu zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ezechron Duo®. Tym samym populacja uwzględniona w przedłożonych analizach załączonych do wniosku odpowiadała populacji zdefiniowanej we</p>

	<p>wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Ezechron Duo® (ChPL), co jednocześnie stanowiło populację wnioskowaną.</p> <p>Powyższe jednoznacznie wskazuje, że postępowanie o objęcie refundacją leku Ezechron Duo® było w pełni zgodne z ChPL i dotyczyło wskazania substytucyjnego. Zapewnia to zgodność z Ustawą o refundacji, która dla refundacji we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego przewiduje tryb wydania decyzji z urzędu, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości oraz konsultanta krajowego (art. 40 Ustawy o refundacji).</p> <p>Ponieważ nie przeprowadzono takiego postępowania ani tym bardziej nie wydano decyzji o tzw. refundacji <i>off-label</i>, należy przyjąć, że EZE+ROZ nie jest refundowany w innych przypadkach niż leczenie substytucyjne – również dla wskazania zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym.</p> <p>Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że w ramach leczenia substytucyjnego dla EZE+ROZ konieczne jest jednoczesne stosowanie substancji czynnych takich samych jak w produkcie złożonym. Oznacza to, że leki takie jak Ezechron Duo® czy Coroswera® w ramach wskazań refundacyjnych nie są stosowane po wcześniejszej terapii atorwastatyną.</p> <p>Ponadto, z uwagi na powyższą argumentację, należy podkreślić, iż przedstawianie wyników <i>Analizy ekonomicznej</i> w zmodyfikowanej wersji, uwzględniającej produkty złożone EZE+ROZ jako jeden z komparatorów dla interwencji wnioskowanej jest niezasadne (rozdział 5.3.2. <i>Analizy Weryfikacyjnej</i>).</p> <p>Reasumując, terapia złożona EZE + ROZ (Coroswera®) nie jest właściwym komparatorem dla leku Coatoris®, ponieważ:</p> <ol style="list-style-type: none">1/ dotyczy innej populacji pacjentów, pełniąc inną funkcję terapeutyczną (substytucja vs eskalacja),2/ nie stanowi aktualnego standardu postępowania we wskazaniach dla leku Coatoris®,3/ zawiera inną statynę.
<p>Rozdział 3.3 (Strona 30-31)</p> <p>Rozdział 4.1.1.2 (strona 40) – sekcja Ograniczenia zidentyfikowane prze analityków AOTMiT</p>	<p>„Dodatkowo również nie uwzględniono komparatora w postaci wysokich dawek statyn w I linii leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.”</p> <p>„Nie uwzględniono też wysokich dawek statyn jako komparatora w I linii leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, ze względu na to, że wytyczne dopuszczają w tych populacjach zastosowanie terapii statyna + ezetymib już w I linii leczenia. Należy jednak zauważyć, że nie oznacza to, że w praktyce klinicznej nie stosuje się wysokich dawek statyn w I linii leczenia, stąd zdaniem analityków AOTMiT statyny również mogą stanowić komparator w tej populacji pacjentów.”</p> <p>„Ponadto nie uwzględniono wysokich dawek statyn jako komparatory dla leku Coatoris u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, gdyż zdaniem wnioskodawcy „<i>W przypadku chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wytyczne dopuszczają zastosowanie terapii statyna + ezetymib już w I linii leczenia. W takim przypadku statyny w monoterapii również nie stanowią komparatora dla wnioskowanej interwencji, gdyż zgodnie z zaleceniami, w takim przypadku rekomendowane jest rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej a nie od monoterapii statynami.</i>” Należy zaznaczyć, iż wytyczne kliniczne jedynie dopuszczają możliwość stosowania leczenia skojarzonego w I linii leczenia i są zalecane tak samo jak statyny w wysokich dawkach. Nie oznacza to więc, że w praktyce klinicznej nie stosuje się wysokich dawek statyn w I linii leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, z tego względu zdaniem Agencji powinny także stanowić komparator dla wnioskowanej terapii.”</p> <p>Odpowiedź: <u>Chorzy z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych</u> Wysokie dawki statyn zostały określone jako komparator w populacji z chorobą wieńcową (z ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie). Ostry zespół wieńcowy w wywiadzie stanowi wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. (Rozdział 8.1 w APD, Rozdział 3.4.2 w AKL). Co więcej, w ramach AKL przedstawiono wyniki badania <i>OCTIVUS</i>, przeprowadzonego w populacji chorych po zawale mięśnia sercowego, tj. chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, uprzednio nieleczonych (I linia). W badaniu porównano EZE + ATO 80 mg vs ATO 80 mg.</p>

	<p>Biorąc pod uwagę powyższe należy wnioskować, że ograniczenie sformułowane przez Analityków Agencji wydaje się być niezasadne.</p> <p><u>Chorzy z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną</u> Wytyczne kliniczne z 2023 roku (<i>European Atherosclerosis Society 2023</i>) jednoznacznie wskazują, iż leczenie chorych z rozpoznaniem homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej należy rozpocząć od terapii statyną w wysokiej dawce w połączeniu z ezetymibem (co stanowi preferowaną opcją leczenia I rzutu). Wytyczne nie wskazują natomiast na dopuszczalne zastosowanie statyn w monoterapii w tym wskazaniu, wobec czego statyny w monoterapii nie powinny być rozważane jako komparator dla leku Coatoris®.</p>
<p>Rozdział 4.1.1.2 (strona 39)</p>	<p>„...Pozostałe badania włączone do AKL, które odpowiadały dawce 10 mg + 80 mg dotyczyły terapii skojarzonej (dwutabletkowej), z tego wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii złożonej (jednotabletkowej) obejmują jedynie populację pacjentów dorosłych z rozpoznaniem hipercholesterolemii, z niskim, umiarkowanym i umiarkowanie ciężkim ryzykiem sercowo-naczyniowym.” „Brak jest wysokiej jakości badań oceniających wnioskowaną interwencję z obranymi komparatorami u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i opisano jedynie retrospektywne badanie jednoramienne (<i>Mansfield 2025</i>).”</p> <p>Odpowiedź: W Analizie Klinicznej przedstawiono wszystkie dostępne dane kliniczne dla terapii złożonej lub skojarzonej EZE + ATO w dawce 80 mg. Warto zauważyć, iż w ramach wniosków refundacyjnych dla leku Mizetam® (EZE+ATO) w 2021 oraz w 2023 roku, wnioskowanie o decyzji refundacyjnej AOTMiT przeprowadzone zostało wyłącznie na podstawie badań z publikacji <i>Bays 2015</i>. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji wydali pozytywne Opinie/Rekomendacje, uznając za zasadne objęcie refundacją produktu Mizetam® (EZE 10 mg + AZA w dawkach 10 mg, 20 mg lub 40 mg) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, pomimo iż Wnioskodawca nie przedstawił dowodów klinicznych na skuteczność oraz bezpieczeństwo tego leku w populacjach takich jak chorzy z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią oraz chorzy z wysokim ryzykiem choroby niedokrwiennej serca lub z chorobą niedokrwinną serca. Zgodnie ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości z dnia 11 października 2021 r., „Preparat złożony swoim działaniem nie różni się w działaniu od preparatów składowych w postaci osobnych leków stosowanych przez pacjenta łącznie.” W odróżnieniu od procesu powyżej, w ramach wniosku refundacyjnego dla leku Coatoris® 10+80 mg, przedstawiono wyniki badań dla wszystkich wskazań, w tym m.in. dla chorych z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią. W związku z powyższym należy stwierdzić, że zakres przedstawionych w analizach wyników należy uznać za wystarczający do formułowania wiarygodnych wniosków na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa leku Coatoris® w dawce EZE 10 mg + ATO 80 mg, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań. W obliczu przedstawionych argumentów występowanie we włączonych badaniach pewnych ograniczeń nie ma wpływu na zmiany w przedstawionych wnioskach.</p>
<p>Rozdział 4.1.1.2 (strona 39) – sekcja Ograniczenia zidentyfikowane prze analityków AOTMiT</p>	<p>„Nie odnaleziono informacji jakie produkty lecznicze zastosowano we włączonych do przeglądu badaniach, ani informacji dot. formy jedno- czy dwutabletkowej, z tego względu nie można stwierdzić, czy był to lek Coatoris®, czy inne produkty lecznicze z wnioskowanym skojarzeniem. Powyższe może mieć wpływ na uzyskany przez pacjentów <i>compliance</i>, a tym samym na uzyskane wyniki zdrowotne.”</p> <p>Odpowiedź: Lek Coatoris® został zarejestrowany wg procedury zdecentralizowanej. Preparaty zawierające EZE oraz ATO w jednej tabletkie są dostępne na całym świecie pod wieloma nazwami handlowymi. W Analizie klinicznej w ramach charakterystyki badań pierwotnych oraz w rozdziałach przedstawiających wyniki z badań, wskazane zostało czy badanie dotyczy terapii skojarzonej (2 tabletki) czy leczenia złożonego (1 tabletki). Brak wskazania nazwy handlowej stosowanego w badaniu produktu leczniczego w obliczu dostępu do danych o tym, że stosowany lek był produktem dwuskładnikowym nie implikuje żadnej niepewności co do ocenianej interwencji a w szczególności co do <i>compliance</i> i uzyskiwanych przez chorych efektach zdrowotnych. Biorąc pod uwagę powyższe, nie należy traktować wskazanej w AWA kwestii za ograniczenie.</p>

<p>Rozdział 4.1.1.2 (strona 38) Rozdział 4.1.1.2 (strona 40)</p>	<p>„Krótkie okresy obserwacji w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy mają szczególne znaczenie w kontekście długoterminowego zastosowania leku Coatoris. Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję brak jest ograniczenia czasowego stosowania leku. Prof. Grzegorz Grześk w swojej opinii wskazał, że lek stosuje się <i>zasadniczo dożywno lub do wystąpienia działań niepożądanych albo pojawienia się skuteczniejszej opcji terapeutycznej</i>, natomiast prof. Waldemar Banasiak, że lek może być stosowany <i>bezterminowo</i>. Powyższe skutkuje ograniczeniem, iż brak jest badań z długoterminowym okresem obserwacji z zastosowaniem leku Coatoris w populacji docelowej oceniających jego skuteczność i bezpieczeństwo w dłuższej perspektywie.”</p> <p>„Dodatkowo nie odnaleziono również badań o dłuższym okresie obserwacji w zakresie hipercholesterolemii pierwotnej oraz homozygotycznej hipercholesterolemii. Najdłuższy okres obserwacji odnotowano w badaniu <i>Ballantyne 2003</i> obejmującym pacjentów z hipercholesterolemią przyjmujących EZE + ATO w dawce 10 mg + 80 mg vs ATO 80 mg w czasie okresu obserwacji wynoszącym 12 tygodni.”</p> <p>Odpowiedź: Do analizy klinicznej włączono badania o zróżnicowanym okresie obserwacji. Najdłuższy okres obserwacji wynosił 12 miesięcy (badanie <i>OCTIVUS</i>), które stanowi podstawę dla porównania z komparatorem (statyny w wysokich dawkach) w populacji chorych po zawale mięśnia sercowego, tj. z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Co więcej, dostępne były wyniki badania <i>RWE Mansfield 2025</i> dla 6-miesięcznego okresu obserwacji.</p> <p>Warto dodać, iż w ramach opiniowania produktu Mizetam® w poprzednich latach (EZE 10 mg + AZA w dawkach 10 mg, 20 mg lub 40 mg) Wnioskodawca nie przedstawił długoterminowych dowodów klinicznych, co nie stanowiło przeszkody w wydaniu pozytywnej rekomendacji finansowej dla Agencji – badaniami na podstawie których wydano decyzje były badania przedstawione w publikacji <i>Bays 2015</i>, w których okres obserwacji wynosił 6 tygodni.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, okresy obserwacji w których przedstawiono w analizie klinicznej wyniki należy uznać za wystarczające do sformułowania wiarygodnych wniosków dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowanego leczenia.</p>
<p>Rozdział 4.1.3 (strona 40)</p>	<p>„Wnioskodawca nie przeprowadził dyskusji w zakresie możliwości przeprowadzenia porównania pośrednio porównującego EZE + ATO, 10 mg + 80 mg z obranymi komparatorami w poszczególnych wskazaniach, dla których nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z obranymi komparatorami.”</p> <p>Odpowiedź: Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ezetymibem i atorwastatyną w terapii złożonej (FDC) względem komparatora (EZE + ATO jako leczenie skojarzone) oceniono na podstawie 2 badań RCT typu <i>cross-over</i> <i>EZE10/ATO20</i> oraz <i>EZE10/ATO40</i> (<i>Bays 2015</i>), przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych na hipercholesterolemię.</p> <p>Na podstawie badania RCT (<i>OCTIVUS</i>) możliwe było wykonanie porównania EZE 10 mg + ATO 80 mg względem ATO w dawce 80 mg w populacji dorosłych chorych po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Wyniki badania <i>Ballantyne 2003</i> przedstawiały porównanie EZE 10 mg + ATO 80 mg względem statyn w wysokich dawkach (ATO 80 mg) w populacji chorych z hipercholesterolemią.</p> <p>Dodatkowo przedstawiono wyniki badań obserwacyjnych (w populacji chorych po zawale mięśnia sercowego oraz chorych HoFH).</p> <p>Warto również podkreślić przejrzystość zaprezentowanych danych. Jak pokazują przykłady innych procesów refundacyjnych, często rozbudowanie analizy o porównania pośrednie nie przyczynia się do zwiększenia wiarygodności wniosków a czytelność przedstawionych wniosków pozostaje dyskusyjna.</p> <p>W opinii Wnioskodawcy zasadne jest uznanie zakresu przedstawionych wyników za wystarczający aby wnioskować o skuteczności oraz bezpieczeństwie leku Coatoris® w dawce EZE 10 mg + ATO 80 mg, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań a występowanie pewnych ograniczeń w przedstawionych porównaniach nie powinno wpływać istotnie na wnioskowanie.</p>
<p>Rozdział 5.1.1., sekcja „Perspektywa” Strona 15; akapit 3 / Rozdział 5.2.1., cały</p>	<p>„Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).”</p> <p>„Z perspektywy pacjenta koszty terapii lekiem Coatoris® (10 mg + 80 mg) w horyzoncie rocznym wyniosły [...]”</p> <p>„Z perspektywy pacjenta cena progowa [...]”</p>

	<p>podejście należy uznać za właściwe, ponieważ nieprawdopodobna wydaje się sytuacja, w której:</p> <ul style="list-style-type: none">• komparatorem bezpłatnej (dla pacjenta) terapii jest terapia płatna lub• komparatorem płatnej (dla pacjenta) terapii jest terapia bezpłatna, <p>pomimo porównywania tych samych substancji czynnych, tj. Coatoris® (EZE+ATO) vs EZE + ATO w osobnych tabletkach vs EZE+ATO z kopreskrypcją ATO.</p>
Rozdział 5.1.2., akapit 1.	<p>„W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:</p> <ul style="list-style-type: none">• [...]• koszt terapii refundowanymi preparatami zawierającymi w oddzielnych tabletkach ezetymib (10 mg), atorwastatynę (40 / 60 / 80 mg) lub rozuwastatynę (30 / 40 mg);• koszt tabletek dwuskładnikowych zawierających ezetymib + atorwastatynę w niższych dawkach (tj.: 10 mg + 10 mg / 10 mg + 20 mg / 10 mg + 40 mg), i jednoskładnikowych z atorwastatyną z kopreskrypcją do 80 mg.” <p>Odpowiedź: W drugim punkcie niesłusznie wskazano atorwastatynę 40 mg (ATO 40). Prezentacje ATO 40 były wykorzystane w niniejszej analizie wyłącznie w ramach komparatora przedstawionego w trzecim punkcie, tj. produkt złożony EZE+ATO 10+40 z kopreskrypcją ATO 40.</p> <p>W trzecim punkcie niesłusznie wskazano EZE+ATO 10+10, gdyż nie założono kopreskrypcji ATO 70 (aby uzyskać łącznie 80 mg ATO). Pomimo, że jest to teoretycznie możliwe, np. EZE+ATO 10+10 z kopreskrypcją 40 mg ATO + 20 mg ATO + 10 mg ATO, [REDAKTOWANE] (zakładka 'Rynek EZE i statyn'!B75:J84 w złożonym arkuszu kalkulacyjnym).</p> <p>Obecność cytowanego fragmentu w <i>Analizie weryfikacyjnej</i> odnosi się do wersji tej analizy sprzed odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych (<i>Analiza ekonomiczna v1.0</i>), lecz nie odnosi się do najnowszej złożonej wersji (<i>Analiza ekonomiczna v1.1</i>).</p>
Tabela 23., wiersz 3. Rozdział 2., sekcja „Uwagi dodatkowe” Strona 69., ostatni punkt rozdziału 6.3.1.	<p>„Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym. Wskazanie zarejestrowane, obejmujące zastosowanie Coatoris® w zapobieganiu wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych nie posiada zawężania wiekowego. Wnioskodawca w ramach analizy uwzględnił populację dzieci (refundacja w ramach listy D1). Jednakże w ChPL Coatoris® podano informację, że nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Coatoris® u dzieci. Nie ma dostępnych danych.”</p> <p>„[...] zwrócono się z prośbą o ocenę, czy zasadne jest doprecyzowanie treści wskazania wnioskowanego poprzez dodanie, że dotyczy ono populacji dorosłych [...] stanowisko przedstawił natomiast prof. Grzegorz Grzešek [...], który uważa, że: Zarejestrowane wskazania produktu Coatoris® w zakresie hipercholesterolemii oraz homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej jednoznacznie odnoszą się do populacji osób dorosłych. W tym kontekście doprecyzowanie wskazań refundacyjnych do populacji dorosłej jest zasadne i spójne z treścią ChPL. Jednocześnie warto zaznaczyć, że [...] (c.d. dot. argumentacji za wnioskowaniem o populację dorosłych i dzieci)</p> <p>Podsumowując, mimo że zapis wskazania może sugerować wyodrębnienie kilku populacji pacjentów, jego interpretacja kliniczna i regulacyjna prowadzi do wniosku, że prewencja incydentów sercowo-naczyniowych w przypadku produktu Coatoris® dotyczy populacji dorosłych, z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych, takich jak rodzinna hipercholesterolemia.”</p> <p>„Populacja docelowa rozpatrywana w ramach BIA została oszacowana na podstawie [...] [REDAKTOWANE] i nie jest jasne, czy dane te uwzględniały także populację pediatryczną.”</p> <p>Odpowiedź: Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie najdokładniejsze wydaje się być uwzględnienie populacji dorosłych oraz części populacji pediatrycznej. [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]</p>

	<p>„Wnioskodawca przyjął roczny horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnej długości horyzontu czasowego.”</p> <p>„Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wyjaśnia, że długość horyzontu czasowego nie jest kluczowym parametrem w analizie minimalizacji kosztów”</p> <p>Odpowiedź: Przyjęcie jakiegokolwiek innego horyzontu czasowego nie zmienia wartości cen progowych leku Coatoris® dla każdej perspektywy i techniki analitycznej. Również w analizie kosztów-użyteczności przyjęcie jakiegokolwiek innego horyzontu czasowego nie zmienia wartości parametru ICUR dla każdej perspektywy.</p> <p>Wyniki dla przykładowych wartości horyzontu czasowego, kolejno 1,0 rok (analiza podstawowa) i 2,0 lata, przedstawiono poniżej.</p> <p>Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA):</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #800000; color: white;"> <th style="width: 60%;">Kategoria wynikowa</th> <th style="width: 40%;">EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg) vs komparator łączny</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <td colspan="2" style="text-align: center;">Całkowity koszt różniący (PLN)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Koszt w perspektywie płatnika publicznego</td> <td style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Koszt w perspektywie wspólnej</td> <td style="background-color: black;"></td> </tr> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <td colspan="2" style="text-align: center;">Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg (PLN)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego</td> <td style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Cena progowa w perspektywie wspólnej</td> <td style="background-color: black;"></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #800000; color: white;"> <th style="width: 60%;">Kategoria wynikowa</th> <th style="width: 40%;">EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg) vs komparator łączny</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <td colspan="2" style="text-align: center;">Całkowity koszt różniący (PLN)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Koszt w perspektywie płatnika publicznego</td> <td style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Koszt w perspektywie wspólnej</td> <td style="background-color: black;"></td> </tr> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <td colspan="2" style="text-align: center;">Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg (PLN)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego</td> <td style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Cena progowa w perspektywie wspólnej</td> <td style="background-color: black;"></td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA):</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #800000; color: white;"> <th style="width: 60%;">Kategoria wynikowa</th> <th style="width: 40%;">EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg) vs Monoterapia statyną</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <td colspan="2" style="text-align: center;">Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">ICUR w perspektywie płatnika publicznego</td> <td style="text-align: center;">Dominacja Coatoris®</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">ICUR w perspektywie wspólnej</td> <td style="text-align: center;">10 610,30</td> </tr> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <td colspan="2" style="text-align: center;">Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg (PLN)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego</td> <td style="background-color: black;"></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">Cena progowa w perspektywie wspólnej</td> <td style="background-color: black;"></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #800000; color: white;"> <th style="width: 60%;">Kategoria wynikowa</th> <th style="width: 40%;">EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg) vs Monoterapia statyną</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <td colspan="2" style="text-align: center;">Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #d3d3d3;">ICUR w perspektywie płatnika publicznego</td> <td style="text-align: center;">Dominacja Coatoris®</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria wynikowa	EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg) vs komparator łączny	Całkowity koszt różniący (PLN)		Koszt w perspektywie płatnika publicznego		Koszt w perspektywie wspólnej		Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg (PLN)		Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego		Cena progowa w perspektywie wspólnej		Kategoria wynikowa	EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg) vs komparator łączny	Całkowity koszt różniący (PLN)		Koszt w perspektywie płatnika publicznego		Koszt w perspektywie wspólnej		Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg (PLN)		Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego		Cena progowa w perspektywie wspólnej		Kategoria wynikowa	EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg) vs Monoterapia statyną	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)		ICUR w perspektywie płatnika publicznego	Dominacja Coatoris®	ICUR w perspektywie wspólnej	10 610,30	Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg (PLN)		Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego		Cena progowa w perspektywie wspólnej		Kategoria wynikowa	EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg) vs Monoterapia statyną	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)		ICUR w perspektywie płatnika publicznego	Dominacja Coatoris®
Kategoria wynikowa	EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg) vs komparator łączny																																																
Całkowity koszt różniący (PLN)																																																	
Koszt w perspektywie płatnika publicznego																																																	
Koszt w perspektywie wspólnej																																																	
Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg (PLN)																																																	
Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego																																																	
Cena progowa w perspektywie wspólnej																																																	
Kategoria wynikowa	EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg) vs komparator łączny																																																
Całkowity koszt różniący (PLN)																																																	
Koszt w perspektywie płatnika publicznego																																																	
Koszt w perspektywie wspólnej																																																	
Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg (PLN)																																																	
Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego																																																	
Cena progowa w perspektywie wspólnej																																																	
Kategoria wynikowa	EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg) vs Monoterapia statyną																																																
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)																																																	
ICUR w perspektywie płatnika publicznego	Dominacja Coatoris®																																																
ICUR w perspektywie wspólnej	10 610,30																																																
Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg (PLN)																																																	
Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego																																																	
Cena progowa w perspektywie wspólnej																																																	
Kategoria wynikowa	EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg) vs Monoterapia statyną																																																
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)																																																	
ICUR w perspektywie płatnika publicznego	Dominacja Coatoris®																																																

Tabela 23.,
wiersz 9.

Strona 57.,
ostatni akapit

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="395 197 983 237">ICUR w perspektywie wspólnej</td> <td data-bbox="983 197 1382 237">10 610,30</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="395 237 1382 277">Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg (PLN)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 277 983 318">Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego</td> <td data-bbox="983 277 1382 318"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 318 983 358">Cena progowa w perspektywie wspólnej</td> <td data-bbox="983 318 1382 358"></td> </tr> </table>	ICUR w perspektywie wspólnej	10 610,30	Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg (PLN)		Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego		Cena progowa w perspektywie wspólnej	
ICUR w perspektywie wspólnej	10 610,30								
Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg (PLN)									
Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego									
Cena progowa w perspektywie wspólnej									
<p>Tabela 23., wiersz 11.</p>	<p>„Wnioskodawca nie przedstawił informacji dotyczącej przeprowadzenia przeglądu użyteczności stanów zdrowia.”</p> <p>Odpowiedź: Uwaga odnosi się do analizy kosztów-użyteczności (CUA), przeprowadzonej wyłącznie dla porównania z monoterapią statyn (1 z 3 komparatorów). Należy zauważyć, że przeprowadzona przez Wnioskodawcę CUA nie wymaga określenia wartości użyteczności, gdyż uzyskana wartość inkrementalnych QALY jest szacowana na podstawie publikacji <i>Kazi 2016</i>: "Wnioski tej pracy stanowią, iż uniknięcie 214 400 MACE wiąże się z wygenerowaniem 475 100 inkrementalnych lat życia skorygowanych jakością. [...] każde uniknięcie zdarzenia sercowo-naczyniowego będzie wiązało się z wygenerowaniem średnio 2,216 inkrementalnych QALY" (rozdział 5.3. <i>Analizy ekonomicznej</i>) a nie na podstawie modelowania chorego przechodzącego między stanami zdrowia.</p> <p>Zatem, niezależnie od wyników przeprowadzonego potencjalnie systematycznego przeglądu literaturowego do określenia użyteczności stanów zdrowia, metodyka złożonej analizy nie uległaby zmianie.</p>								
<p>Strona 57., komentarz analityków Agencji 2., punkt 2.</p>	<p>„Podkreślenia wymaga fakt, iż przy istniejących regulacjach prawnych nie ma możliwości obliczenia ceny progowej dla leku Coatoris® w perspektywie płatnika publicznego (koszt terapii uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi jest wyższy niż maksymalna możliwa dopłata NFZ do leku Coatoris® – limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu w grupie limitowej). W związku z powyższym cena zbytu netto leku Coatoris® może być w teorii od pewnego poziomu dowolnie wysoka, nie wpływając przy tym na koszt z perspektywy NFZ (limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny). Zatem cena progowa w perspektywie płatnika publicznego nie istnieje.”</p> <p>Odpowiedź: Cena progowa w perspektywie płatnika publicznego istnieje i została przedstawiona w rozdziale 8. <i>Analizy ekonomicznej</i>. Obecność cytowanego fragmentu w <i>Analizie weryfikacyjnej</i> odnosi się wyłącznie do wersji tej analizy sprzed odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych (<i>Analiza ekonomiczna v1.0</i>), lecz nie odnosi się do najnowszej złożonej wersji (<i>Analiza ekonomiczna v1.1</i>)</p>								
<p>Strona 58., komentarz analityków Agencji 1.</p>	<p>„Komentarz analityków Agencji: Nie wyjaśniono w wystarczający sposób założeń odnośnie przyjętych wariantów w analizie wrażliwości m.in.: rozkładu statyn czy przyjętych cen minimalnych i maksymalnych.”</p> <p>Odpowiedź: W złożonym arkuszu kalkulacyjnym możliwe jest przesłедzenie wpływu zmiany poszczególnych parametrów testowanych w analizie wrażliwości na kalkulacje wyników tej analizy. Dla cytowanych parametrów: a) zmiana rozkładu statyn: komórki '<i>Rynek EZE i statyn</i>!'L4:L19 b) wartości minimalne i maksymalne cen: komórka '<i>Ceny progowe</i>!'N5 -> śledź zależności -> komórki docelowe w arkuszach zaczynających się od „GL46.0” i „GL48.0”</p> <p>Szczegółowy opis tych wariantów, który nie wymagałby weryfikacji w arkuszu kalkulacyjnym wydaje się być zbyt obszerny by umieścić go w opisie do <i>Analizy ekonomicznej</i>.</p>								
<p>Strona 58., komentarz analityków Agencji 1.</p>	<p>„Dodatkowo w ramach analizy kosztów użyteczności (CUA) dla porównania leku Coatoris® (10 mg + 80 mg) vs monoterapia statynami nie przeprowadzono analizy wrażliwości.”</p> <p>Odpowiedź: Porównanie technologii wnioskowanej z komparatorem łącznym Wnioskodawca uznaje za najbardziej odpowiednie i koherentne w kontekście wyciągania wniosków z <i>Analizy ekonomicznej</i>. Z uwagi na to, że CUA nie była przeprowadzana w porównaniu Coatoris® (10 mg + 80 mg) vs komparator łączny, odstąpiono od przeprowadzania analizy wrażliwości w ramach tej techniki analitycznej.</p>								

	<p>Ponadto, podstawowym celem przeprowadzania analizy wrażliwości powinno być sprawdzenie, które z przyjętych parametrów zmieniają wnioskowanie z analizy dot. opłacalności. Biorąc pod uwagę wyniki analizy podstawowej CUA, wskazujące na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dominację (perspektywa płatnika publicznego) oraz • ICUR (10 610 PLN/QALY) będący ponad 20-krotnie poniżej progu opłacalności (244 841 PLN/QALY) (perspektywa wspólna), <p>mało prawdopodobna wydaje się być zmiana wnioskowania z CUA w przypadku przyjęcia któregośkolwiek scenariusza testowanego w analizie wrażliwości CMA lub proponowanego przez analityków AOTMiT.</p>
<p>Strona 58., komentarz analityków Agencji 2.</p>	<p>„Konserwatywnie nie uwzględniano oszczędności wynikających z uniknięcia zdarzeń sercowo-naczyniowych, pomimo wykazania przewagi względem komparatora w kontekście liczby unikniętych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Komentarz analityków Agencji: Nie przedstawiono wyników oraz źródeł powyższego założenia, tym samym brak jest możliwości weryfikacji tego założenia.”</p> <p>Odpowiedź: Brak wpływu uniknięcia zdarzeń sercowo-naczyniowych na koszty różniące jest założeniem arbitralnym, upraszczającym kalkulację kosztów w analizie kosztów-użyteczności wyłącznie do kosztów porównywanych technologii. W przypadku uwzględnienia niezerowych kosztów związanych z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych wartość kosztów inkrementalnych w analizie kosztów-użyteczności zmniejszyłaby się na korzyść interwencji, ponieważ w ramieniu tym wykazano uniknięcie zdarzeń sercowo-naczyniowych względem monoterapii statynami o największych dawkach (rozdział 5.3. <i>Analizy ekonomicznej</i>). Cytowane założenie jest zatem konserwatywne.</p>
<p>Tabela 32., wiersz 2.</p>	<p>„Nie przeprowadzono oszacowań na podstawie danych epidemiologicznych.”</p> <p>„Dane epidemiologiczne [...] 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. [...]</p> <p>zdaniem analityków Agencji próba przeprowadzenia szacowań na podstawie danych epidemiologicznych byłaby podejściem konserwatywnym, które pozwoliłoby na oszacowanie maksymalnej liczebności populacji docelowej. Opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję wskazują, że rzeczywista liczebność populacji docelowej może być wyższa niż oszacowana przez Wnioskodawcę. [...]</p> <p>W przypadku hiperlipidemii mieszanej prof. Banasiak wskazuje, że obecna liczba chorych to 1,4 mln osób, a liczba nowych zachorowań w Polsce to ok. 100 tys. osób rocznie. Coatoris® mógłby być stosowany (razem z dostępnymi alternatywnymi generykami) u 100% pacjentów z tych populacji. Dorośli z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną to wg prof. Banasiaka 250 pacjentów, a odsetek osób, który mógłby stosować Coatoris® to 30%. [...]</p> <p>Z kolei prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie farmakologii klinicznej wskazuje, że w przypadku wskazania obejmującego chorych z CHD i OZW, obecna liczba chorych to ok. 1,5-1,8 mln pacjentów, a l. nowych zachorowań w ciągu roku to ok. 100 tys. osób, natomiast liczba dorosłych chorych z pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub niewystępującą rodzinnie) hipercholesterolemią, bądź mieszaną hiperlipidemią, w przypadku których odpowiednie jest stosowanie produktów leczniczych złożonych wynosi ok. 200 tys. osób, i ok. 30-40 tys. zachorowań rocznie. Prof. Grzegorz Grzešek nie wskazał odsetka pacjentów, u których mógłby być stosowany Coatoris®, ale zaznaczył, że w tych stanach klinicznych leczenie statyną jest leczeniem pierwszego rzutu. [...]</p> <p>Oszacowania Wnioskodawcy wskazują, że liczba pacjentów przyjmujących statyny w wysokich dawkach w kolejnych dwóch latach BIA to ok. ██████████ osób, z czego Coatoris będzie stosowany u ██████████ pacjentów w kolejnych latach. Biorąc pod uwagę opinie ekspertów, zdaniem analityków Agencji populacja wnioskowana może być niedoszacowana”</p> <p>Odpowiedź: W przypadku największej populacji, stosującej statyny w monoterapii, tylko niewielki odsetek chorych, którzy potencjalnie rozpoczynaliby taką terapię w przyszłości, rozpoczynałoby leczenie od produktu Coatoris® EZE+ATO 10+80 mg. W analizie podstawowej BIA wartość tego odsetka oszacowano na podstawie ██████████ chorych z OZW rocznie, dotąd nie leczonych, dla których odpowiednia dawka początkowa to 10 mg EZE + 4 DDD/tabł.). Natomiast tak wskazana populacja nie była wskazywana przez 2 Ekspertów, których odpowiedzi umieszczono w <i>Analizie weryfikacyjnej</i>.</p>

	<p>W przypadku liczebności pozostałej populacji, która mogłaby zostać zastąpiona lekiem Coatoris® (tj. populacja stosująca 2 produkty jednoskładnikowe EZE 10 + statyna 3-4 DDD/tabł. lub produkt złożony EZE+ATO z kopreskrypcją atorwastatyny), dane refundacyjne NFZ [redacted] wydają się być najbardziej wiarygodnymi źródłami danych.</p> <p>Uzyskane na tej podstawie liczebności populacji stosującej lek Coatoris® ([redacted] pacjentów w kolejnych latach) z wartościami epidemiologicznymi, odbiegają [redacted] od proponowanego przez analityków AOTMiT wariantu maksymalnego. Sugeruje to, że wiarygodność oszacowania populacji stosującej lek Coatoris® na podstawie danych epidemiologicznych jest bliska zeru.</p> <p>Z uwagi na wykazanie wygenerowania oszczędności w analizie wpływu na system ochrony zdrowia we wszystkich rozważanych perspektywach, należy podkreślić, że potencjalne zwiększenie populacji przejętej przez lek Coatoris® skutkowałoby wygenerowaniem jeszcze większych oszczędności.</p>																
<p>Tabela 32., wiersz 5.</p>	<p>„Wnioskodawca nie wyjaśnił wszystkich przyjętych założeń, np. na jakiej podstawie przyjęto, że w populacji pacjentów stosujących monoterapię statynami lek Coatoris® uzyska docelowe udziały, tj. 100% po 1 roku refundacji.”</p> <p>Odpowiedź: Przyjęcie wartości 100% jest jednoznaczne z przyjęciem dokładnie takiej wartości jaką [redacted] dla tak zdefiniowanej populacji, tj. liczba chorych z OZW rocznie, dotąd nie leczonych, dla których odpowiednia dawka początkowa to 10 mg EZE + 4 DDD/tabł. Należy podkreślić, że w przypadku pozytywnej refundacji technologii wnioskowanej lek Coatoris® byłby pierwszym refundowanym komparatorem dla wysokich dawek statym w takim wskazaniu.</p> <p>Uwzględnienie udziałów „100%” po 1. roku przyjęto arbitralnie, z uwagi na to, że lek Coatoris® będzie zdobywał udziały rynkowe m.in. poprzez świadomość lekarzy o dostępności takiego leku, przez pierwsze ok. 12 miesięcy od włączenia go do refundacji.</p>																
<p>Strona 69., punkt 4.</p>	<p>„Nie podano informacji odnośnie liczby pacjentów stosujących obecnie lek Coatoris® (pełnopłatnie).”</p> <p>Odpowiedź: Założenie przyjęcia zerowej populacji stosującej lek Coatoris® (obecnie oraz w scenariuszu istniejącym BIA) zweryfikowano wykorzystując [redacted] Dane te nie były wykorzystywane w złożonych analizach zatem przedstawiono je poniżej:</p> <table border="1" data-bbox="395 1272 1332 2002"> <thead> <tr> <th data-bbox="395 1272 1029 1332">Molecule Full \ Strength \ Product \ Pack</th> <th data-bbox="1029 1272 1332 1332">Standard Unit Jan to Jun 2025</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 1332 1029 1366">ATORVASTATIN/EZETIMIBE</td> <td data-bbox="1029 1332 1332 1366"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1366 1029 1400">0010MG</td> <td data-bbox="1029 1366 1332 1400"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1400 1029 1646">[redacted]</td> <td data-bbox="1029 1400 1332 1646"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1646 1029 1680">0020MG</td> <td data-bbox="1029 1646 1332 1680"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1680 1029 1915">[redacted]</td> <td data-bbox="1029 1680 1332 1915"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1915 1029 1948">0040MG</td> <td data-bbox="1029 1915 1332 1948"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1948 1029 2002">[redacted]</td> <td data-bbox="1029 1948 1332 2002"></td> </tr> </tbody> </table>	Molecule Full \ Strength \ Product \ Pack	Standard Unit Jan to Jun 2025	ATORVASTATIN/EZETIMIBE		0010MG		[redacted]		0020MG		[redacted]		0040MG		[redacted]	
Molecule Full \ Strength \ Product \ Pack	Standard Unit Jan to Jun 2025																
ATORVASTATIN/EZETIMIBE																	
0010MG																	
[redacted]																	
0020MG																	
[redacted]																	
0040MG																	
[redacted]																	

--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

Klauzula informacyjna o przetwarzaniu danych osobowych

Informacja dotycząca przetwarzania danych osobowych zawartych w DPB

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i ust. 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (Dz. Urz. UE L 119 Z 04.05.2016, str. 1, Dz. Urz. UE L 127 23.05.2018, str. 2 oraz Dz. Urz. UEL 74 z 04.03.2021, str. 35) (dalej: „RODO”), przedstawiam, następujące informacje:

- 1) administratorem danych osobowych jest Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z siedzibą w Warszawie, przy ul. Przeskok 2 (kod pocztowy: 00-032), działająca na podstawie art. 31 m ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), identyfikowana Numerem Identyfikacji Podatkowej (NIP): 5252347183 i Numerem Rejestru Jednostek Gospodarki Narodowej (REGON):140278400, adres e-mail: sekretariat@aotm.gov.pl, tel. 22 101 46 00;
- 2) administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym może Pani /Pan skontaktować się w sprawach ochrony swoich danych osobowych pisemnie na adres naszej siedziby wskazany w pkt 1 lub drogą mailową iod@aotm.gov.pl;
- 3) cel przetwarzania danych osobowych jest związany z weryfikacją występowania lub braku występowania konfliktu interesów osoby składającej DPB;
- 4) informujemy, iż przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych jest zgodne z prawem, gdyż spełniony jest warunek legalności przetwarzania określony w art. 6 ust. 1 lit. c RODO, tj. niezbędności wypełnienia obowiązku prawnego wynikającego z art. 31s ust. 8, 8a, 8c, 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 5) informujemy, iż podanie przez Panią/Pana danych osobowych związane jest wymogiem ustawowym wynikającym z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 6) informujemy, że podane przez Panią/Pana dane osobowe przetwarzamy w oparciu o przepisy prawa. Podanie danych wymaganych przepisami prawa jest niezbędne do dokonania weryfikacji występowania lub braku występowania powiązania branżowego osoby składającej DPB. W przypadku osób składających DPB przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, brak podania danych będzie skutkowało nieopublikowaniem tych uwag w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji;
- 7) informujemy, iż przy przetwarzaniu Pani/Pana Administrator nie powołuje się na prawnie uzasadniony interes, o którym mowa w art. 6 ust. 1 lit. f RODO;
- 8) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą udostępniane podmiotom, które uprawnione są do ich otrzymania na podstawie przepisów prawa lub podmiotom, którym Administrator powierzył przetwarzanie danych osobowych na podstawie zawartej umowy. W przypadku danych osobowych zawartych w DPB, składanej przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, będą one upubliczniane w Biuletynie Informacji Publicznej

- Agencji (art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
- 9) informujemy, iż posiada Pani/Pan prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, ograniczenia przetwarzania;
 - 10) informujemy, iż nie przysługuje Pani/Panu w związku z art. 17 ust. 3 lit. b i d RODO prawo do usunięcia danych osobowych, prawo do przenoszenia danych osobowych, o którym mowa w art. 20 RODO, na podstawie art. 21 RODO prawo do sprzeciwu, wobec przetwarzanych danych osobowych, gdyż podstawą przetwarzania Pani/Pana danych osobowych jest art. 6 ust. 1 lit. c RODO w zw. z art. 31s ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146);
 - 11) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą przechowywane przez czas niezbędny do przeprowadzenia weryfikacji występowania lub braku powiązania branżowego, a następnie przez czas wynikający z przepisów o archiwizacji oraz zgodnie z obowiązującą w Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Instrukcją kancelaryjną i Jednolitym Rzeczowym Wykazem Akt;
 - 12) Informujemy, iż przysługuje Pani/Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego, jeśli Pani/Pana zdaniem, przetwarzanie danych osobowych Pani/Pana - narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO;
 - 13) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przetwarzane w sposób zautomatyzowany i nie będą podlegały zautomatyzowanemu podejmowaniu decyzji, w tym profilowaniu.
 - 14) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przekazywane do państwa trzeciego/organizacji międzynarodowej.