



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus[®] (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, styczeń 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Nazwa firmy i dane kontaktowe głównego wykonawcy analizy	[REDAKTOWANE]	
Autorzy niniejszego raportu z analizy ekonomicznej	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Analiza została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	[REDAKTOWANE]	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	9
2. PROBLEM DECYZYJNY	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	10
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	12
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	15
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	16
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	17
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	19
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	19
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	20
3.3. HORYZONT CZASOWY	20
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	23
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH	26
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	27
3.7. OCENA KOSZTÓW	27
3.8. DYSKONTOWANIE	35
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	36
3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO	37
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	38
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	38
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	40
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	43
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	43
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	43
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	44
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	53
7. DYSKUSJA	53
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE	55
9. BIBLIOGRAFIA	56
10. SPIS TABEL	64
11. SPIS RYSUNKÓW	65
12. ANEKS	66
12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE	66




Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CER	ang. <i>cost-effectiveness ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną objęcia refundacją produktu leczniczego Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii wśród dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. Docelową populację chorych zawężono do pacjentów spełniających następujące kryteria: LDL-C powyżej 130 mg/dl 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 (zakres wskazań odpowiadający zakresowi wskazań objętych refundacją dla produktu leczniczego Ezetrol®, jedynego refundowanego odpowiednika ezetymibu). Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalną technologią refundowaną (terapia skojarzona ezetymibu i rozuwastatyny podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, w osobnych preparatach).
- ❖ Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie oczekiwanej długości stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej (5 lat; zakres: 1 roku – 30 lat). 
- ❖ 
- ❖ 
- ❖ Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków otrzymanych w ramach analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmiany wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z analizowanej populacji, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli pacjenci z hipercholesterolemią pierwotną (LDL-C powyżej 130 mg/dl 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, lub hipercholesterolemii rodzinnej), u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym [40] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny (produkt Rosulip Plus®) w dwóch wariantach: 10 mg ezetymibu + 10 mg rozuwastatyny oraz 10 mg ezetymibu + 20 mg rozuwastatyny [40] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano z kontynuacją leczenia skojarzonego ezetymibem z rozuwastatyną w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym [40] **(C)**,
- z uwagi na brak dostępnych dowodów wskazujących na przewagę stosowania produktu złożonego nad stosowaniem składników tego produktu w dwóch osobnych preparatach w leczeniu hipercholesterolemii oraz brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie produktu złożonego z politerapią jego składnikami [41] w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] **(O)**.

Rozważono finansowanie produktu leczniczego Rosulip Plus® ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” przy uwzględnieniu następujących wariantów:

[REDACTED]

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy). Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektyw: płatnika publicznego, i/albo świadczeniobiorcy.

W analizie podstawowej uwzględniono ceny urzędowe i limity finansowania preparatów ezetymibu i rozuwastatyny, przedstawione w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37].

Mając na uwadze brak alternatywnego źródła informacji, estymację kosztu dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie oceny zużycia zasobów medycznych przeprowadzonej w ramach badania kwestionariuszowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

Mając na uwadze: brak badań klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii, rejestrację ocenianego produktu złożonego świadcząca o co najmniej takim samym efekcie klinicznym jak terapii skojarzonej ezetymibu z rozuwastatyną, brak badań wskazujących na przewagę kliniczną produktu złożonego nad jego składnikami w politerapii hipercholesterolemii, w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Ustalono, że wnioski z analizy minimalizacji kosztów są tożsame z wnioskami otrzymanymi w ramach porównania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych (porównania bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową, wartości skrajnych deterministyczną analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelu (niepewność strukturalna modelu). W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

WYNIKI ANALIZY

Przeprowadzona w horyzoncie 5 lat analiza minimalizacji kosztów wykazała, że stosowanie produktu złożonego Rosulip Plus® w miejsce terapii skojarzonej ezetymibu z rozuwastatyną wiąże się z:

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



[Redacted text]

Przeprowadzono 20 scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości – realizacja każdego scenariusza nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej.

[Redacted text]

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości uznano, że zależności określone w ramach analizy podstawowej z wysokim prawdopodobieństwem będą obserwowane w praktyce klinicznej.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W ramach analizy wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Rosulip Plus® w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej wśród pacjentów z analizowanej populacji [Redacted text]

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rosulip Plus[®] (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (LDL-C powyżej 130 mg/dl pomimo terapii statynami w przypadku: i) stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej przezskórnej lub kardiochirurgicznej; ii) stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej; iii) hipercholesterolemii rodzinnej), u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [REDACTED]

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli pacjenci z hipercholesterolemią pierwotną (LDL-C powyżej 130 mg/dl 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), u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym [40] **(P)**.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny (produkt Rosulip Plus®) w dwóch wariantach: 10 mg ezetymibu + 10 mg rozuwastatyny oraz 10 mg ezetymibu + 20 mg rozuwastatyny [40] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano z kontynuacją leczenia skojarzonego ezetymibu z rozuwastatyną w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym [40] **(C)**,
- z uwagi na brak dostępnych dowodów wskazujących na przewagę stosowania produktu złożonego nad stosowaniem składników tego produktu w dwóch osobnych preparatach w leczeniu hipercholesterolemii oraz brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie produktu złożonego z politerapią jego składnikami [41] w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] **(O)**.

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma EGIS Pharmaceuticals PLC wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Rosulip Plus® w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (LDL-C powyżej 130 mg/dl 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), u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.

Proponowany sposób refundacji obejmuje finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” [40].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [129].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Rosulip Plus® wśród dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii pierwotnej przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.

Uwzględniono dwie prezentacje produktu leczniczego Rosulip Plus®: opakowanie 30 kapsułek zawierających 10 mg ezetymibu i 10 mg rozuwastatyny oraz opakowanie 30 kapsułek zawierających 10 mg ezetymibu i 20 mg rozuwastatyny.

Uwzględniono zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii obejmujące stosowanie 1 kapsułki na dobę [49].

Nie są dostępne informacje na temat dawkowania rozuwastatyny stosowanej w skojarzeniu z ezetymibem w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej.

Produkt leczniczy Rosulip Plus® został zarejestrowany w Polsce we wrześniu 2014 roku skutkiem czego nie są dostępne również wiarygodne informacje na temat struktury jego sprzedaży.

Odsetek wykorzystania dawki 10 mg wśród wszystkich dawek rozuwastatyny takich jak w produkcie złożonym (10 i 20 mg) określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1.; odpowiedzi ekspertów przedstawiono w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do niniejszego opracowania).

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie są dostępne opublikowane informacje dotyczące struktury dawkowania rozuwastatyny podawanej w skojarzeniu z ezetymibem zarówno dla warunków polskich jak i światowych. Zidentyfikowane informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Struktura dawkowania rozuwastatyny podawanej z ezetymibem – na podstawie opublikowanych informacji.

Badanie	5 mg/d	10 mg/d	20 mg/d	40 mg/d
[68]*	13,8%	38,0%	32,2%	16,1%
[66]**	1,8%	35,4%	46,9%	15,9%

* tylko wśród pacjentów zmieniających terapię skojarzoną na monoterapię rozuwastatyną po opublikowaniu wyników badania ENHANCE – nowsze dane (tabela 2. suplementu);

** tylko wśród pacjentów zmieniających monoterapię rozuwastatyną na stosowanie produktu złożonego ezetymibu i simwastatyny (tabela 1A. suplementu).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



W ramach niniejszego opracowania uwzględniono wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania określający odsetek przyjętych dawek leku wśród wszystkich zalecanych.

Nie są dostępne dane dotyczące wskaźnika adherencji wśród pacjentów z Polski. Dostępne dane dotyczące innych warunków niż polskie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Opublikowane informacje dotyczące wskaźnika adherencji do zalecanego schematu dawkowania wśród pacjentów z hipercholesterolemią.

Badanie (parametr)*	Średnia	Dolna granica	Górna granica	Opis
[48] (EM)	71%	64%	93%	Przegląd systematyczny uwzględniający informacje na temat adherencji do zalecanego schematu dawkowania; wartość dotyczy leczenia chorób sercowo-naczyniowych innych niż nadciśnienie tętnicze (dane dotyczące wyników 9 badań zidentyfikowanych przez autorów przeglądu)
[51] (brak danych**)	72%	brak danych	brak danych	Badanie obserwacyjne 2607 pacjentów z Korei (rozuwastatyna w monoterapii)
[52] (MPR)	73%	72%	74%	Badanie obserwacyjne 706 tys. pacjentów z analizowanymi jednostkami chorobowymi; prawie 208 tys. pacjentów z hipercholesterolemią zostało włączonych do badania. Uwzględniona wartość dotyczy pacjentów z hipercholesterolemią w trakcie terapii hipolipemizującej (niezależnie od etapu leczenia – brak zmiany leczenia w trakcie badania lub kontynuacja leczenia z wykorzystaniem dodatkowego leku; wartość szczytana z wykresu 3.)

* parametr określa wybór estymatora lub metody pomiaru odsetka przyjętych dawek: EM – monitorowanie elektroniczne (ang. *electronic monitoring*, EM); MPR ang. *medication possession ratio*; PDC ang. *proportion of days covered*.

** prawdopodobnie określono parametr zbliżony do PDC na podstawie częstotliwości wizyt pacjenta w poradni i/albo wskaźnik adherencji określono na podstawie informacji uzyskanych bezpośrednio od pacjentów.

Dostępnych jest kilka estymatorów stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię hipolipemizującą (m.in.: MPR, ang. *medication possession ratio*; PDC, ang. *proportion of days covered*), niemniej jednak w ramach niniejszego opracowania każdy z tych estymatorów został interpretowany w ten sam sposób (odsetek przyjętych dawek wśród zalecanych lub odsetek dni terapii, w których przyjęto zalecane dawki leków).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono przewlekłe stosowanie wnioskowanej technologii, tj. od momentu stwierdzenia przez lekarza prowadzącego terapię skojarzoną ezetymib + rozuwastatyna zadowalającej kontroli hipercholesterolemii i kwalifikacji do stosowania analizowanego produktu złożonego do wystąpienia zgonu świadczeniobiorcy lub zaprzestania leczenia z innych powodów (nietolerancja, braku efektów terapii, czy też rezygnacja świadczeniobiorcy niezwiązaną z zaleceniami lekarza prowadzącego terapię – brak wytrwałości świadczeniobiorcy).

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej jako schemat opcjonalny uwzględniono terapię skojarzoną ezetymibu (10 mg/d) i rozuwastatyny (10 lub 20 mg/d) podawanych w osobnych preparatach.

Okres stosowania opcjonalnej technologii ustalono na takim samym poziomie jak w przypadku wnioskowanej technologii – uwzględniono kontynuację terapii skojarzonej ezetymib + rozuwastatyna od momentu stwierdzenia przez lekarza zadowalającej kontroli hipercholesterolemii z jej wykorzystaniem do wystąpienia zgonu świadczeniobiorcy lub zaprzestania leczenia z innych powodów (nietolerancja, braku efektów terapii, czy też rezygnacja świadczeniobiorcy niezwiązana z zaleceniami lekarza prowadzącego terapię – brak wytrwałości świadczeniobiorcy).

Wybór komparatorów uzasadniono przede wszystkim:

- zakresem zarejestrowanego i wnioskowanego wskazania (produkt złożony stosowany wyłącznie wśród pacjentów u których zaobserwowano skuteczność terapii skojarzonej z uwzględnieniem tych samych składników podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym) [40], [49];

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



- zakresem wskazania objętego refundacją dla produktu Ezetrol® – jedynego preparatu ezetymibu finansowanego ze środków publicznych w Polsce (hipercholesterolemia zdefiniowana jako LDL-C powyżej 130 mg/dl i 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) [37], który pokrywa się z wnioskowanym zakresem wskazań do objęcia refundacją produktu Rosulip Plus® (z wyłączeniem wymagalności uprzedniego stosowania terapii skojarzonej);
- rekomendacjami klinicznymi w zakresie stosowania terapii skojarzonej lub produktów złożonych wśród pacjentów z analizowanej populacji [40].

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

Dawkowanie opcjonalnej technologii określono na podstawie dawkowania wnioskowanej technologii: 10 mg/d ezetymibu + 10 mg/d rozuwastatyny w przypadku porównania z produktem Rosulip Plus® 10 mg + 10 mg oraz 10 mg/d ezetymibu + 20 mg/d rozuwastatyny w przypadku porównania z produktem Rosulip Plus® 10 mg + 20 mg.

W opracowaniu uwzględniono taki sam wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania terapii skojarzonej jak w przypadku stosowania produktu złożonego (por. rozdziały: 2.2. i 2.5.).

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który zawiera się w zarejestrowanym wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Rosulip Plus® [49].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania wnioskowanej technologii obejmuje leczenie hipercholesterolemii pierwotnej u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym (terapia substytucyjna stanowiąca dodatek do diety) [49].

Docelowa populacja pacjentów dla wnioskowanej technologii została ograniczona do populacji pacjentów aktualnie mogących stosować produkt Ezetrol® (jedyne odpowiednik ezetymibu finansowany ze środków publicznych w Polsce).


Uwzględniono hipercholesterolemię definiowaną jako LDL-C powyżej 130 mg/dl i utrzymującą się pomimo terapii statynami wśród pacjentów kwalifikujących się do następujących jednostek chorobowych:

- stan po zawale serca,
- stan po rewaskularyzacji wieńcowej przezskórnej lub kardiochirurgicznej,
- stan po rewaskularyzacji obwodowej,
- stan po amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej,
- hipercholesterolemii rodzinnej.



Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [129].

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] 



Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających stosowanie produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny [41].

Rejestracja produktu złożonego przez Europejską Agencję Leków wydaje się wystarczającym kryterium co najmniej takiej samej skuteczności jak terapii skojarzonej.

Analogiczna sytuacja dotyczy leków generycznych (w tym leków biopodobnych), dla których również nie są dostępne randomizowane badania kliniczne, a wobec których powszechne jest twierdzenie o

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



tożsamości klinicznej względem leków oryginalnych, na co wskazuje Prezes AOTMiT w opinii o numerze AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014 (www.aotm.gov.pl).

Niniejszy problem decyzyjny jest analogiczny do problemu przedstawionego w analizach weryfikacyjnych dla produktów złożonych stosowanych w nadciśnieniu tętniczym: Egiramlon® [122] i Tertens-AM® [123].

Dla obydwu produktów złożonych nie były dostępne badania kliniczne porównujące skuteczność produktu złożonego ze stosowaniem jego składników w terapii skojarzonej (opcjonalnej technologii refundowanej). Niemniej jednak, w przeciwieństwie do hipercholesterolemii, dostępnych jest szereg badań klinicznych i kilka przeglądów systematycznych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej (lub co najmniej wysokości zużycia zasobów medycznych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi) stosowania produktu złożonego i terapii skojarzonej jego składnikami w leczeniu nadciśnienia tętniczego [122], [123].

W przypadku leczenia hipercholesterolemii należy się spodziewać wyższej adherencji świadczeniobiorcy do zalecanego schematu dawkowania z uwzględnieniem produktu złożonego niż w przypadku terapii skojarzonej jego składnikami, niemniej jednak nie są dostępne badania kliniczne pozwalające ilościowo określić zakres obserwowanych różnic.

Dostępne są badania świadczące, że stosowanie jednej tabletki leku dziennie wiąże się z wyższym odsetkiem przyjętych dawek i dawek przyjętych o czasie niż stosowania dwóch i więcej tabletek dziennie [48].

Co więcej dostępne są informacje, które wskazują, że stosowanie się do zaleceń dawkowania (estymator odsetka przyjętych dawek na poziomie zazwyczaj $\geq 80\%$) wiąże się z lepszymi efektami terapii hipolipemizującej niż brak stosowania się do tych zaleceń [119].

Brakuje jednakże badań oceniających efekty kliniczne stosowania produktu złożonego w miejsce politerapii jego składnikami w leczeniu hipercholesterolemii. Nie odnaleziono również badań wskazujących, że stosowanie produktu złożonego w leczeniu hipercholesterolemii może przełożyć się na wyższą adherencję do zalecanego schematu dawkowania i/albo wyższą wytrzymałość pacjenta na terapii.

Na podstawie przytoczonych aspektów w ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie uwzględniono efektów stosowania porównywanych interwencji – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów porównywanych technologii w okresie ich stosowania (por. rozdział 3.4.).

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35], [56].

W opracowaniu wykorzystano model stworzony na potrzeby niniejszej oceny ekonomicznej.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż kategorie kosztów pośrednich leczenia hipolipemizującego w warunkach polskich są niemożliwe do określenia. Należy jednakże zaznaczyć, że przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji wszystkie potencjalne kategorie kosztów pośrednich (absentyzm, prezenteizm, opieka nieformalna) nie będą kwalifikować się do kategorii kosztu różniącego porównywane schematy terapeutyczne. Tym samym należy uznać, że pominięcie perspektywy społecznej nie wiąże się z ryzykiem pominięcia jakichkolwiek aspektów, które mają znaczenie przy podejmowaniu decyzji w zakresie rozważanego problemu decyzyjnego.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja jest stosowana przewlekłe wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie, zgonu, lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów (braku tolerancji, rezygnacji świadczeniobiorcy).

Przy braku różnicy w efektach klinicznych porównywanych interwencji (por. rozdział 2.5.), horyzontem właściwym dla niniejszej analizy ekonomicznej będzie okres generowania kosztów stosowania produktu złożonego i jego składników w osobnych preparatach.

Na podstawie przytoczonych aspektów, a także przy uwzględnieniu zapisów rozporządzenia [3] i wytycznych AOTMiT [1], horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie średniego czasu trwania leczenia z wykorzystaniem porównywanych technologii lekowych u standardowego pacjenta z analizowanej populacji.

Nie są dostępne informacje dotyczące długości stosowania porównywanych technologii w praktyce klinicznej.

Z tego powodu estymacji tego parametru dokonano przy uwzględnieniu:

- opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym,
- długości horyzontu czasowego opublikowanych badań ekonomicznych dotyczących leków hipolipemizujących,
- niezdyktowanych wyników opublikowanych analiz ekonomicznych w zakresie długości życia pacjenta poddanego terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem produktu złożonego ezetymibu i statyny oraz
- przeżycia na terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem produktu złożonego lub terapii skojarzonej ezetymibu i statyny w ramach badań klinicznych (w pierwszej kolejności uwzględniono wtórne źródła informacji, tj. meta-analizy zagregowanych wyników badań klinicznych lub syntezy indywidualnych danych pacjentów włączonych do kilku badań klinicznych).

W przypadku ostatniego wariantu dostępne były informacje wyłącznie na temat ryzyka dyskontynuacji terapii hipolipemizującej (r) w danym okresie obserwacji badania klinicznego (t).

W celu estymacji średniego okresu stosowania leku hipolipemizującego na podstawie ww. danych niezbędne było przyjęcie założeń dotyczących modelu przeżycia na terapii (funkcji hazardu związanej z modelem).

W opracowaniu uwzględniono model wykładniczy, który wiąże się z założeniem takiego samego prawdopodobieństwa dyskontynuacji w każdym punkcie czasowym (funkcja stała hazardu).

Przeżycie na terapii (odsetek pacjentów przyjmujących dany lek w analizowanym punkcie czasowym) zgodnie z modelem wykładniczym definiowane jest jako:

$$S(t) = \exp(-\lambda \cdot t)$$

Średni okres stosowania leku (M) definiowany jest jako całka oznaczona:

$$M = \int_0^{\infty} S(t) dt$$

W przypadku modelu wykładniczego średni okres przeżycia na terapii ulega skróceniu do wyrażenia $1/\lambda$.

Na podstawie danych dostępnych z badań klinicznych (r, t), przy uwzględnieniu pierwszego wzoru, możliwe jest określenie parametru modelu wykładniczego λ :

$$S(t) = \exp(-\lambda \cdot t) \Rightarrow 1 - r = \exp(-\lambda \cdot t) \Rightarrow \ln(1 - r) = -\lambda \cdot t \Rightarrow \lambda = \frac{-\ln(1 - r)}{t} \Rightarrow$$
$$\lambda = \frac{\ln(1/(1 - r))}{t}$$

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



Następnie obliczoną wartość można wykorzystać do estymacji średniego czasu:

$$M = \frac{t}{\ln(1/1-r)}$$

Zidentyfikowane informacje na temat długości przeżycia na terapii hipolipemizującej zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Dostępne informacje na temat średniej długości stosowania porównywanych interwencji.

Badanie	Średnia liczba lat	Opis
Badanie kwestionariuszowe - ekspert 1.	„do końca życia”	Tylko jeden ekspert podjął próbę estymacji średniego okresu trwania leczenia (1 rok); pozostali wskazali na brak możliwości wiarygodnej estymacji.
Badanie kwestionariuszowe - ekspert 2.	1,0	
Badanie kwestionariuszowe - ekspert 3.	„przewlekłe”	
[69]	16,99	Średni okres przeżycia pacjenta kwalifikującego się do leczenia pierwotnej hipercholesterolemii ezetymibem i simwastatyną w produkcie złożonym; przedstawiono niezdyktowane wyniki modelowania.
[70]	Moda 5,0 zakres: 3 – 30	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących leków obniżających poziom cholesterolu; przedstawiono najczęściej występującą długość horyzontu czasowego i zakres
[71]*	6,0 (zakres: 5,7 – 6,3)	Średnia długość leczenia określona na podstawie informacji dotyczących ryzyka zaprzestania stosowania rozuwastatyny niezależnie od powodu w okresie 52 tygodni i przy uwzględnieniu modelu wykładniczego przeżycia na terapii; przedstawiono wyniki dla obydwu porównywanych grup i średnią z obydwu grup
[72]	5,1	Średnia długość leczenia określona na podstawie informacji dotyczących ryzyka zaprzestania stosowania ezetymibu i statyny niezależnie od powodu i przy uwzględnieniu modelu wykładniczego przeżycia na terapii; przedstawiono wyniki dotyczące grupy ezetymib + statyna pochodzące z 27 badań klinicznych; przyjęto 6 -tygodniową średnią długość leczenia w ramach RCT [73]
[74]	6,1	Średnia długość leczenia określona na podstawie informacji dotyczących ryzyka zaprzestania stosowania simwastatyny i ezetymibu z powodu działań niepożądanych i przy uwzględnieniu modelu wykładniczego przeżycia na terapii; przedstawiono wyniki dotyczące grupy ezetymib + simwastatyna pochodzące z 3 badań klinicznych z 12-tygodniowym okresem.
[75]	5,1	Średnia długość leczenia określona na podstawie informacji dotyczących ryzyka zaprzestania stosowania simwastatyny i ezetymibu niezależnie od powodu i przy uwzględnieniu modelu wykładniczego przeżycia na terapii; przedstawiono wyniki dotyczące grupy ezetymib + simwastatyna pochodzące z 3 badań klinicznych z 12-tygodniowym okresem.

* badanie dotyczące rozuwastatyny; włączono ze względu na warunki praktyki klinicznej i wielkość próby (8108 pacjentów).

Na podstawie przedstawionych informacji, horyzont czasowy niniejszej analizy ekonomicznej odpowiadający w przybliżeniu średniemu okresowi stosowania porównywanych interwencji został ustalony na poziomie 5 lat.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono maksymalny zakres wartości przedstawionych w tabeli powyżej – horyzont czasowy od roku do 30 lat.

Na uwagę zasługuje, że:

- horyzont czasowy analizy podstawowej odpowiada średniej długości terapii skojarzonej ezetymibu i rozuwastatyny określonej z wykorzystaniem modelu wykładniczego przeżycia na podstawie wyników pojedynczych badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach Analizy klinicznej [41]: 4,5 roku [124] i 2,8 lub 4,6 [126];
- maksymalny horyzont na poziomie 30 lat odpowiada oczekiwanej długości życia kobiety i mężczyzny z populacji generalnej Polski będącej w wieku odpowiednio 42 i 45,5 lat [55], podczas gdy średni wiek pacjentów poddawanych terapii hipolipemizującej wynosi około 63 lata [116], a wyniki opublikowanego badania [125] świadczą, że ryzyko zgonu ze wszystkich powodów wśród pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną nie jest istotnie różne od ryzyka zgonu osób z populacji generalnej (można przypuszczać, że również w pozostałych jednostkach chorobowych uwzględnionych w opracowaniu ryzyko zgonu nie będzie istotnie różne od ryzyka wśród osób z populacji generalnej).

Tym samym należy stwierdzić, że przy braku wiarygodnych informacji na temat średniej długości stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej uwzględniono przybliżoną wartość, która z dużym prawdopodobieństwem powinna odpowiadać rzeczywistemu okresowi stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej (oceniając na podstawie wysokiej zbieżności wyników przeprowadzonych obliczeń z wykorzystaniem różnorodnych informacji). Należy również stwierdzić, że maksymalny horyzont czasowy testowany w ramach analizy wrażliwości z dużym prawdopodobieństwem nie jest niższy od maksymalnego okresu stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji. Nie są dostępne źródła informacji bezpośrednio wskazujące, że stosowanie produktu złożonego w terapii hipolipemizującej będzie wiązało się z wyższymi efektami zdrowotnymi niż stosowanie składników produktu złożonego w osobnych preparatach (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Przeprowadzono analizę podstawową i deterministyczną analizę wrażliwości.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



Wyniki analizy podstawowej (rozdział 4.1.) przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów i konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt. 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w koszcie całkowitym pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt jest równy 0 (zgodnie z § 5 ust. 4 rozporządzenia [3]).

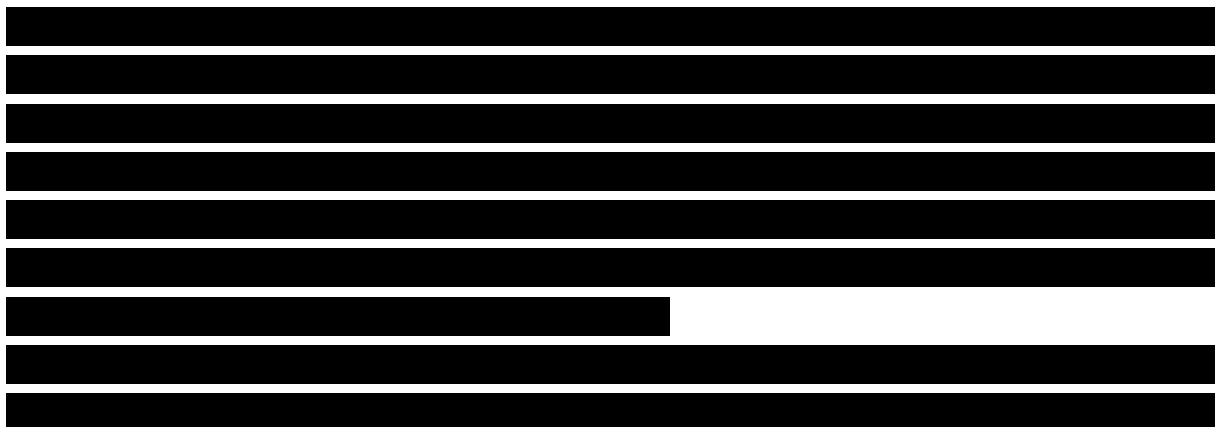
W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu, w rozdziale 4.2, przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie ww. punkty końcowe dostępne są w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszu „*DSA*”).

Wyniki badań zidentyfikowanych w ramach Analizy klinicznej [41] (grupa pacjentów stosująca terapię skojarzoną ezetymibu i rozuwastatyny) z wysokim prawdopodobieństwem dotyczyć będą zarówno pacjentów poddawanych terapii skojarzonej ezetymibu i rozuwastatyny jak i pacjentów stosujących analizowany produkt złożony.

Mając powyższe na uwadze w ramach niniejszego opracowania nie przeprowadzono osobnego zestawienia punktów końcowych badań klinicznych dla porównywanych interwencji, gdyż byłoby to zduplikowanie wyników przedstawionych na poprzednim etapie Oceny Technologii Medycznej.

Na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanych badań wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad opcjonalną technologią refundowaną i na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków [30].

Niemniej jednak mając na uwadze przyjętą technikę analityczną nie przeprowadzono szczegółowych oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].



Określenie wagi użyteczności dla tak zróżnicowanej populacji chorych wymaga określenia struktury analizowanej populacji pacjentów, która nie jest dostatecznie scharakteryzowana w warunkach polskich. O wysokim zróżnicowaniu wag użyteczności analizowanych pacjentów świadczą m.in. wyniki badania [127], które wskazują, że historia choroby pacjenta, tj. liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych i ich charakter może mieć istotny wpływ na wagę użyteczności pacjenta w danym momencie życia.

Skutkiem powyższego kalkulacja QALY w ramach niniejszego opracowania wiązałyby się z wysoką niepewnością.

Mając na celu spełnienie wymagań stawianym analizom ekonomicznym przez Ministra Zdrowia [3], w analizie podstawowej przedstawiono zdyskontowane lata życia na terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji oraz przedstawiono kalkulację współczynników kosztów-efektywności (CER) jako iloraz kosztu całkowitego i liczby lat życia w trakcie stosowania porównywanych interwencji.

W przypadku obecności jednej opcjonalnej technologii refundowanej cechującej się takimi samymi efektami zdrowotnymi jak wnioskowana technologia (w obydwu porównywanych grupach pacjentów taka sama liczba lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość) cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia.

Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny zbytu netto o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w przypadku obecności tylko jednej opcjonalnej technologii refundowanej można zapisać jako:

$$CER_{wnioskowana\ technologia} = CER_{opcjonalna\ technologia}$$

Czyli:

$$\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{wnioskowana\ technologia} = \left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{opcjonalna\ technologia}$$

Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same (na co wskazują informacje przedstawione w rozdziale 2.5.), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$\text{Koszt całkowity}_{wnioskowana\ technologia} = \text{Koszt całkowity}_{opcjonalna\ technologia}$$

Jest to warunek progowy dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



Należy więc stwierdzić, że ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu Rosulip Plus®, o których mowa w § 5 ust. 4 są takie same jak ceny zbytu netto, o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii lekowych.

Na uwagę zasługuje, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.8.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby dziennych dawek ocenianego leku) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. badania kwestionariuszowego (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów klinicznych).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 2.3., 3.7., 3.8.-3.10. i 12.1.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skrócie MS Excel[®] (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [41].

Nie są dostępne informacje na temat wyników zdrowotnych wnioskowanej technologii lekowej; z wysokim prawdopodobieństwem będą one takie same jak w przypadku opcjonalnej technologii refundowanej (por. rozdział 2.5.).

Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej opcjonalnej technologii refundowanej przedstawiono w przeglądzie [41].

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w ramach niniejszego opracowania nie przeprowadzono przeglądu opublikowanych źródeł informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.4.).

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia hipolipemizującego wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu złożonego Rosulip Plus[®] w leczeniu analizowanych pacjentów w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej – terapii skojarzonej ezetymibu i rozuwastatyny podawanych w osobnych preparatach, w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; por. rozdział 3.2.).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano kategorie kosztów, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie dostępnej literatury i opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1.).

Dane kosztowe zebrano w styczniu 2015 roku (z datą odjęcia 17 stycznia 2015 roku).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [46], [47] (styczeń 2015).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 stycznia 2015 roku [37].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów (na podstawie uwzględnionego dawkowania porównywanych leków lub informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych w ramach badania kwestionariuszowego) → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

Przy ocenie kosztu dodatkowej opieki nad pacjentami z analizowanej populacji (wszystkich świadczeń medycznych za wyjątkiem porównywanych schematów leczenia hipolipemizującego) uwzględniono

wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych z Polski (por. informacje przedstawione w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego).

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię hipolipemizującą w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

W ramach oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania porównywanych leków oraz
- koszt opieki wspomagającej/ dodatkowej opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji, uwzględniający także koszt rutynowych wizyt pacjenta w poradni związanych z preskrypcją analizowanych leków lub oceną ich skuteczności.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Wycenę jednostki rozliczeniowej świadczeń z analizowanego zakresu dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2014 roku [45]. W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej kwocie kontraktu na dany zakres świadczeń obejmujący analizowane świadczenia. Nie uwzględniono danych z 2015 roku, gdyż nie zostały one w pełni udostępnione [45].

Dysponując ww. danymi określono średnią cenę jednostki rozliczeniowej ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa głównych świadczeniodawców określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



Tabela 5. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [45].

Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostki rozliczeniowej (NFZ)
Punkt w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN*
Punkt w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS) – świadczenia w zakresie kardiologii	9,11 PLN

* uwzględniono aktualną wartość wyceny świadczeń szpitalnych w całym kraju

Szczegóły dotyczące kalkulacji średniego kosztu jednostek rozliczeniowych świadczeń medycznych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono arkuszu „Koszty jednostkowe” modelu decyzyjnego.

Wycenę punktową uwzględnionych świadczeń medycznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu [46], [47].

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa	Wartość punktowa	Koszt NFZ
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5 pkt.	31,88 PLN
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0 pkt.	63,76 PLN
W13	5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13,0 pkt.	118,41 PLN
W15	5.30.00.0000015	W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu	5,0 pkt.	45,54 PLN
W17	5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10,0 pkt.	91,08 PLN
E72	5.51.01.0005072	Nieinwazyjna diagnostyka bólu w klatce piersiowej > 17 r.ż.	12,0 pkt.	624,00 PLN
E56	5.51.01.0005056	Choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw	40,0 pkt.	2 080,00 PLN
E57	5.51.01.0005057	Choroba niedokrwienna serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	31,0 pkt.	1 612,00 PLN
E61	5.51.01.0005061	Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw	36,0 pkt.	1 872,00 PLN
E62	5.51.01.0005062	Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	19,0 pkt.	988,00 PLN
E63	5.51.01.0005063	Zaburzenia rytmu serca < 1 r.ż. lub < 18 r.ż. z pw	228,0 pkt.	11 856,00 PLN
E77	5.51.01.0005077	Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.	53,0 pkt.	2 756,00 PLN
E88	5.51.01.0005088	Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	28,0 pkt.	1 456,00 PLN
Q66	5.51.01.0015066	Choroby naczyń	48,0 pkt.	2 496,00 PLN

Średnie koszty jednostkowe leków innych niż porównywane (szczegółowo omówione w rozdziale 3.7.2.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [39], [43].

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostkowy	
		Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
<i>Bisoprololum</i>	1 mg	0,0174 PLN	0,0249 PLN
<i>Nebivololum</i>	1 mg	0,0475 PLN	0,0720 PLN
<i>Metforminum</i>	1 mg	0,0002 PLN	0,0002 PLN
<i>Ramiprilum</i>	1 mg	0,0305 PLN	0,0477 PLN
<i>Glimepiridum</i>	1 mg	0,0801 PLN	0,0762 PLN
<i>Indapamidum</i>	1 mg	0,1192 PLN	0,1054 PLN
<i>Trimetazydyna</i>	1 mg	0,0000 PLN	0,0164 PLN
Kwas acetylosalicylowy	1 mg	0,0000 PLN	0,0024 PLN

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli powyżej), przedstawiono w arkuszu „Koszty jednostkowe” modelu decyzyjnego.

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków refundowanych uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-wrzesień 2014 roku [42].

3.7.2. KOSZT PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.7.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ

W opracowaniu uwzględniono sugerowane przez Zamawiającego ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Rosulip Plus® wynoszące:

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

W opracowaniu rozważono finansowanie produktu leczniczego Rosulip Plus® ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” przy uwzględnieniu następujących wariantów:

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



[Redacted text block]

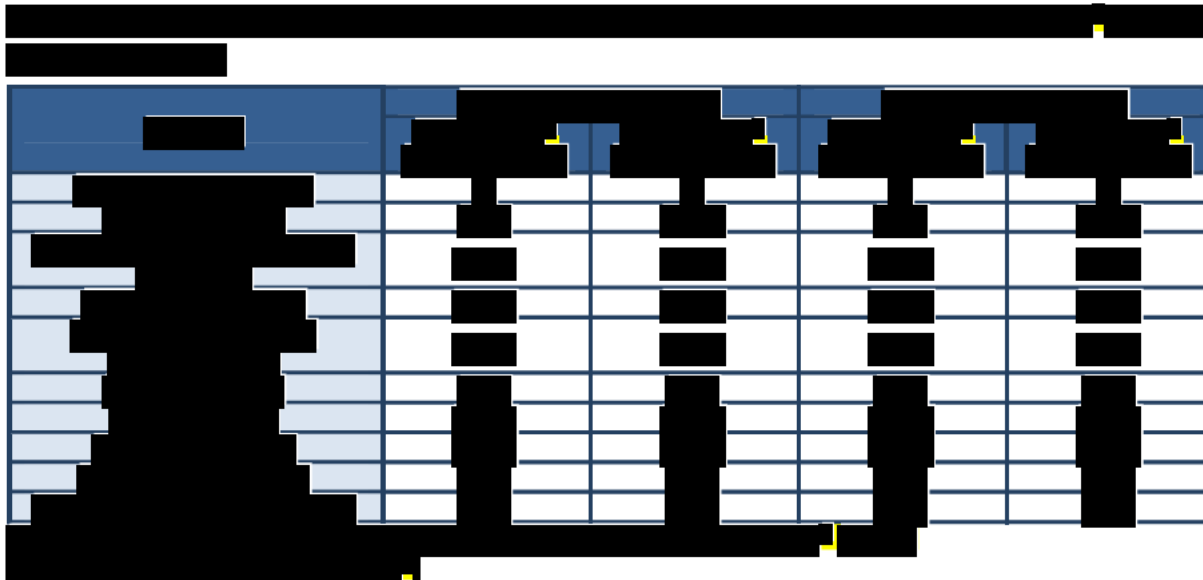
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Obliczenia cen i limitów finansowania poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Rosulip Plus® przedstawiono w tabeli poniżej.

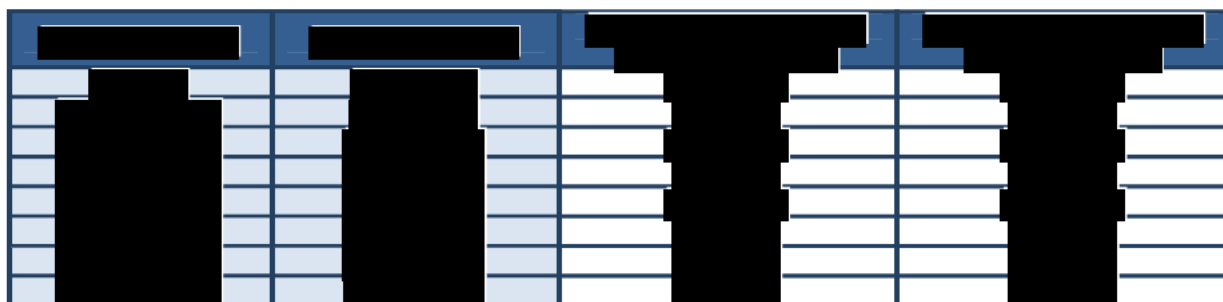


3.7.2.2. KOSZT OPCJONALNEJ TECHNOLOGII REFUNDOWANEJ

Na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [37] oraz komunikatu NFZ w zakresie oceny wykorzystania leków refundowanych okresie od stycznia do końca września 2014 roku [42] oszacowano aktualny kształt rynku i koszt stosowania opcjonalnej technologii refundowanej.

Przedstawiono koszt 1 mg substancji czynnej określony z wykorzystaniem odpowiednich segmentów sprzedaży (np. koszt 1 mg rozuwastatyny określony na podstawie kosztu leków zawierających 10 mg substancji czynnej w tabletkach).

Tabela 9. Koszt jednostkowy ezetymibu i rozuwastatyny.



* koszt produktu Ezetroł®, jedynego odpowiednika ezetymibu finansowanego ze środków publicznych w Polsce; ** uwzględnia wszystkie prezentacje niezależnie od zawartości substancji czynnej w tabletkach.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



W ramach analizy podstawowej koszt rozuwastatyny w dawce 10 mg/d i 20 mg/d został określony na podstawie kosztu jednostkowego (1 mg rozuwastatyny) uwzględniającego segment sprzedaży preparatów rozuwastatyny zawierających odpowiednio 10 i 20 mg substancji czynnej w tabletkach – założono podawanie jednej tabletki leku rozuwastatyny w ramach schematu terapii skojarzonej: ezetymib + rozuwastatyna.

Mając na uwadze różnice w koszcie jednostkowym (głównie z perspektywy świadczeniobiorcy) pomiędzy różnymi segmentami sprzedaży leków rozuwastatyny, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt rozuwastatyny określony na podstawie:

- segmentu sprzedaży zawierającego tabletki o mocy 5 i 10 mg przy ocenie kosztu dawki odpowiednio 10 i 20 mg/d (testowano koszt schematu dawkowania: 1 tabletki ezetymibu + 2 tabletki rozuwastatyny);
- całego rynku sprzedaży leków rozuwastatyny niezależnie od zawartości substancji czynnej w tabletkach.

W części 2B arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego Użytkownik ma możliwość wyboru pozostałych segmentów sprzedaży preparatów rozuwastatyny (komórki L28 i L30).

W ramach analizy kosztu dziennej dawki schematu terapii skojarzonej ezetymibu z rozuwastatyną określono jako sumę iloczynów kosztu 1 mg substancji czynnej z wybranej perspektywy ekonomicznej i dziennej dawki ezetymibu (10 mg/d) i rozuwastatyny (10 lub 20 mg/d).

3.7.3. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI NAD PACJENTEM Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Nie są dostępne opublikowane informacje na temat kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji.

Mając powyższe na uwadze, przeprowadzono estymację dodatkowego kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych w ramach badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.).

Ekspertów poproszono o wskazanie świadczeń medycznych rozliczanych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Eksperti wskazywali zarówno świadczenia ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (rutynowe wizyty w poradni np. związane z preskrypcją stosowanych leków lub oceną

ich skuteczności), pobyty w szpitalu oraz dodatkową farmakoterapie przyjmowaną przez znaczną część pacjentów z analizowanej populacji (np. leki hipotensyjne).

W ramach niniejszej analizy uwzględniono wszystkie kategorie kosztu wskazane przez ekspertów za wyjątkiem kosztu leków hipolipemizujących (wykluczono następujące substancje czynne, łąc.: *Atorvastatinum, Simvastatinum, Rosuvastatinum, Fenofibratum*).

Szczegółowe informacje na temat wskazywanych zasobów zamieszczono w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego. Poniżej przedstawiono podsumowanie.

Tabela 10. Koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji w roku (365,25 dni). Wartości zaokrąglone, w PLN. Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości uwzględnione w opracowaniu.



Przedstawione informacje zostały wykorzystane w ramach analizy podstawowej; w ramach analizy wrażliwości uwzględniono minimalną i maksymalną wartość wskazaną przez ekspertów klinicznych.

Przedstawiony powyżej koszt, z uwagi na zakładany brak różnic w efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami, został przypisany zarówno pacjentom poddawanym terapii z wykorzystaniem produktu złożonego jak i wśród pacjentów poddawanych terapii skojarzonej. Uwzględniona kategoria kosztu nie będzie miała wpływu na wnioskowanie.

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych (lat życia „na terapii”) przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio 5,0% i 3,5% [1], [3].

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,

co odzwierciedla wytyczne AOTMiT [1].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



Każdego roku horyzontu czasowego analizy punkty końcowe modelu ekonomicznego korygowano w oparciu o czynnik:

$$\frac{1}{(1 + s)^{t-1}}$$

gdzie s to roczna stopa dyskontowa, a t to czas (w latach), jaki upłynął od punktu początkowego analizy.

Wskazana formuła określa przyjęcie dyskontowania przyszłych kosztów do 1. roku okresu obserwacji w modelu (brak dyskontowania w pierwszym roku analizy minimalizacji kosztów).

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu i sprawdzenie, czy wyniki modelu są wrażliwe na różnice w wartości poszczególnych parametrów.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „DSA” (dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie).

3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO

Przyjęto pewne założenia umożliwiające przeprowadzenie analizy w sytuacji braku innych danych lub w przypadku, gdy ograniczenia dostępnych danych istotnie wpływały na zakres i elastyczność modelowanego przebiegu choroby.

Do najważniejszych założeń analizy zaliczono (szczegóły na temat każdego założenia zostały przedstawione w rozdziałach: 2.2.-2.5., 3.5.-3.7.):

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



- horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie średniej oczekiwanej długości stosowania porównywanych interwencji w ramach praktyki klinicznej;
- wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania został ustalony na takim samym poziomie dla obydwu technologii lekowych; jego wartości określono na podstawie informacji dotyczących innych warunków niż polskie;
- uwzględniono optymalne pod względem ilości przyjmowanych jednostek leków dziennie dawkowania opcjonalnej technologii lekowej (1 tabletki ezetymibu + 1 tabletki rozuwastatyny);
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła danych oraz opinie ekspertów w przypadku braku opublikowanych źródeł informacji w danym zakresie.

Model decyzyjny został dołączony do niniejszego opracowania. Model umożliwia modyfikację podstawowych założeń i danych wejściowych analizy ekonomicznej w arkuszu „Ustawienia”. Użytkownik może wprowadzać własne wartości do zdefiniowanych w modelu komórek niezależnie od tego czy znajduje się w nich formuła czy stała wartość.

Model w czasie rzeczywistym (po zmianie założeń/danych wejściowych ulega automatycznemu aktualizowaniu, tj. wyświetla wyniki w arkuszu „Wyniki AE” z uwzględnieniem zmian).

Po zmianie jakichkolwiek ustawień modelu w celu aktualizacji wyników analizy wrażliwości (arkusz „DSA”) należy uruchomić odpowiednie makro przyciskiem „PRZEPROWADŹ ANALIZĘ WRAŻLIWOŚCI” (model nie zawiera modułu automatycznie aktualizującego wyniki analizy wrażliwości).

Przyciski w górnym prawym rogu każdego arkusza umożliwiają nawigację po modelu (przycisk „Przejdź do”) lub powrót do ustawień początkowych modelu (przycisk „Resetuj ustawienia”).

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.



Zestawienie kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych w horyzoncie 5 lat wykazało, że stosowanie produktu złożonego Rosulip Plus® w miejsce terapii skojarzonej ezetymibu i rozuwastatyny wiąże się z:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym



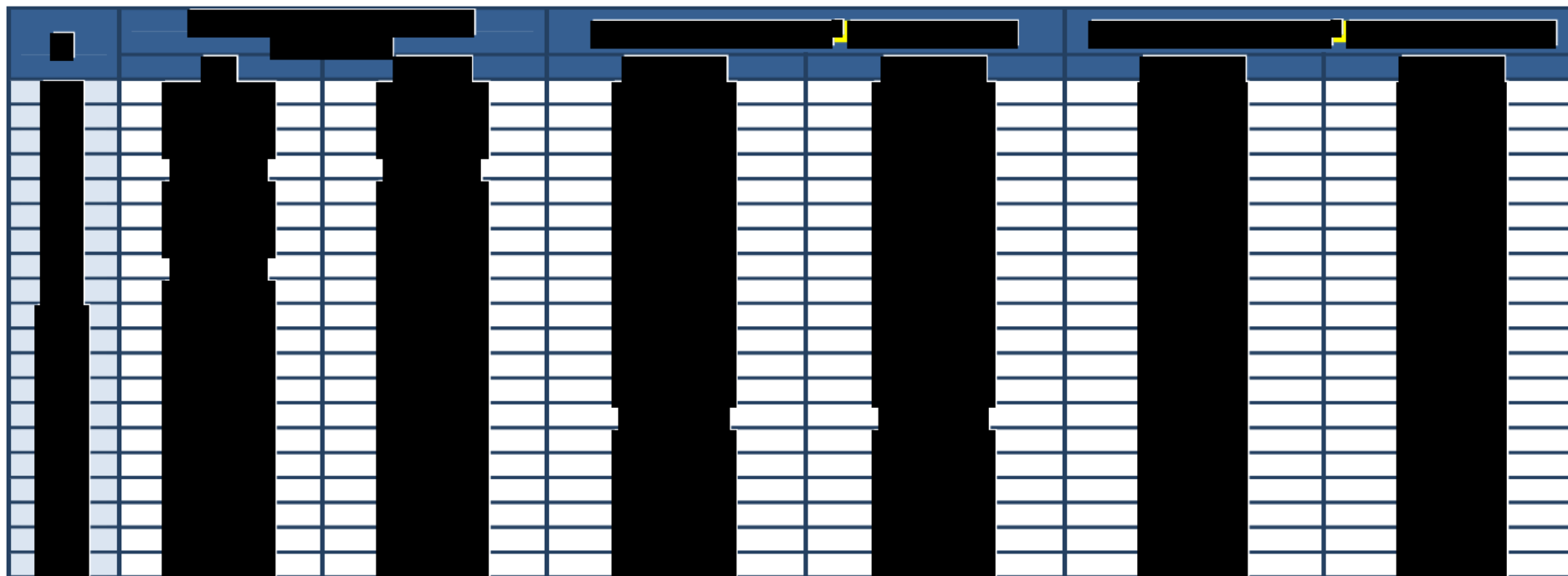
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia „na terapii”, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 (takich samych jak cen zgodnych z ust. 6 pkt. 3) rozporządzenia [3] przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

Podstawowe wnioski z przeprowadzonych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym .



Charakterystykę scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.9.

Przeprowadzono 20 scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości – realizacja każdego scenariusza analizy wrażliwości nie spowodował zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej.

Zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki (oceniając na podstawie zmiany różnicy w kosztach całkowitych – zmiana o co najmniej $\pm 5\%$ wartości określonej w ramach analizy podstawowej) mają założenia dotyczące:

[Redacted content]

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zaobserwowano wysoką stabilność wniosków. Należy uznać, że z wysokim prawdopodobieństwem zależności określone w ramach analizy podstawowej będą obserwowane w praktyce klinicznej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

[REDACTED]

Do najważniejszych ograniczeń analizy należy zaliczyć dostępność informacji na temat kosztów opieki i średniej długości stosowania terapii hipolipemizującej w warunkach polskich. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń (por. rozdziały: 2.2.-2.5., 3.5.- 3.7.). Dostępne dane poddano walidacji w ramach badania kwestionariuszowego. W przypadku braku opublikowanych informacji uwzględniono opinie ekspertów klinicznych.

Wszystkie pozostałe założenia przedstawione w rozdziale 3.10. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonej analizy.

[REDACTED]

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki obliczeń; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym .



6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; uwzględniono bazy danych NHS EED i HTA, przy czym baza NHS EED nie jest już aktualizowana od 1 stycznia 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de) oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia,
- *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) stosowania produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji lub pacjentów z populacji zbliżonej do analizowanej (ogólnie z pierwotną hipercholesterolemią),

- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (np. produkt złożony ezetymibu z simwastatyną, rozuwastatyna w monoterapii, terapia skojarzona ezetymibu ze statyną),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej, w tym badania obserwacyjne mające na celu porównanie kosztów stosowania uwzględnionych w opracowaniu interwencji przy braku adiustacji wyników kosztowych badania w odniesieniu do czynników zakłócających (np. istotne różnice w charakterystykach pacjentów stosujących porównywane interwencje czy potencjalne różnice w efektach zdrowotnych zastosowania analizowanych interwencji nieoceniane w badaniu).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analizy ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [62]. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie pełnego, pierwotnego filtru NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [61] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujących filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP; baza aktualizowana do końca 2014 roku) oraz zasoby bazy

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym .



HTA. Pominęto tym samym bazę DARE ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności technologii medycznych.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru NHS EED przedstawiono poniżej.

Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażen Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażen Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażen Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz Medline poprzez embase.com).

Tabela 14. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Tabela 15. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 17.01.2015).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja – substancje czynne CRD: 'rosulip plus' OR rosuvastatin/ezetimibe OR rosuvastatin-ezetimibe OR ezetimibe/rosuvastatin OR ezetimibe-rosuvastatin OR ((ezetimibe OR ezetimib) AND rosuvastatin) PubMed: 'rosulip plus'[all] OR rosuvastatin/ezetimibe OR rosuvastatin-ezetimibe OR ezetimibe/rosuvastatin OR ezetimibe-rosuvastatin OR ((ezetimibe OR ezetimib) AND rosuvastatin)	10	190	1947

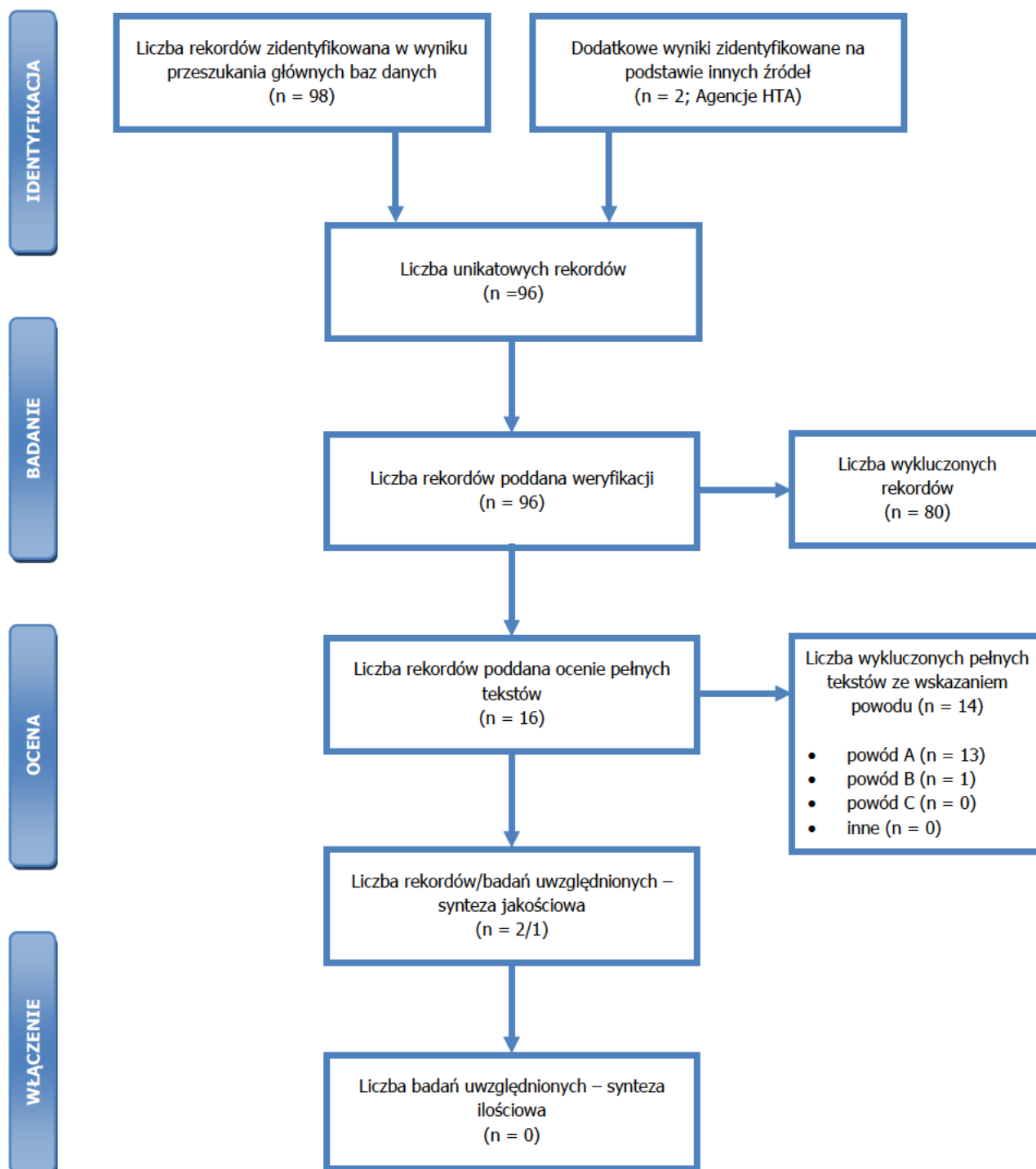
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	EMBASE: 'rosullp plus' OR 'rosuvastatin/ezetimibe' OR 'rosuvastatin-ezetimibe' OR 'ezetimibe/rosuvastatin' OR 'ezetimibe-rosuvastatin' OR ezetimibe OR ezetimib AND rosuvastatin			
#2	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp]) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT (humans[mesh] AND animals[mesh:noexp])))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	557 483	745 319
#3	<p>Podsumowanie CRD: #1 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2</p>	6	10	82

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym .



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/IIm NOT [medline]/IIm			
Suma rekordów		6 + 10 + 82 = 98		
Liczba unikatowych rekordów:		94		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		94		
Dodatkowe źródła informacji*:		+2; dwie referencje dotyczące oceny zasadności finansowania produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny, Rosuzet® dokonanej przez PBAC [120], [121]		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		16		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	14		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	13 (monoterapia rozuwastatyną, produkt złożony ezetymibu i simwastatyny, terapia skojarzona: statyna + ezetymib)		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	1 (przegląd opublikowanych informacji)		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	0		
	• inne:	0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		2 (1 badanie [120], [121])		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD) – pojedyncze słowa kluczowe z wyrażenia #1.



Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym .



W ramach przeglądu zidentyfikowano 96 unikatowych rekordów. Po weryfikacji na podstawie streszczeń do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 16 rekordów. W ramach oceny pełnych tekstów odrzucono 14 rekordów, głównie ze względu na nieprawidłową interwencję (93% rekordów wykluczono z tego powodu).

Do przeglądu włączono jedyne dostępne doniesienia dotyczące oceny zasadności ekonomicznej finansowania produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny dokonanej przez australijską agencję oceny technologii medycznych *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [120], [121].

Analiza ekonomiczna przedłożona PBAC polegała na uzasadnieniu ceny zbytu netto produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny (Rosuzet®).

Producent sugerował skalkulowanie ceny tego produktu w oparciu o cenę refundowanego produktu złożonego ezetymibu i atorwastatyny, przy zachowaniu ilorazu kosztu rozuwastatyny i atorwastatyny na poziomie 2,2, co jest zgodne ze standardowym postępowaniem PBAC przy ocenie kosztów statyn i odzwierciedla stosunek kosztu porównywanych statyn w refundowanych preparatach jednoskładnikowych – uwzględniono 2,2-krotny wzrost kosztu 1 mg rozuwastatyny w odniesieniu do 1 mg atorwastatyny, przy uwzględnieniu kolejnych etapów dawkowania każdego leku, tj. dla dawki rozuwastatyny 5 mg uwzględniono koszt atorwastatyny w dawce 10 mg, dla dawki rozuwastatyny 10 mg uwzględniono koszt atorwastatyny w dawce 20 mg, itd. [120], [121].

Przedstawione podejście dotyczące uzasadnienia ceny leku złożonego [120], [121] różni się od standardowego postępowania refundacyjnego – nie uwzględniono opcjonalnej technologii lekowej, która będzie zastępowana w praktyce klinicznej przez refundowany produkt złożony.

Niemniej jednak mając na uwadze, iż zastosowane podejście analityczne przez PBAC stosowane jest do jednoskładnikowych preparatów zawierających statyny oraz do produktów złożonych (odzwierciedla realne zależności cen jednoskładnikowych preparatów statyn), można się spodziewać, że wynikiem kalkulacji przedstawionych w [120], [121] jest cena na poziomie nieprzekraczającym sumę cen składników produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny (taki sam koszt jednostkowy ezetymibu w obydwu produktach złożonych; zależność kosztu rozuwastatyny i atorwastatyny w produktach złożonych taka sama jak w przypadku preparatów jednoskładnikowych; z wysokim prawdopodobieństwem produkt złożony ezetymibu i atorwastatyny nie zostałby objęty refundacją dla ceny wyższej od sumy cen jego składników).

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

6.3. Walidacja zewnętrzna

7. Dyskusja



Przedstawione informacje świadczą, że PBAC przy ocenie zasadności ekonomicznej finansowania produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny ze środków publicznych pośrednio posłużyła się analizą minimalizacji kosztów (na etapie cen zbytu) produktu złożonego oraz politerapii z wykorzystaniem jego składników. [REDACTED]

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Rosulip Plus[®] w leczeniu dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym [40].

Oceniono adekwatność ceny i proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Docelowa populacja pacjentów dla wnioskowanej technologii została ograniczona do populacji pacjentów aktualnie mogących korzystać z produktu Ezetrol[®] (jedyne odpowiednika ezetymibu finansowanego ze środków publicznych w Polsce). Uwzględniono hipercholesterolemię definiowaną jako LDL-C powyżej 130 mg/dl i utrzymującą się pomimo terapii statynami wśród pacjentów kwalifikujących się do następujących jednostek chorobowych:

- stan po zawale serca,
- stan po rewaskularyzacji wieńcowej przezskórnej lub kardiochirurgicznej,
- stan po rewaskularyzacji obwodowej,
- stan po amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej,
- hipercholesterolemii rodzinnej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym .



W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje uzyskane od ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3., 5. i 12.1.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wysoką stabilność przedstawionych wniosków. Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

[Redacted text block]

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Rosulip Plus® została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 16. Analiza SWOT.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted text block]

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków otrzymanych w ramach analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.

[Redacted text block]

* dorosłych pacjentów z LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującym 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, lub hipercholesterolemii rodzinnej), u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym .



9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_-hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf (dostęp: 13 stycznia 2015).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.

- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 13 stycznia 2015).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. M.P. 2014 nr 0 poz. 1043. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012.281.1.html>.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. (Dz.Urz.14.80).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym .



- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: 13 stycznia 2015).
- [39] Katalog produktów leczniczych OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szczegoly/8090303> (ostatnia aktualizacja: 13 stycznia 2015).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, styczeń 2015 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2015 roku.
- [42] Komunikat DGL z 19.12.2014 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do września 2014 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 07.07.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.; www.nfz.gov.pl.
- [44] Hildemann SK1, Barho C, Karmann B, Darius H, Bestehorn K. Dual cholesterol inhibition with ezetimibe/simvastatin in pre-treated hypercholesterolaemic patients with coronary heart disease or diabetes mellitus: prospective observational cohort studies in clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2007 Apr;23(4):713-9.
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2014 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (styczeń 2015).
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [47] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ.
- [48] Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001 Aug;23(8):1296-310.
- [49] Charakterystyka produktu leczniczego Rosulip Plus. Materiał przekazany przez Zamawiającego.
- [50] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. *Dz.U.* 2014 nr 0 poz. 1220.
- [51] Kim HY, Lee JA, Kim YS, Sunwoo S, Oh HJ, Kim CS, Yum K, Choi C, Jeong YS, Song SW, Kim DH, Kim YS. Factors of compliance in patients with hypercholesterolemia using rosuvastatin in primary care. *Korean J Fam Med.* 2012 Sep;33(5):253-61. doi: 10.4082/kjfm.2012.33.5.253
- [52] Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy.* 2008 Apr;28(4):437-43. doi: 10.1592/phco.28.4.437.
- [53] Dr. J. Müller-Nordhorn; T. Reinhold; Dr. F. Sonntag; Prof. K. Wegscheider; Prof. S.N. Willich. Costs of patients with hypercholesterolemia in Germany. *E-journal of Cardiology Practice.* Vol6 N°02. 13 Sep 2007. <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume6/Pages/vol6n2.aspx#.VLhVWEdg9Pc>
- [54] Gatwood J, Bailey JE. Improving medication adherence in hypercholesterolemia: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag.* 2014 Nov 6;10:615-25. doi: 10.2147/VHRM.S56056. eCollection 2014.
- [55] GUS. Trwanie życia w 2013 r . <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-2,8.html>
- [56] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ.* 1998 Jan 10;316(7125):129.
- [57] Bandoz P. Zmiany rozpowszechnienia klasycznych czynników ryzyka chorób układu krążenia w Polsce w latach 2002-2011 : praca doktorska. Gdańsk 2013. <http://pbc.gda.pl/dlibra/doccontent?id=31427&from=FBC>
- [58] <http://www.termidia.pl/pobierz/a4c1c3c3f383266333c6e0c022b1b449/>

- [59] Andrzej Pająk, Ewa Wiercińska, Maria Polakowska, Krystyna Kozakiewicz, Krystyna Kaczmarczyk-Chałas, Andrzej Tykarski, Danuta Gaździk, Tomasz Zdrojewski. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20-74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005; 63: 6 (supl. 4).
- [60] Kozela M, Szafraniec K, Broda G, Cichocka I, Drygas W, Gąsior Z, Grodzicki T, Janion M, Szpak A, Wizner B, Wolfshaut-Wolak R, Zdrojewski T, Pająk A; POLKARD Study Group. Detection and treatment of hypercholesterolemia in primary health care. Results of the POLKARD program of the Ministry of Health of the Republic of Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(4):154-61.
- [61] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics.* 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [62] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009 Oct;25(4):522-9.
- [63] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res.* 2006 Jun 6;6:67.
- [64] AOTMiT. Ezetrol® (ezetimibum) w leczeniu hipercholesterolemii. Raport Nr: AOTM-OT-0245. Warszawa, październik 2010. [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R56-2010-ezetymb_Ezetrol/OT0245_Ezetrol_\[ezetimibe\].pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R56-2010-ezetymb_Ezetrol/OT0245_Ezetrol_[ezetimibe].pdf)
- [65] Piotr Matyjaszczyk. Czynniki ryzyka chorób układu sercowo – naczyniowego na podstawie badań pacjentów poradni POZ: praca doktorska. Poznań 2013. <http://www.wbc.poznan.pl/Content/270951/index.pdf>
- [66] Toth PP, Foody JM2, Tomassini JE3, Sajjan SG3, Ramey DR3, Neff DR3, Tershakovec AM3, Hu XH3, Tunceli K3. Therapeutic practice patterns related to statin potency and ezetimibe/simvastatin combination therapies in lowering LDL-C in patients with high-risk cardiovascular disease. *J Clin Lipidol.* 2014 Jan-Feb;8(1):107-16. doi: 10.1016/j.jacl.2013.09.009
- [67] Stacy TA, Egger A. Results of retrospective chart review to determine improvement in lipid goal attainment in patients treated by high-volume prescribers of lipid-modifying drugs. *J Manag Care Pharm.* 2006 Nov-Dec;12(9):745-51.
- [68] Toth PP, Ballantyne CM, Davidson MH, Tomassini JE, Ramey DR, Neff D, Tershakovec AM, Hu XH, Tunceli K. Changes in prescription patterns before and after reporting of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression trial (ENHANCE) results and expected effects on low-density lipoprotein-cholesterol reduction. *J Clin Lipidol.* 2012 Mar-Apr;6(2):180-91. doi: 10.1016/j.jacl.2011.11.007.
- [69] van Nooten F, Davies GM, Jukema JW, Liem AH, Yap E, Hu XH. Economic evaluation of ezetimibe combined with simvastatin for the treatment of primary hypercholesterolaemia. *Neth Heart J.* 2011 Feb;19(2):61-7. doi: 10.1007/s12471-010-0061-5.
- [70] Gumbs PD, Verschuren MW, Mantel-Teeuwisse AK, de Wit AG, de Boer A, Klungel OH. Economic evaluations of cholesterol-lowering drugs: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(3):187-99.
- [71] Willich SN, Englert H, Sonntag F, Völler H, Meyer-Sabellek W, Wegscheider K, Windler E, Katus H, Müller-Nordhorn J. Impact of a compliance program on cholesterol control: results of the randomized ORBITAL study in 8108 patients treated with rosuvastatin. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009 Apr;16(2):180-7. doi: 10.1097/HJR.0b013e3283262ac3.
- [72] Abramson BL, Benlian P, Hanson ME, Lin J, Shah A, Tershakovec AM. Response by sex to statin plus ezetimibe or statin monotherapy: a pooled analysis of 22,231 hyperlipidemic patients. *Lipids Health Dis.* 2011 Aug 22;10:146. doi: 10.1186/1476-511X-10-146.
- [73] Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, Tomassini JE, Tershakovec AM. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. *Atherosclerosis.* 2014 Dec;237(2):829-37. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.105.
- [74] Feldman T, Davidson M, Shah A, Maccubbin D, Meehan A, Zakson M, Tribble D, Veltri E, Mitchel Y. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym .



- patients with primary hypercholesterolemia: a post Hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials. Clin Ther. 2006 Jun;28(6):849-59.
- [75] Masana L, Mata P, Gagné C, Sirah W, Cho M, Johnson-Levonas AO, Meehan A, Troxell JK, Gumbiner B; Ezetimibe Study Group. Long-term safety and, tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study. Clin Ther. 2005 Feb;27(2):174-84.
- [76] Komunikat DGL NFZ z 15.7.2011 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku do kwietnia 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [77] Komunikat DGL NFZ z 8.8.2011 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do maja 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [78] Komunikat DGL NFZ z 15.9.2011 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do czerwca 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [79] Komunikat DGL NFZ z 10.10.2011 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lipca 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [80] Komunikat DGL NFZ z 15.11.2011 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do sierpnia 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [81] Komunikat DGL NFZ z 15.12.2011 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do września 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [82] Komunikat DGL NFZ z 11.1.2012 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do października 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [83] Komunikat DGL NFZ z 14.2.2012 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do listopada 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [84] Komunikat DGL NFZ z 15.3.2012 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r. www.nfz.gov.pl
- [85] Komunikat DGL NFZ z 13.4.2012 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za styczeń 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [86] Komunikat DGL NFZ z 15.5.2012 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lutego 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [87] Komunikat DGL NFZ z 27.6.2012 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do marca 2012 r. www.nfz.gov.pl

-
- [88] Komunikat DGL NFZ z 16.7.2012 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do kwietnia 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [89] Komunikat DGL NFZ z 16.8.2012 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do maja 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [90] Komunikat DGL NFZ z 17.9.2012 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do czerwca 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [91] Komunikat DGL NFZ z 17.10.2012 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lipca 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [92] Komunikat DGL NFZ z 28.11.2012 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do sierpnia 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [93] Komunikat DGL NFZ z 20.12.2012 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do września 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [94] Komunikat DGL NFZ z 30.01.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do października 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [95] Komunikat DGL NFZ z 27.02.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do listopada 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [96] Komunikat DGL NFZ z 18.07.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [97] Komunikat DGL NFZ z 24.4.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, za styczeń 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [98] Komunikat DGL NFZ z 28.5.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lutego 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [99] Komunikat DGL NFZ z 26.6.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do marca 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [100] Komunikat DGL NFZ z 24.7.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do kwietnia 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [101] Komunikat DGL NFZ z 14.8.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do maja 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [102] Komunikat DGL NFZ z 25.9.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do czerwca 2013 r. www.nfz.gov.pl
-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym .



- [103] Komunikat DGL NFZ z 23.10.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lipca 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [104] Komunikat DGL NFZ z 26.11.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do sierpnia 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [105] Komunikat DGL NFZ z 19.12.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do września 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [106] Komunikat DGL NFZ z 24.1.2014 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do października 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [107] Komunikat DGL NFZ z 25.2.2014 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do listopada 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [108] Komunikat DGL NFZ z 28.4.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń 2014. www.nfz.gov.pl
- [109] Komunikat DGL NFZ z 27.05.2014. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lutego 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [110] Komunikat DGL NFZ z 30.06.2014. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do marca 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [111] Komunikat DGL NFZ z 30.07.2014. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do kwietnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [112] Komunikat DGL NFZ z 29.08.2014. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [113] Komunikat DGL NFZ z 26.09.2014. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do czerwca 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [114] Komunikat DGL z 23.10.2014 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lipca 2014 r.; www.nfz.gov.pl.
- [115] Komunikat DGL z 28.11.2014 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do sierpnia 2014 r.; www.nfz.gov.pl.
- [116] Michalak Marcin, Kołowski Łukasz, Jaworski Rafał, Filipiak Krzysztof J. Czy pacjenci z hipercholesterolemią są leczeni optymalnie? Wyniki badania oceniającego stan leczenia hipercholesterolemii w warunkach ambulatoryjnych w Polsce. Pol. Prz. Kardiol. 2010; 12 (3) s.207-211.

- [117] Gu Q, Paulose-Ram R, Burt VL, Kit BK. Prescription Cholesterol-lowering Medication Use in Adults Aged 40 and Over: United States, 2003-2012. NCHS Data Brief. 2014 Dec;(177):1-8.
- [118] Bogdański Paweł, Musialik Katarzyna, Pupek-Musialik Danuta. Skuteczność terapii zaburzeń lipidowych u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w codziennej praktyce klinicznej w świetle wyników badania PRECUK. Forum Zaburzeń Metabol. 2013; 4 (1) s.1-12.
- [119] DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. Med Care. 2002 Sep;40(9):794-811.
- [120] <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-11/positive-recommendations.doc>
- [121] <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/ezetimibe-psd-07-2014.pdf>
- [122] Analiza Weryfikacyjna AOTM Egiramlon. AOTM-DS.-4350-06/2012.
- [123] Analiza Weryfikacyjna AOTM Tertens-AM. AOTM-OT-4350-23/2014.
- [124] Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, Duffield E; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). Am J Cardiol. 2007 Mar 1;99(5):673-80
- [125] Mundal L, Saranic M, Ose L, Iversen PO, Borgan JK, Veierød MB, Leren TP6, Retterstøl K. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. J Am Heart Assoc. 2014 Dec 2;3(6):e001236. doi: 10.1161/JAHA.114.001236.
- [126] Bays HE, Davidson MH, Massaad R, Flaim D, Lowe RS, Tershakovec AM, Jones-Burton C. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol. 2011 Aug 15;108(4):523-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.079
- [127] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
- [128] Beata Wożakowska-Kapłon, Krzysztof J. Filipiak, Artur Mamcarz, Marcin Barylski, Barbara Cybulska, Rafał Dąbrowski, Jarosław Drożdż, Dariusz Dudek, Grzegorz Dzida, Edward Franek, Jerzy Górny, Stefan Grajek, Maciej Haberka, Jacek Imiela, Piotr Jankowski, Jarosław D. Kasprzak, Marek Kosiński, Dariusz Kozłowski, Katarzyna Mizia-Stec, Krzysztof Narkiewicz, Janusz Siebert, Władysław Sinkiewicz, Andrzej Tykarski, Krystyna Widecka, Tomasz Zdrojewski. Actual problems of dyslipidaemia treatment in Poland — 2nd Declaration of Sopot. Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. Kardiologia Polska 2014; 72, 9: 847–853; DOI: 10.5603/KP.2014.0182
- [129] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2015 roku.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym .



10. SPIS TABEL

Tabela 2. Struktura dawkowania rozuwastatyny podawanej z ezetymibem – na podstawie opublikowanych informacji.	13
Tabela 3. Opublikowane informacje dotyczące wskaźnika adherencji do zalecanego schematu dawkowania wśród pacjentów z hipercholesterolemią.....	14
Tabela 4. Dostępne informacje na temat średniej długości stosowania porównywanych interwencji.....	22
Tabela 5. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [45].....	30
Tabela 6. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu [46], [47].....	30
Tabela 7. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [39], [43].....	31
Tabela 8. Kalkulacja cen i limitów poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Rosulip Plus®. Wartości zaokrąglone, w PLN.	33
Tabela 9. Koszt jednostkowy ezetymibu i rozuwastatyny.....	33
Tabela 10. Koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji w roku (365,25 dni). Wartości zaokrąglone, w PLN. Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości uwzględnione w opracowaniu.....	35
Tabela 11. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.....	37
Tabela 12. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.....	39
Tabela 13. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.....	41
Tabela 14. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	47
Tabela 15. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 17.01.2015).	48
Tabela 16. Analiza SWOT.....	55
Tabela 17. Respondenci badania kwestionariuszowego.	66
Tabela 18. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu.....	67

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie..... 51

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym .



12. ANEKS

12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

W przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 3 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji) oraz własnych kontaktów z ekspertami klinicznymi.

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Respondenci badania kwestionariuszowego.

Nr	Imię, nazwisko, afiliacja
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]

Poniżej przedstawiono ankietę wykorzystaną w badaniu kwestionariuszowym.

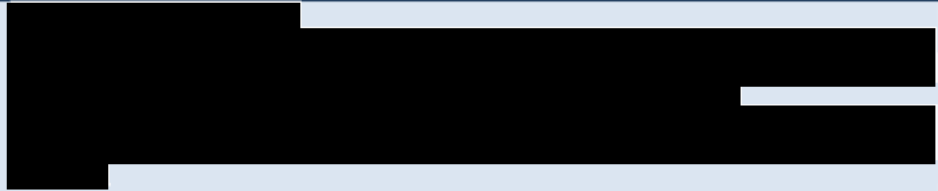
Odpowiedzi ekspertów oraz ich podsumowanie zamieszczono w części zasadniczej niniejszego raportu oraz w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania.

Tabela 18. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu.

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Rosulip Plus® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym .



 A large rectangular area is completely redacted with black ink. A small white horizontal bar is visible within the redacted area, possibly indicating a line break or a specific element.	
--	--

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.