

**Preparat złożony
ezetymib + atorwastatyna
(Atozet®)
w leczeniu hipercholesterolemii**

Analiza minimalizacji kosztów



Warszawa

Lipiec 2016

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Wstęp	10
1.1 Cel analizy	10
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku	10
1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	11
2 Metodyka	12
2.1 Strategia analizy	12
2.2 Perspektywa analizy	13
2.3 Horyzont czasowy analizy	13
2.4 Dyskontowanie	14
2.5 Analizowane koszty	14
2.5.1 Koszty leków.....	14
2.6 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	18
2.7 Analiza wrażliwości.....	19
2.8 Cena progowa	21
2.9 Podsumowanie tabelaryczne założeń analizy	21
3 Wyniki	23
3.1 Analiza minimalizacji kosztów	23
3.1.1 Scenariusz podstawowy.....	23
3.1.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	25
3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu	31
3.2.1 Scenariusz podstawowy.....	31
3.2.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	33
4 Podsumowanie i wnioski	39
Aneks 1. Strategia przeglądu dla badań ekonomicznych	41
Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych	43

Aneks 3. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych	44
Spis tabel	46
Piśmiennictwo	47

Skróty i akronimy

ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-related quality of life</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QALY	Liczba lat życia skorygowana jego jakością (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy była ocena ekonomiczna zastosowania preparatu złożonego Atozet® (ezetymib/atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów (LDL-C > 130 mg/dl), utrzymującej 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. Analizę kosztów terapii lekiem złożonym Atozet® przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib i atorwastatyna) w dawkach identycznych jak w preparacie Atozet®.

Metody

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna (Atozet®) w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu do terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib i atorwastatyna), wykonano analizę minimalizacji kosztów. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków, ponieważ koszty podania leczenia i monitorowania leczenia będą takie same zarówno dla preparatu złożonego oraz preparatów ezetymibu i atorwastatyny podawanych oddzielnie. Analizę wykonano z perspektywy wspólnej oraz perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując 30-dniowy horyzont analizy. Koszty terapii ezetymibem i atorwastatyną szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 29.06.2016. W analizie podstawowej założono, że preparaty Atozet® będą refundowane w grupie 4B.0. W analizie wrażliwości, zgodnie z sugestią analityków AOTMiT testowano wariant refundacji preparaty Atozet® w nowej grupie limitowej.

Wyniki

W przypadku scenariusza podstawowego, zarówno z perspektywy wspólnej, jak i z perspektywy płatnika publicznego, koszty terapii dla wszystkich prezentacji preparatów Atozet® są niższe od kosztów terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna), w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym.

Dla perspektywy płatnika publicznego, koszt miesięcznej terapii preparatem Atozet® dla każdej z analizowanych dawek wyniósł ██████████, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0708 daje CER w wysokości ██████████. Dla porównania, koszty refundacji miesięcznej terapii oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny wahają się od 113,54 zł do 130,71 zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0708 daje CER w wysokości od 1 604,42 zł do 1 847,04 zł.

Dla perspektywy wspólnej, koszt miesięcznej terapii preparatem Atozet® waha się od ██████████ do ██████████, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0708 daje CER w wysokości od ██████████. Dla porównania, koszty refundacji miesięcznej terapii oddzielnymi

preparatami ezetymibu i atorwastatyny wahają się od 168,07 zł do 198,92 zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0708 daje CER w wysokości od 2 374,97 zł do 2 810,91 zł.

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od wysokości ceny atorwastatyny, Atozet® prawie zawsze jest tańszą opcją terapeutyczną zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Wyjątek stanowi scenariusz minimalny dla preparatu Atozet® 10 mg + 20 mg, w którym z perspektywy wspólnej preparat złożony pozostaje minimalnie droższy od kosztów terapii oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny. Również dla scenariusza zakładającego refundację w ramach nowej grupy limitowej (scenariusz C) Atozet® pozostaje tańszą opcją terapeutyczną, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej z wyjątkiem preparatu Atozet® 10 mg + 20 mg, który z perspektywy płatnika publicznego pozostaje minimalnie droższy od kosztów terapii oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny.

Wnioski

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że w przypadku refundacji w ramach grupy 4B.0 zarówno z perspektywy wspólnej, jak i z perspektywy płatnika publicznego preparat Atozet®, niezależnie od analizowanej dawki, jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii przy użyciu oddzielnych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna).

1 Wstęp

1.1 Cel analizy

Celem analizy była ocena ekonomiczna zastosowania preparatu złożonego Atozet® (ezetymib/atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów (LDL-C >130 mg/dl), utrzymującej 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. Analizę kosztów terapii lekiem złożonym Atozet® przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) w dawkach identycznych jak w preparacie Atozet®.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorosli pacjenci z hipercholesterolemią, LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej.
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Preparat złożony Atozet® (ezetymib/atorwastatyna) w następujących dawkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ 10 mg/20 mg; ○ 10 mg/40 mg; ○ 10 mg/80 mg.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia skojarzona przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego: ezetymib + atorwastatyna, w dawkach identycznych do dawek stosowanych w preparacie Atozet®: <ul style="list-style-type: none"> ○ 10 mg + 20 mg; ○ 10 mg + 40 mg; ○ 10 mg + 80 mg.
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezpośrednie koszty medyczne. ▪ Bilans kosztu i efektu.

1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna:

- 1 badanie (Bays 2015a) porównujące preparat złożony z terapią skojarzoną przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego.

Mimo że charakterystyka wejściowa pacjentów z jedyne go zidentyfikowanego badania (Bays 2015a) porównującego terapię złożoną względem terapii skojarzonej, nie w pełni odpowiadała wnioskowanej populacji (do badania włączano pacjentów z hipercholesterolemią przyjmujących wcześniej jak i naiwnych na statyny (brak informacji dotyczące zdarzeń sercowych, hipercholesterolemii rodzinnej), badanie to wskazuje, że:

- nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym ezetymib/atorwastatyna a terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych
- nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym ezetymib/atorwastatyna a terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych

1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej. Strategię przeglądu oraz selekcję badań przedstawiono w aneksie 1 i 2. Przeglądu nie ograniczono do populacji wskazanej we wniosku i kryterium włączenia do analizy obejmowało:

- opublikowane (pełne publikacje) analizy ekonomiczne porównujące koszty i efekty zdrowotne stosowania preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) z kosztami i efektami stosowania terapii skojarzonej ezetymibem i atorwastatyną podawany mi osobno w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym.

W wyniku systematycznego przeglądu baz danych nie zidentyfikowano żadnej opublikowanej analizy ekonomicznej, w której oceniano by koszty i efekty terapii lekiem złożonym ezetymib/atorwastatyna na tle terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib i atorwastatyna) zarówno w populacji wskazanej we wniosku, jak i w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (strategii przeszukiwania nie zawężano do populacji docelowej).

2 Metodyka

2.1 Strategia analizy

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii lekiem złożonym ezety-mib/atorwastatyna w porównaniu do terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna), wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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: *W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztami stosowania technologii wnioskowanej a kosztami stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.* W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 me-

dycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Konsekwencją braku przeprowadzenia oszacowań:

- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ);

jest brak zestawień tabelarycznych wartości i założeń dla tych oszacowań.

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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), analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej, tj. pacjenta oraz płatnika publicznego.

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 30-dniowy horyzont. Wybór horyzontu obserwacji, ze względu na charakter interwencji i komparatora, nie ma wpływu na wyniki analizy (te same substancje czynne stosowane w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów (LDL-C > 130 mg/dl), utrzymującej 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). Dla wybranego typu analizy (minimalizacja kosztów), wynik dla każdego innego horyzontu czasowego stanowi zawsze iloczyn stosunku wybranego i założonego (użytego w analizie) horyzontu analizy oraz wyników dla założonego horyzontu analizy (dla horyzontów > 1 rok należy jedynie uwzględnić dyskontowanie (nieuwzględnione w modelu analizy)). Przyjęty 30-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań Atozet® (30 tabletek) oraz brak konieczności dyskontowania kosztów i efektów analizy. Horyzont analizy można dostosować w zakresie 1-365 przesuwając przycisk pokrętła przy komórce

D7 w arkusz „Wyniki” (ze względu na brak wbudowanej funkcji dyskontowania, do komórki D7, nie można wprowadzić wartości >365 dni, komórka została zablokowana w zakresie wartości 1-365)”

2.4 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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), jeżeli horyzont wrażliwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W niniejszej analizie zastosowano 30-dniowy horyzont, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

2.5 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono tylko koszty leków będących przedmiotem analizy tj. koszty preparatu Atozet[®] oraz koszty ezetymibu i atorwastatyny podawanych osobno. Przyjęto założenie, że ze względu na fakt, że koszty podania leczenia nie występują w przypadku ocenianych technologii (leki podawane doustnie), a monitorowanie leczenia jest takie samo dla wszystkich analizowanych technologii, koszty te (podanie i monitorowanie leczenia) nie są kosztami różnicującymi oceniane technologie i można nie uwzględniać ich w analizie. W analizie nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych ze względu na brak dowodów pochodzących z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych w zakresie różnic w bezpieczeństwie leczenia pomiędzy ocenianymi technologiami (patrz rozdział 4.1.2 - Analiza efektywności klinicznej¹).

2.5.1 Koszty leków

2.5.1.1 Atozet[®]

Koszt preparatu Atozet[®] oparto na informacji o cenie z bytu netto dostarczonej przez producenta oraz założeniu, że preparat Atozet[®] będzie refundowany w ramach grupy limitowej: 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego, z limitem refundacji ustalonym do DDD ezetymibu (wariant I) lub w nowej grupie limitowej (wa-

riant II]. Założenie, że Atozet® będzie refundowany w ramach grupy limitowej 48.0 wynika z faktu, że aktualnie ezetymib refundowany jest w ramach wnioskowanego wskazania (Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej).

Dla wariantu I obliczeń (refundacja w grupie 48.0) ceny detaliczne oraz limit refundacji ustalono w oparciu o preparat wyznaczający limit w grupie 48.0 tj. Ezetrol 10 mg, 28 tabl. EAN: 5909990221066 (na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 29.06.2016).⁴

Dla wariantu II obliczeń (refundacja w nowej grupie limitowej) ceny detaliczne oraz limit refundacji ustalono w oparciu o najtańszy preparat Atozet® (10 mg + 20 mg).

Analizę przeprowadzono dla 3 wnioskowanych prezentacji preparatów w Atozet®. W tabeli poniżej zestawiono ceny z bytu netto oraz wyliczone ceny detaliczne i koszty refundacji poszczególnych wnioskowanych preparatów. Przyjęto, że poziom odpłatności dla wnioskowanych preparatów wyniesie 30%, jest to zgodne z zapisami art. 14, ust. 1, pkt 4 ustawy o objęciu refundacją

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2016 roku ustalono w wysokości 1 850 PLN.² Preparat Atozet®, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni oraz jego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy, przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (92,50 PLN) i wynosi dla refundacji w grupie 48.0: [REDAKTOWANE], oraz [REDAKTOWANE] dla refundacji w nowej grupie limitowej odpowiednio dla preparatu Atozet®: 10 mg + 20 mg, 10 mg + 40 mg i 10 mg + 80 mg - patrz tabela poniżej.

Obliczenia cen wnioskowanych preparatów znajdują się w arkuszach: „Atozet 48.0” i „AtozetXXX”.

Zgodnie z ChPL zalecana dawka produktu leczniczego Atozet® wynosi 1 tabletkę na dobę.³ W związku z powyższym w analizie przyjęto założenie, że dawka dobową niezależnie od wnioskowanego preparatu wynosi 1 tabletkę/dobę.

Tabela 2. Koszty preparatu Atozet®

Atozet® (ezetymib/ atorwastatyna)	Liczba tabl	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit detaliczny [PLN]	Poziom odpłatności	Refundacja NFZ [PLN]	Odpłatność pacjent [PLN]
Grupa limitowa 48.0								
10 rog + 20 rog	30	███	███	███	███	██	███	███
10 rog + 40 rog	30	███	███	███	███	██	███	███
10 rog + 80 rog	30	███	███	███	███	██	███	███
Nowa grupa limitowa								
10 rog + 20 rog	30	███	███	███	███	██	███	███
10 rog + 40 rog	30	███	███	███	███	██	███	███
10 rog + 80 rog	30	███	███	███	███	██	███	███

2.5.1.2 Ezetymib i atorwastatyna podawane oddzielnie

Koszt preparatów ezetymibu i atorwastatyny podawanych oddzielnie oparto na danych z rozporządzenia MZ z dn. 29.06.2016, oraz danych NFZ dotyczących sprzedaży leków refundowanych w okresie styczeń - marzec 2016 (arkusz: „DGL sty-mar 2016”).⁴⁵ Na podstawie powyższych danych przyjęto cenę detaliczną oraz kwotę refundacji NFZ dla ezetymibu (grupa limitowa 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego - obecnie w ramach niniejszej grupy refundowany jest tylko jeden preparat - Ezetrol® 10 mg, 28 tabl EAN: 5909990221066.) oraz oszacowano średnią, ważoną wielkością sprzedaży cenę detaliczną oraz kwotę refundacji dla atorwastatyny (grupa limitowa 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA). W analizie podstawowej, w przypadku ceny atorwastatyny przyjęto cenę stanowiącą średnią, ważoną wielkością sprzedaży (osobno dla każdej dawki atorwastatyny uwzględnionej w analizie tj.: 20, 40 i 80 mg). Szacowanie średniej wartości, ważonej sprzedażą jest uzasadnione tym, że wyrażona w mg, miesięczna sprzedaż poszczególnych preparatów atorwastatyny jest różna (arkusz: „Atorwastatyna”). W związku z niepewnością tego parametru (rynek leków w grupie 46.0 zmienia się w czasie i trudno przewidzieć wiarygodnie jego rozwój), przeprowadzono analizę wrażliwości. W analizie wrażliwości wykorzystano ceny atorwastatyny reprezentujące wartość minimalną i maksymalną. Przedstawienie wyników opartych na wartości minimalnej i maksymalnej adresuje możliwie szeroko niepewność tego parametru (w zakresie dostępnych danych nie jest możliwe bardziej wiarygodne testowanie tego parametru).

W tabeli poniżej zestawiono koszty ezetymibu oraz koszty atorwastatyny, które wykorzystano w analizie podstawowej i analizie wrażliwości. Obliczenia dla danych przedstawionych w tabeli poniżej znajdują się w arkuszach: „Ezetymib” i „Atorwastatyna”.

Tabela 3. Koszty ezetymibu i atorwastatyny (koszt za mg).

Substancja czynna	Wariant kosztu	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Ezetymib	-	0,3594	0,5134
Atorwastatyna			
20 mg	Średnia ważona sprzedażą	0,0095	0,0234
	Minimalna	0,0095	0,0146
	Maksymalna	0,0096	0,0321
40 mg	Średnia ważona sprzedażą	0,0095	0,0213
	Minimalna	0,0095	0,0139
	Maksymalna	0,0095	0,0314
80 mg	Średnia ważona sprzedażą	0,0095	0,0187

Substancja czynna	Wariant kosztu	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
	Minimalna	0,0095	0,0139
	Maksymalna	0,0095	0,0253

2.6 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

W myśl minimalnych wymagań (rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny z bytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić:

- 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;
- 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2

Mając na uwadze, że w przypadku okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, efekt zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej jest taki sam, jedynymi wartościami różnicującymi wymagane szacunki ilorazu kosztu i efektu, są koszty wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej. Stąd oszacowanie efektu zdrowotnego i ewentualny błąd tego oszacowania nie wpływa na wnioskowanie, szczególnie w zakresie kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (ceny progowej).

Ze względu na krótki horyzont analizy, oraz fakt, że powiktania hipercholesterolemii są powikłaniami o charakterze przewlekłym, a także fakt, że autorzy badania Hyttinen 2008 wykazali, że pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną wykazują podobną wartość HRQoL jak standaryzowana względem wieku populacja ogólna,⁶ w niniejszej analizie założono,

że wnioskowana populacja charakteryzuje się wartością użyteczności odpowiadającą specyficznym wartościom użyteczności, przypisanym populacji ogólnej.

W celu uzyskania danych specyficznych dla polskiej populacji wykorzystano polskie normy populacyjne dla EQ-5D-3L - Golicki 2015.⁷ Wartości użyteczności przedstawione w niniejszej publikacji skategoryzowano w zależności od przedziału wiekowego. Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej¹ określono średni wiek pacjentów z wnioskowanym wskazaniem na poziomie 59 lat (Arkusz: „Użyteczność”). W analizie wykorzystano wartość użyteczności przypisaną osobom z przedziału wiekowego 55-64 lata (tabela nr 5 na str. 23 w publikacji Golicki 2015 (w niniejszej analizie wykorzystano średnie wartości użyteczności, oszacowane dla całej populacji (mężczyźni i kobiety łącznie). Należy jeszcze raz podkreślić, że powyższe założenie nie ma wpływu na wnioskowanie (cena progowa, dla równych efektów zdrowotnych zależy tylko od kosztu terapii), stąd w analizie nie testowano niepewności oszacowanie tego parametru.

Wartość użyteczności wykorzystane w ramach niniejszej analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Wiek (lata)	Wartość użyteczności dla populacji ogólnej
55-64	0,861

W analizie ilorazu kosztu i efektu, przyjęto analogiczne założenia jak w całej analizie tj. zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL³ założono, że dawkowanie dobowe wynosi 1 tabl./dobę dla każdego z analizowanych preparatów, a horyzont analizy 30 dni. Jak wspomniano w rozdziale 2.3, horyzont analizy można zmieniać w zakresie 1-365 przesuwając przycisk pokrętła przy komórce D7 w arkusz „Wyniki”

2.7 Analiza wrażliwości

Niniejsza analiza minimalizacji kosztów ogranicza się do porównania kosztów leków będących przedmiotem wniosku (Atozet® w dawkach 10/20 mg, 10/40 mg i 10/80 mg) z kosztami ezetymibu (dawka 10 mg) i atorwastatyny w dawkach 20 mg, 40 mg i 80 mg. (w ramach niniejszej analizy porównywano odpowiadające sobie dawki leków). Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że w zakresie analizy ilorazu kosztu i efektu jedynym czynnikiem różnicującym jest koszt (patrz rozdział 2.6), w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ kosztu atorwastatyny (koszt ezetymibu ze względu na obojętność jednej pre-

zencacji nie stanowi parametru niepewnego w niniejszej analizie}. W ramach analizy scenariuszowej przyjęto dwa alternatywne założenia dotyczące następujących parametrów uwzględnionych w analizie:

- koszt atorwastatyny:
 - o scenariusz A - wartość minimalna;
 - o scenariusz B - wartość maksymalna.

Należy podkreślić, że przedstawienie wyników opartych na wartości minimalnej i maksymalnej adresuje możliwie szeroko niepewność parametru kosztu atorwastatyny (w zakresie dostępnych danych nie jest możliwe bardziej wiarygodne testowanie tego parametru).

Dodatkowo zgodnie z sugestią analityków AOTMiT przedstawiono scenariusz analizy zakładający, że Atozet® jest refundowany w nowej grupie limitowej, a preparatem wyznaczającym limit jest Atozet® w dawce 10/20mg (najtańszy preparat w przeliczeniu na DDD ezetyminybu) - scenariusz C. Należy podkreślić, że ze względu na zmianę warunków refundacji, oraz fakt, że Atozet® jest preparatem wyznaczającym limit w grupie, część obliczeń wymagała zdublowania w modelu ekonomicznym i część obliczeń (wyliczenia ceny progowej) wymagają zastosowania narzędzi Excel („szukaj wyniku”).

Poniżej zestawiono parametry testowane w analizie wrażliwości (o bliczenia wartości testowanych parametrów znajdują się w arkuszu: „Atorwastatyna”).

Tabela 5. Zestawienie parametrów testowanych w analizie wrażliwości

Nazwa scenariusza	Zmienna testowana	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
Scenariusz A	Koszt atorwastatyny w oddzielnych tabletkach	Średnia ważona wielkością sprzedaży:	Wartość minimalna:
		20 mg: 0,0238 zł/ 0,0095 zł za mg*	20 mg: 0,0146 zł/ 0,0095 zł za mg*
Scenariusz B		40 mg: 0,0220 zł/ 0,0095 zł za mg*	40 mg: 0,0138 zł/ 0,0095 zł za mg*
		80 mg: 0,0196 zł/ 0,0095 zł za mg*	80 mg: 0,0139 zł/ 0,0095 zł za mg*
			Wartość maksymalna:
			20 mg: 0,0321 zł/ 0,0096 zł za mg*
			40 mg: 0,0314 zł/ 0,0095 zł za mg*
			80 mg: 0,0253 zł/ 0,0095 zł za mg*
Scenariusz C	Limit refundacji	Na podstawie limitu w grupie 43.0	Na podstawie ceny najtańszego preparatu Atozet® (nowa grupa limitowa)

*perspektywa wspólna/perspektywa płatnika publicznego.

2.8 Cena progowa

W niniejszej analizie, ze względu na fakt, że koszt dla NFZ wnioskowanych produktów (Atozet®) jest niższy od sumy kosztów dla NFZ najtańszych preparatów ezetymibu i atorwastatyny, szacowanie ceny progowej oznacza konieczność pokazania takiego wzrostu ceny produktów wnioskowanych (Atozet®), aby ich koszt dla NFZ zrównał się z kosztem dla NFZ refundacji ezetymibu i atorwastatyny. Należy zwrócić uwagę, że przy istniejących regulacjach prawnych nie ma możliwości obliczenia ceny progowej dla preparatu Atozet® w analizie wykonywanej z perspektywy płatnika publicznego, gdyż limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Atozet®, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatu Atozet® może być (teoretycznie) dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny). Przykładowo, jeśli cena preparatu A wynosi 90 zł, a limit w danej grupie wynosi 10 zł, to cena progowa dla tego preparatu jest z biorem wartości z przedziału od 10 zł do ∞ zł.

Cenę progową wyznaczono jedynie dla perspektywy wspólnej. Wyliczenia ceny progowej przedstawiano w arkuszu: „CMA obliczenia 48.0”.

W przypadku refundacji w nowej grupie limitowej, wyznaczenie ceny progowej dla preparatu wyznaczającego limit w grupie tj. Atozet® w dawce 10/20 mg (najtańszy preparat w przeliczeniu na DDD ezetymibu, wymaga użycia narzędzi Excel („szukaj wyniku”). Należy również pamiętać że ceny progowe wyznaczone dla pozostałych preparatów Atozet® (dawki 10/40 mg i 10/80 mg) wyliczone są w oparciu o podstawową (wnioskowaną) cenę Atozet® w dawce 10/20 mg i w przypadku wyznaczenia ceny progowej dla preparatu wyznaczającego limit wymagają ponownego przeliczenia (tj. wymagają podstawienia ceny progowej dla preparatu wyznaczającego limit).

2.9 Podsumowanie tabelaryczne założeń analizy

W tabeli poniżej, podsumowania założenia uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 6. Podsumowanie założeń przyjętych w analizie.

Parametr	Założenie przyjęte w analizie	Uzasadnienie
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna: NFZ + pacjent	Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań.
Horyzont analizy	30 dni	Wybór horyzontu obserwacji, ze względu na charakter interwencji i komparatora, nie ma wpływu na wyniki analizy.
Dyskontowanie	Ze względu na horyzont analizy < 1 roku, nie uwzględniono dyskontowania ani kosztów ani efektów zdrażających.	Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań.
Analizowane koszty	W analizie uwzględniono jedynie koszty leków: <ul style="list-style-type: none"> koszty preparatu Atozet®, założono refundację w ramach 	Przyjęto założenie, że ze względu na fakt, że koszty podania leczenia nie występują w przypadku ocenianych technologii (jeśli podawane doustnie), a monitorowanie leczenia jest takie samo dla wszystkich.

	<p>grupy 48. II, przy odpłatności 30%;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ koszty ezetymitbu; ▪ koszty atorwastatyny (koszt atorwastatyny testowany w analizie wrażliwości). 	<p>analizowanych technologii koszty te (podanie i monitorowanie leczenia) nie są kosztami różnicującymi oceniane technologie i można nie uwzględnić ich w analizie.</p>
Dawkowanie	1 tabletkę na dobę	Założenie zgodne z dawkowaniem opisanym w ChPL
Wartość użyteczności	Wartość użyteczności dla populacji ogólnej grupa wiekowa: 55-64 lata	Ze względu na krótki horyzont analizy, oraz fakt, że powikłania hipercholesterolemii są powikłaniami o charakterze przewlekłym, a także fakt, że autorzy badania Hyttinen 2008 wykazali, że pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną wykazują podobną wartość HRQoL jak standaryzowana względem wieku populacja ogólna, w niniejszej analizie założono, że wnioskowana populacja charakteryzuje się wartością użyteczności odpowiadającą specyficznym wartościom użyteczności, przypisanym populacji ogólnej.

3 Wyniki

3.1 Analiza minimalizacji kosztów

3.1.1 Scenariusz podstawowy

Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane dla scenariusza podstawowego, w którym koszty terapii atorwastatyną oparto na średniej cenie, ważonej udziałem w rynku poszczególnych preparatów refundowanych w ramach grupy 46.0

Zarówno dla perspektywy wspólnej, jak i perspektywy płatnika publicznego koszty terapii dla wszystkich prezentacji preparatów Atozet® były niższe od kosztów terapii preparatami ezetymibem i atorwastatyną podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym - patrz tabele poniżej.

Jak wspomniano w rozdziale 2.8, w przypadku analizy wykonanej z perspektywy płatnika publicznego, nie istnieje cena progu dla preparatu Atozet®. Dla perspektywy wspólnej, cena zbytu netto, przy której koszty terapii preparatem Atozet® zrównują się z kosztami leczenia ezetymibem i atorwastatyną podawanymi w oddzielnych tabletkach jest zawsze wyższa od ceny wnioskowanej i wynosi w zależności od dawki: [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej - perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Koszt preparatów ezetymibu i atorwastatyny sprzedawanych oddzielnie [PLN]	Koszt preparatu Atozet® [PLN]	Różnica kosztów (Atozet® vs osobne preparaty ezetymibu i atorwastatyny) [PLN]	Cena progowa (cena z bytu netto) [PLN]
10 mg + 20 mg	30	113,54			
10 mg + 40 mg	30	119,26			
10 mg + 80 mg	30	130,71			

Tabela 8. Wyniki analizy podstawowej - perspektywa wspólna.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Koszt preparatów ezetymibu i atorwastatyny sprzedawanych oddzielnie [PLN]	Koszt preparatu Atozet® [PLN]	Różnica kosztów (Atozet® vs osobne preparaty ezetymibu i atorwastatyny) [PLN]	Cena progowa (cena z bytu netto) [PLN]
10 mg + 20 mg	30	168,07 zł			
10 mg + 40 mg	30	179,51 zł			
10 mg + 80 mg	30	193,92 zł			

3.1.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wyniki przyjmując różne ceny atorwastatyny z obwieszczenia MZ z dn. 29.06.2016, tj. wartość minimalną (scenariusz A) oraz wartość maksymalną (scenariusz B), a także testowano założenie o refundacji Atozet® w nowej grupie limitowej (scenariusz C). Wartości wykorzystane w analizie wrażliwości zestawiono w rozdziale 2.7.

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od wysokości ceny atorwastatyny, Atozet® prawie zawsze pozostaje tańszą opcją terapeutyczną, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej. Wyjątek stanowi scenariusz minimalny dla preparatu Atozet® 10 mg + 20 mg, w którym z perspektywy wspólnej preparat złożony pozostaje minimalnie droższy od kosztów terapii oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabele poniżej.

Dla scenariusza zakładającego refundację w ramach nowej grupy limitowej (scenariusz C) Atozet® prawie zawsze pozostaje tańszą opcją terapeutyczną, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej. Wyjątek stanowi preparat Atozet® 10 mg + 20 mg, który z perspektywy płatnika publicznego jest minimalnie droższy od kosztów terapii oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny - patrz tabele poniżej.

Jak wspomniano w rozdziale 2.8, w przypadku analizy wykonanej z perspektywy płatnika publicznego, nie istnieje cena progowa dla preparatu Atozet® w scenariuszach w których Atozet® jest tańsze i jest refundowane w grupie 4&0. W przypadku refundacji w nowej grupie limitowej istnieje możliwość wyznaczenia ceny progowej jedynie dla preparatu wyznaczającego limit Atozet® 10 mg + 20 mg, który jest nieznacznie droższy od ezety-
mibu i atorwastatyny. Dla pozostałych preparatów cena progowa dla perspektywy płatnika publicznego może być wyznaczona jedynie dla hipotetycznej sytuacji że preparaty te stają się podstawą limitu w grupie (nie pokazano w analizie, ponieważ oznacza to wykluczenie pozostałych dawek Atozet® z analizy co jest niezgodne z wnioskiem refundacyjnym). Dla perspektywy wspólnej, cena zbytu netto, przy której koszty terapii preparatem Atozet® z równują się z kosztami leczenia ezety-
mibem i atorwastatyną podawanymi w oddzielnych tabletkach dla prawie wszystkich analizowanych scenariuszy była wyższa od ceny wnioskowanej. Wyjątek stanowi scenariusz minimalny dla preparatu Atozet® 10 mg + 20 mg, w którym wyliczona cena progowa była niższa od ceny wnioskowanej - patrz tabele poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Koszt preparatów ezetymibu i atorwastatyny sprzedawanych oddzielnie [PLN]	Koszt preparatu Atozet® [PLN]	Różnica kosztów [Atozet® vs osobne preparaty ezetymibu i atorwastatyny] [PLN]	Cena proguwa (cena z bytu netto) [PLN]
Analiza podstawowa					
10 mg + 20 mg	30	113,54			
10 mg + 40 mg	30	119,26			
10 mg + 80 mg	30	130,71			
Scenariusz A					
10 mg + 20 mg	30	113,53			
10 mg + 40 mg	30	119,26			
10 mg + 80 mg	30	130,71			
Scenariusz B					
10 mg + 20 mg	30	113,54			
10 mg + 40 mg	30	119,26			
10 mg + 80 mg	30	130,71			
Scenariusz C					
10 mg + 20 mg	30	113,54			
10 mg + 40 mg	30	119,26			
10 mg + 80 mg	30	130,71			

Tabela 10 Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa płatnika publicznego - zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Koszt preparatów ezetymibu i atorwastatyny sprzedawanych oddzielnie [PLN]	Koszt preparatu Atozet® [PLN]	Różnica kosztów (Atozet® vs osobne preparaty ezetymibu i atorwastatyny) [PLN]	Cena przogowa (cena z bytu netto) [PLN]
Scenariusz A					
10 mg + 20 mg	30	-0,01	■	■	■
10 mg + 40 mg	30	0,00	■	■	■
10 mg + 80 mg	30	0,00	■	■	■
Scenariusz B					
10 mg + 20 mg	30	0,00	■	■	■
10 mg + 40 mg	30	0,00	■	■	■
10 mg + 80 mg	30	0,00	■	■	■
Scenariusz C					
10 mg + 20 mg	30	0,00	■	■	■
10 mg + 40 mg	30	0,00	■	■	■
10 mg + 80 mg	30	0,00	■	■	■

Tabela 11 Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa płatnika publicznego - zmiana względna vs analiza podstawowa.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Koszt preparatów ezetymibu i atorwastatyny sprzedawanych oddzielnie [%]	Koszt preparatu Atozet® [%]	Różnica kosztów (Atozet® vs osobne preparaty ezetymibu i atorwastatyny) [%]	Cena przogowa (cena z bytu netto) [%]
Scenariusz A					
10 mg + 20 mg	30	-0,01	■	■	■
10 mg + 40 mg	30	0,00	■	■	■

10 mg + 30 mg	30	0,00			
Scenariusz B					
10 mg + 20 mg	30	0,00			
10 mg + 40 mg	30	0,00			
10 mg + 80 mg	30	0,00			
Scenariusz C					
10 mg + 20 mg	30	8,73			
10 mg + 40 mg	30	8,73			
10 mg + 80 mg	30	8,73			

Tabela 12 Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa wspólna.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Koszt preparatów ezetymibu i atorwastatyny sprzedawanych oddzielnie [PLN]	Koszt preparatu Atozet® [PLN]	Różnica kosztów (Atozet® vs osobne preparaty ezetymibu i atorwastatyny) [PLN]	Cena proguwa (cena z bytu netto) [PLN]
Analiza podstawowa					
10 mg + 20 mg	30	168,07			
10 mg + 40 mg	30	179,51			
10 mg + 80 mg	30	198,92			
Scenariusz A					
10 mg + 20 mg	30	162,77			
10 mg + 40 mg	30	170,62			
10 mg + 80 mg	30	187,39			
Scenariusz B					
10 mg + 20 mg	30	173,25			
10 mg + 40 mg	30	191,69			
10 mg + 80 mg	30	214,82			

Scenariusz C					
10 mg + 20 mg	30	168,07	■	■	■
10 mg + 40 mg	30	179,51	■	■	■
10 mg + 80 mg	30	198,92	■	■	■

Tabela 13 Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa wspólna - zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa.

Dawka [ezetymib + atorwastatyna]	Wielkość opakowania	Koszt preparatów ezetymibu i atorwastatyny sprzedawanych oddzielnie [PLN]	Koszt preparatu Atozet® [PLN]	Różnica kosztów (Atozet® vs osobne preparaty ezetymibu i atorwastatyny) [PLN]	Cena przogowa (cena z bytu netto) [PLN]
Scenariusz A					
10 mg + 20 mg	30	-5,3	■	■	■
10 mg + 40 mg	30	-8,89	■	■	■
10 mg + 80 mg	30	-11,53	■	■	■
Scenariusz B					
10 mg + 20 mg	30	5,18	■	■	■
10 mg + 40 mg	30	12,18	■	■	■
10 mg + 80 mg	30	15,9	■	■	■
Scenariusz C					
10 mg + 20 mg	30	0	■	■	■
10 mg + 40 mg	30	0	■	■	■
10 mg + 80 mg	30	0	■	■	■

Tabela 14 Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa wspólna - zmiana względna vs analiza podstawowa.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Koszt preparatów ezetymibu i atorwastatyny sprzedawanych oddzielnie [%]	Koszt preparatu Atozet® [%]	Różnica kosztów (Atozet® vs osobne preparaty ezetymibu i atorwastatyny) [%]	Cena progowa (cena z bytu netto) [%]
Scenariusz A					
10 mg + 20 mg	30	-3,15	■	■	■
10 mg + 40 mg	30	-4,95	■	■	■
10 mg + 80 mg	30	-5,80	■	■	■
Scenariusz B					
10 mg + 20 mg	30	3,08	■	■	■
10 mg + 40 mg	30	6,79	■	■	■
10 mg + 80 mg	30	7,99	■	■	■
Scenariusz C					
10 mg + 20 mg	30	0,00	■	■	■
10 mg + 40 mg	30	0,00	■	■	■
10 mg + 80 mg	30	0,00	■	■	■

3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu

3.2.1 Scenariusz podstawowy

Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane dla scenariusza podstawowego, w którym koszty terapii atorwastatyną oparto na średniej cenie, ważonej udziałem w rynku poszczególnych preparatów refundowanych w ramach grupy 46.0

Dla perspektywy płatnika publicznego, koszt miesięcznej terapii preparatem Atozet® dla każdej z analizowanych dawek wyniósł [REDACTED], co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0708 daje CER w wysokości [REDACTED]. Dla porównania, koszty refundacji miesięcznej terapii oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny wahają się od 113,54 zł do 130,71 zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0708 daje CER w wysokości od 1 604,42 zł do 1 847,04 zł - patrz tabela poniżej.

Dla perspektywy wspólnej, koszt miesięcznej terapii preparatem Atozet® waha się od [REDACTED], co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0708 daje CER w wysokości od [REDACTED]. Dla porównania, koszty refundacji miesięcznej terapii oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny wahają się od 168,07 zł do 198,92 zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0708 daje CER w wysokości od 2 374,97 zł do 2 810,91 zł - patrz tabela poniżej.

Tabela 15. Analiza ilorazu efektu i kosztu - scenariusz podstawowy, perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Ezetymib i atorwastatyna sprzedawane oddzielnie			Atozet		
		Koszt [PLN]	QALY	CER [PLN]	Koszt [PLN]	QALY	CER [PLN]
10 mg + 20 mg	30	113,54	0,0708	1 604,42	█	0,0708	█
10 mg + 40 mg	30	119,26	0,0708	1 695,25	█	0,0708	█
10 mg + 80 mg	30	130,71	0,0708	1 947,04	█	0,0708	█

Tabela 16. Analiza ilorazu efektu i kosztu - scenariusz podstawowy, perspektywa wspólna.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Ezetymib i atorwastatyna sprzedawane oddzielnie			Atozet		
		Koszt [PLN]	QALY	CER [PLN]	Koszt [PLN]	QALY	CER [PLN]
10 mg + 20 mg	30	168,07	0,0708	2 374,97	█	0,0708	█
10 mg + 40 mg	30	179,51	0,0708	2 536,63	█	0,0708	█
10 mg + 80 mg	30	198,92	0,0708	2 810,91	█	0,0708	█

3.2.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej.

W analizie wrażliwości testowano wyniki przyjmując różne ceny atorwastatyny z ogłoszenia MZ z dn. 29.06.2016, tj. wartość minimalną (scenariusz A) oraz wartość maksymalną (scenariusz B), a także testowano założenie o refundacji Atozet® w nowej grupie limitowej (scenariusz C). Wartości wykorzystane w analizie wrażliwości zestawiono w rozdziale 2.7.

Niezależnie od testowanej wysokości ceny atorwastatyny, Atozet® prawie zawsze ma niższy CER w porównaniu do terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) zarówno w przypadku perspektywy płatnika publicznego jak i w przypadku perspektywy wspólnej. Wyjątek stanowi scenariusz A i C dla preparatu Atozet 10 mg + 20 mg, w których z perspektywy wspólnej (scenariusz A) lub płatnika publicznego (scenariusz C) CER dla preparatu złożonego pozostaje minimalnie droższy od CER dla ezetymibu i atorwastatyny sprzedawanych oddzielnie - patrz tabele poniżej.

Tabela 17. Analiza ilorazu efektu i kosztu- analiza wrażliwości, perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Ezetymib i atorwastatyna sprzedawane oddzielnie			Atozet		
		Koszt [PLN]	QALY	CER [PLN]	Koszt [PLN]	QALY	CER [PLN]
Analiza podstawowa							
10 mg + 20 mg	30	113,54	0,0708	1 604,42	█	0,0708	█
10 mg + 40 mg	30	119,26	0,0708	1 685,25	█	0,0708	█
10 mg + 80 mg	30	130,71	0,0708	1 847,04	█	0,0708	█
Scenariusz A							
10 mg + 20 mg	30	113,53	0,0708	1 604,28	█	0,0708	█
10 mg + 40 mg	30	119,26	0,0708	1 685,25	█	0,0708	█
10 mg + 80 mg	30	130,71	0,0708	1 847,04	█	0,0708	█
Scenariusz B							
10 mg + 20 mg	30	113,54	0,0708	1 604,42	█	0,0708	█
10 mg + 40 mg	30	119,26	0,0708	1 685,25	█	0,0708	█
10 mg + 80 mg	30	130,71	0,0708	1 847,04	█	0,0708	█
Scenariusz C							
10 mg + 20 mg	30	113,54	0,0708	1 604,42	█	0,0708	█
10 mg + 40 mg	30	119,26	0,0708	1 685,25	█	0,0708	█
10 mg + 80 mg	30	130,71	0,0708	1 847,04	█	0,0708	█

Tabela 18. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, perspektywa płatnika publicznego – zmiana bezwzględna vs scenariusz podstawowy.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Ezetymib i atorwastatyna sprzedawane oddzielnie			Atozet		
		Koszt [PLN]	QALY	CER [PLN]	Koszt [PLN]	QALY	CER [PLN]
Scenariusz A							
10 mg + 20 mg	30	-0,01	0,00	-0,14	■	0,00	■
10 mg + 40 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
10 mg + 80 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
Scenariusz B							
10 mg + 20 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
10 mg + 40 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
10 mg + 80 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
Scenariusz C							
10 mg + 20 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
10 mg + 40 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
10 mg + 80 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■

Tabela 19. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, perspektywa płatnika publicznego – zmiana względna vs scenariusz podstawowy.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Ezetymib i atorwastatyna sprzedawane oddzielnie			Atozet		
		Koszt [%]	QALY	CER [%]	Koszt [%]	QALY	CER [%]
Scenariusz A							
10 mg + 20 mg	30	-0,01	0,00	-0,01	■	0,00	■
10 mg + 40 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
10 mg + 80 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■

Scenariusz B							
10 mg + 20 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
10 mg + 40 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
10 mg + 80 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
Scenariusz C							
10 mg + 20 mg	30	0,00	0,05	0,00	■	0,05	■
10 mg + 40 mg	30	0,00	0,05	0,00	■	0,05	■
10 mg + 80 mg	30	0,00	0,05	0,00	■	0,05	■

Tabela 20. Analiza ilorazu efektu i kosztu - analiza wrażliwości, perspektywa wspólna.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Ezetymib i atorwastatyna sprzedawane oddzielnie			Atozet		
		Koszt [PLN]	QALY	CER [PLN]	Koszt [PLN]	QALY	CER [PLN]
Analiza podstawowa							
10 mg + 20 mg	30	168,07	0,0708	2 374,97	■	0,0708	■
10 mg + 40 mg	30	179,51	0,0708	2 536,63	■	0,0708	■
10 mg + 80 mg	30	198,92	0,0708	2 810,91	■	0,0708	■
Scenariusz A							
10 mg + 20 mg	30	162,77	0,0708	2 300,08	■	0,0708	■
10 mg + 40 mg	30	170,62	0,0708	2 411,01	■	0,0708	■
10 mg + 80 mg	30	187,39	0,0708	2 647,98	■	0,0708	■
Scenariusz B							
10 mg + 20 mg	30	173,25	0,0708	2 448,17	■	0,0708	■
10 mg + 40 mg	30	191,69	0,0708	2 708,74	■	0,0708	■
10 mg + 80 mg	30	214,82	0,0708	3 035,59	■	0,0708	■
Scenariusz C							
10 mg + 20 mg	30	168,07	0,0708	2 374,97	■	0,0708	■

10 mg + 40 mg	30	179,51	0,0708	2 536,63	■	0,0708	■
10 mg + 80 mg	30	198,92	0,0708	2 810,91	■	0,0708	■

Tabela 21. Analiza ilorazu efektu i kosztu - analiza wrażliwości, perspektywa wspólna - zmiana bezwzględna vs scenariusz podstawowy.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Ezetymib i atorwastatyna sprzedawane oddzielnie			Atozet		
		Koszt [PLN]	QALY	CER [PLN]	Koszt [PLN]	QALY	CER [PLN]
Scenariusz A							
10 mg + 20 mg	30	-5,30	0,00	-74,89	■	0,00	■
10 mg + 40 mg	30	-8,89	0,00	-125,62	■	0,00	■
10 mg + 80 mg	30	-11,53	0,00	-162,93	■	0,00	■
Scenariusz B							
10 mg + 20 mg	30	5,18	0,00	73,20	■	0,00	■
10 mg + 40 mg	30	12,18	0,00	172,11	■	0,00	■
10 mg + 80 mg	30	15,90	0,00	224,68	■	0,00	■
Scenariusz C							
10 mg + 20 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
10 mg + 40 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
10 mg + 80 mg	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■

Tabela 22. Analiza ilorazu efektu i kosztu - analiza wrażliwości, perspektywa wspólna - zmiana względna vs scenariusz podstawowy.

Dawka (ezetymib + atorwastatyna)	Wielkość opakowania	Ezetymib i atorwastatyna sprzedawane oddzielnie			Atozet		
		Koszt [%]	QALY	CER [%]	Koszt [%]	QALY	CER [%]
Scenariusz A							
10 mg + 20 mg	30	-3,15	0,00	-3,15	■	0,00	■

10 rok + 40 rok	30	-4,95	0,00	-4,95	■	0,00	■
10 rok + 80 rok	30	-5,80	0,00	-5,80	■	0,00	■
Scenariusz B							
10 rok + 20 rok	30	3,08	0,00	3,08	■	0,00	■
10 rok + 40 rok	30	6,79	0,00	6,79	■	0,00	■
10 rok + 80 rok	30	7,99	0,00	7,99	■	0,00	■
Scenariusz C							
10 rok + 20 rok	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
10 rok + 40 rok	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■
10 rok + 80 rok	30	0,00	0,00	0,00	■	0,00	■

4 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy była ocena ekonomiczna zastosowania preparatu złożonego Atozet® (ezetymib/atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów (LDL-C >130 mg/dl), utrzymującej 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. Analizę kosztów terapii lekiem złożonym Atozet® przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) w dawkach identycznych jak w preparacie Atozet®.

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę preparatu złożonego ezetymib/atorwastatyna (Atozet®) w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu do terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna), wykonano analizę minimalizacji kosztów. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków, ponieważ koszty podania leczenia i monitorowania leczenia będą takie same zarówno dla preparatu złożonego oraz preparatów ezetymibu i atorwastatyny podawanych oddzielnie. Analizę wykonano z perspektywy wspólnej oraz perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując 30-dniowy horyzont analizy. Koszty terapii ezetymibem i atorwastatyną szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 29.06.2016. W analizie wrażliwości, zgodnie z sugestią analityków w AOTMiT testowano wariant refundacji preparaty Atozet® w nowej grupie limitowej.

W przypadku scenariusza podstawowego, zarówno z perspektywy wspólnej, jak i z perspektywy płatnika publicznego, koszty terapii dla wszystkich prezentacji preparatów Atozet® są niższe od kosztów terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna), w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym.

Dla perspektywy płatnika publicznego, koszt miesięcznej terapii preparatem Atozet® dla każdej z analizowanych dawek wyniósł ██████████, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0708 daje CER w wysokości ██████████. Dla porównania, koszty refundacji miesięcznej terapii oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny wahają się od 113,54 zł do 130,71 zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0708 daje CER w wysokości od 1 604,42 zł do 1 847,04 zł.

Dla perspektywy wspólnej, koszt miesięcznej terapii preparatem Atozet® waha się od ██████████, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0708 daje CER w wysokości od ██████████. Dla porównania, koszty refundacji miesięcznej terapii oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny wahają się od

168,07 zł do 198,92 zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0708 daje CER w wysokości od 2 374,97 zł do 2 810,91 zł

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od wysokości ceny atorwastatyny, Atozet® prawie zawsze jest tańszą opcją terapeutyczną zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Wyjątek stanowi scenariusz minimalny dla preparatu Atozet® 10 mg + 20 mg, w którym z perspektywy wspólnej preparat złożony pozostaje minimalnie droższy od kosztów terapii oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny. Również dla scenariusza zakładającego refundację w ramach nowej grupy limitowej (scenariusz C) Atozet® pozostaje tańszą opcją terapeutyczną, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej z wyjątkiem preparatu Atozet® 10 mg + 20 mg, który z perspektywy płatnika publicznego pozostaje minimalnie droższy od kosztów terapii oddzielnymi preparatami ezetymibu i atorwastatyny.

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że w przypadku refundacji w ramach grupy 48.0 zarówno z perspektywy wspólnej, jak i z perspektywy płatnika publicznego preparat Atozet®, niezależnie od analizowanej dawki, jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii przy użyciu oddzielnych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna).

Aneks 1. Strategia przeglądu dla badań ekonomicznych

Tabela 23 Strategia przeszukiwania bazy PubMed - data przeszukiwania: 29.01.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Atorvastatin Calcium [MeSH Terms]	5143
#2	Atorvastatin Calcium [Text Word]	5215
#3	Calcium, Atorvastatin [Text Word]	0
#4	Atorvastatin Calcium Trihydrate [Text Word]	2
#5	Calcium Trihydrate, Atorvastatin [Text Word]	6
#6	Trihydrate, Atorvastatin Calcium [Text Word]	6
#7	Atorvastatin, Calcium Salt [Text Word]	0
#8	Calcium Salt Atorvastatin [Text Word]	41
#9	Atorvastatin Calcium Hydrate [Text Word]	1
#10	Calcium Hydrate, Atorvastatin [Text Word]	10
#11	Hydrate, Atorvastatin Calcium [Text Word]	8
#12	Atorvastatin Calcium Anhydrous [Text Word]	2
#13	Anhydrous, Atorvastatin Calcium [Text Word]	2
#14	Calcium Anhydrous, Atorvastatin [Text Word]	2
#15	Atorvastatin [Text Word]	7268
#16	Lipitor [Text Word]	155
#17	Liptonano [Text Word]	1
#18	#1 DR.#2 DR.#3 DR.#4 DR.#5 DR.#6 DR.#7 DR.#8 DR.#9 DR.#10 DR.#11 DR.#12 DR.#13 DR.#14 DR.#15 DR.#16 DR.#17	7296
#19	Ezetimibe [MeSH Terms]	1499
#20	Ezetimibe [Text Word]	2281
#21	Ezetimib [Text Word]	27
#22	Ezetrol [Text Word]	18
#23	Zetia [Text Word]	38
#24	#19 DR.#20 DR.#21 DR.#22 DR.#23	2292
#25	Economics [MeSH Terms]	517022
#26	Economics [Text Word]	404779
#27	Cost [Text Word]	373123
#28	#25 DR.#26 DR.#27	813374
#29	#18 AND #24 AND #28	21

Tabela 24 Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - data przeszukiwania: 29.01.2016.

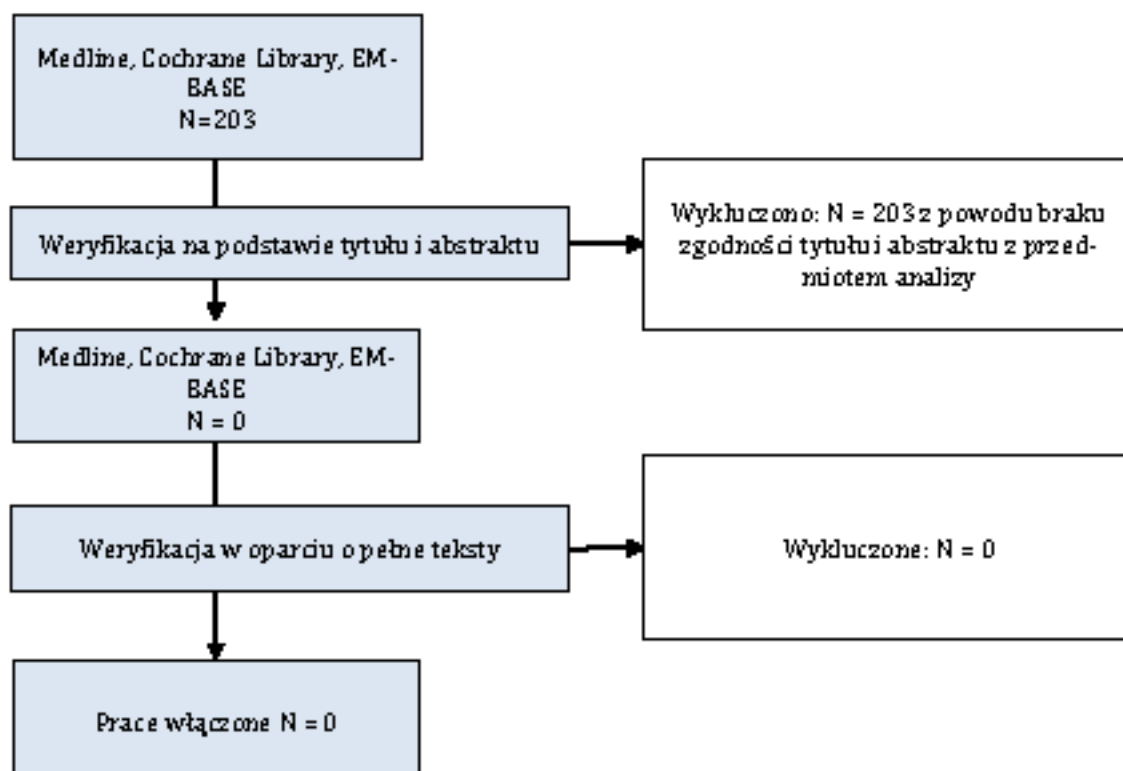
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Atorvastatin Calcium	421
#2	Calcium, Atorvastatin	421
#3	Atorvastatin Calcium Trihydrate	0
#4	Calcium Trihydrate, Atorvastatin	0

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#5	Trihydrate, Atorvastatin Calcium	0
#6	Atorvastatin, Calcium Salt	8
#7	Calcium Salt Atorvastatin	8
#8	Atorvastatin Calcium Hydrate	1
#9	Calcium Hydrate, Atorvastatin	1
#10	Hydrate, Atorvastatin Calcium	1
#11	Atorvastatin Calcium Anhydrous	0
#12	Anhydrous, Atorvastatin Calcium	0
#13	Calcium Anhydrous, Atorvastatin	0
#14	Atorvastatin	3303
#15	Lipitor	46
#16	Liptonorm	1
#17	#1 DR.#2 DR.#3 DR.#4 DR.#5 DR.#6 DR.#7 DR.#8 DR.#9 DR.#10 DR.#11 DR.#12 DR.#13 DR.#14 DR.#15 DR.#16	3306
#18	Ezetimibe	710
#19	Ezetimib	4
#20	Ezetrol	2
#21	Zetia	5
#22	#18 DR.#19 DR.#20 DR.#21	711
#23	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	25804
#24	Economics	24101
#25	Cost	55810
#26	#23 DR.#24 DR.#25	60346
#27	#17 AND #22 AND #26	22

Tabela 25. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) - data przeszukiwania: 29.01.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	atorvastatin plus ezetimibe'/exp DR.'atorvastatin plus ezetimibe' AND [embase]/lim	44
#2	atorvastatin'/exp DR.'atorvastatin' AND [embase]/lim	27434
#3	ezetimibe'/exp DR.'ezetimibe' AND [embase]/lim	7210
#4	#2 AND #3	3149
#5	#1 DR.#4	3149
#6	economic evaluation'/exp DR.'economic evaluation' AND [embase]/lim	190850
#7	#5 AND #7	160

Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych



Aneks 3. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
1	a) analizę podstawową,	3.1.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.1.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	1.3	
	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
2	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: - oszacowania kosztów stosowania każdej technologii, - oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	3.1 3.2	
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
	d) oszacowane ceny z bytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
	e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.5, 2.6,	
	f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.5, 2.6,	
	g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	osobny arkusz Excel	
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	3.1; 3.2	analiza minimalizacji kosztów
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	3.1	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 a-i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 6, zawierają następujące warianty: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	nie dotyczy nie dotyczy	
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena z bytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie		

	<p>był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, a najkorzystniejszą współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania</p> <p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p>		
7	<p>a) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,</p> <p>b) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p> <p>c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?</p> <p>Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?</p>	3.1; 3.2	
8	<p>Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?</p>	2.6	Źródłem wartości użyteczności były pobite normy populacyjne dla EQ-5D-3L
9	<p>Czy analiza wrażliwości zawiera:</p> <p>a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,</p> <p>b) uzasadnienie zakresów zmienności,</p> <p>c) oszacowanie przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</p> <p>Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:</p>	2.7 2.7 3.1.2; 3.2.2	
18	<p>a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,</p> <p>b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</p>	2.2 2.2	
19	<p>Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?</p>	2.3	przyjęto 30 dniowy horyzont
20	<p>Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?</p>	Aneks 1-2	
Ogólne adnotacje		Rozdział	Komentarz
43	<p>Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:</p> <p>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającą jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji</p> <p>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	Pismienictwa Pismienictwa	

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.....	10
Tabela 2. Koszty preparatu Atozet®.....	16
Tabela 3. Koszty ezetymibu i atorwastatyny (koszt za mg).....	17
Tabela 4. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie.....	19
Tabela 5. Zestawienie parametrów testowanych w analizie wrażliwości.....	20
Tabela 6. Podsumowanie założeń przyjętych w analizie.....	21
Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego.....	24
Tabela 8. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.....	24
Tabela 9. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.....	26
Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego – zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa.....	27
Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa perspektywa płatnika publicznego – zmiana względna vs analiza podstawowa.....	27
Tabela 12. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna.....	28
Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna – zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa.....	29
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna – zmiana względna vs analiza podstawowa.....	30
Tabela 15. Analiza ilorazu efektu i kosztu – scenariusz podstawowy, perspektywa płatnika publicznego.....	32
Tabela 16. Analiza ilorazu efektu i kosztu – scenariusz podstawowy, perspektywa wspólna.....	32
Tabela 17. Analiza ilorazu efektu i kosztu– analiza wrażliwości, perspektywa płatnika publicznego.....	34
Tabela 18. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, perspektywa płatnika publicznego – zmiana bezwzględna vs scenariusz podstawowy.....	35
Tabela 19. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, perspektywa płatnika publicznego – zmiana względna vs scenariusz podstawowy.....	35
Tabela 20. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, perspektywa wspólna.....	36
Tabela 21. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, perspektywa wspólna – zmiana bezwzględna vs scenariusz podstawowy.....	37
Tabela 22. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, perspektywa wspólna – zmiana względna vs scenariusz podstawowy.....	37
Tabela 23. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 29.01.2016.....	41
Tabela 24. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 29.01.2016.....	41
Tabela 25. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – data przeszukiwania: 29.01.2016.....	42

Piśmiennictwo

¹ Szoka B., Wójcik P., Chudziak D., Macioch T., Niewada M. Preparat złożony ezetymib + atorwastatyna (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii - analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2016.

² Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2016 r.

<http://dokumenty.rclgov.pl/DU/rok/2015/pozycja/1385>

³ Charakterystyka Produktu Leczniczego Atozet®, dostęp online:

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34664> [dostęp: 29.02.2016].

⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68). Dostęp on-line: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>

⁵ Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do marca 2016 r. Dostęp on-line:

<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl6881.html>

⁶ Hyttinen L, Kekäläinen P, Vuorio AF, Sintonen H, Strandberg TE. Health-related quality of life in elderly patients with familial hypercholesterolemia. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008 Spring;24(2):228-34.

⁷ Golicki G, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015, 125 (1-2).