



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym

ANALIZA EKONOMICZNA



Wersja 1.5 (po aktualizacji)
Kraków, październik 2018

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Nazwa firmy i dane kontaktowe głównego wykonawcy analizy	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy niniejszego raportu z analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
	[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.....	17
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ.....	18
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	20
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	20
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	21
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	22
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	25
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH.....	28
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	29
3.7. OCENA KOSZTÓW.....	29
3.8. DYSKONTOWANIE.....	35
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	36
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW I ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO.....	38
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	40
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	40
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	41
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	45
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	45
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	45
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	45
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	54
7. Dyskusja.....	54
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	56
9. BIBLIOGRAFIA.....	57
10. SPIS TABEL.....	63
11. SPIS RYSUNKÓW.....	64
12. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY.....	65

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie 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 Ezechron Duo[®] (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. 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: 30 dni – 30 lat). Z uwagi na brak bezpośrednich, jednoznacznych dowodów wskazujących na obecność dodatkowego efektu klinicznego stosowania produktu złożonego w miejsce politerapii jego składnikami, w ramach analizy uwzględniono takie same wyniki zdrowotne porównywanych technologii lekowych. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- ❖ W ramach analizy wykazano, że stosowanie produktu złożonego Ezechron Duo[®] w leczeniu hipercholesterolemii wśród pacjentów z analizowanej populacji jest tańsze od stosowania ezetymibu i rozuwastatyny w osobnych produktach, niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej i niezależnie od przyjętych wartości parametrów niepewnych.
- ❖ W horyzoncie pięciu lat, stosowanie produktu złożonego Ezechron Duo[®] było tańsze od stosowania najtańszego preparatu ezetymibu i najtańszych preparatów rozuwastatyny w osobnych produktach o [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej (świadczeniobiorcy i płatnika publicznego).
- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków otrzymanych w ramach analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmiany wniosków z perspektywy płatnika publicznego w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. Zmiana wniosków z perspektywy wspólnej nastąpiła wyłącznie w przypadku realizacji 2 z 44 scenariuszy analizy wrażliwości (stosowanie wyłącznie prezentacji wnioskowanej technologii zawierającej 28 tabl. z 5 mg rozuwastatyny; stosowanie wyłącznie prezentacji wnioskowanej technologii zawierających 28 i 56 tabl. z 5 mg rozuwastatyny).
- ❖ Ponadto wykazano konkurencyjność cenową wnioskowanej technologii poprzez porównanie jej kosztów z kosztami stosowania analogicznej technologii lekowej (Atozet[®], produkt złożony ezetymibu z atorwastatyną). Wykazano, że wnioskowana technologia będzie tańsza od produktu Atozet[®] o około [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego, o około [REDACTED] z perspektywy świadczeniobiorcy oraz około [REDACTED] z perspektywy wspólnej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

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 pacjenci stosujący jednocześnie ezetymib i rozuwastatynę (w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym Ezechron Duo®) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [40] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny (produkt Ezechron Duo®) w 3 wariantach: 10 mg ezetymibu + 5 mg rozuwastatyny, 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: a) brak dostępnych dowodów wskazujących na przewagę stosowania produktu złożonego nad stosowaniem składników produktu złożonych w dwóch osobnych produktach leczniczych w leczeniu hipercholesterolemii; b) brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie produktu złożonego z politerapią jego składnikami w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji; c) niejednoznaczne dowody z badań obserwacyjnych w zakresie wpływu stosowania produktu złożonego na wskaźniki adherencji (brak możliwości ilościowej oceny wpływu wnioskowanej technologii na ten wskaźnik) [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)**.

W ramach opracowania uwzględniono sugerowane przez Zamawiającego ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Ezechron Duo® wynoszące: [REDACTED]

Rozważono finansowanie produktu leczniczego Ezechron Duo® 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:

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].

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

Przeprowadzona w horyzoncie 5 lat analiza minimalizacji kosztów wykazała, że stosowanie produktu złożonego Ezechron Duo® w miejsce terapii skojarzonej najtańszym preparatem ezetymibu z najtańszymi preparatami rozuwastatyny (składnika wnioskowanej technologii w osobnych produktach) wiąże się z:

- niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego o kwotę ██████ PLN (redukcja kosztu terapii o ██████)
- niższym kosztem z perspektywy wspólnej o kwotę ██████ PLN (redukcja kosztu terapii o ██████)

Przeprowadzono 44 scenariusze „deterministycznej” analizy wrażliwości – realizacja każdego scenariusza analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do analizy podstawowej. Zmiana wniosków z perspektywy wspólnej nastąpiła wyłącznie w przypadku realizacji 2 scenariuszy analizy wrażliwości (4,5%): w przypadku stosowania wyłącznie prezentacji wnioskowanej technologii zawierającej 28 tabl. z 5 mg rozuwastatyny i w przypadku stosowania wyłącznie prezentacji wnioskowanej technologii zawierających 28 i 56 tabl. z 5 mg rozuwastatyny.

Zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki (oceniając na podstawie zmiany różnicy w kosztach całkowitych względem wyników analizy podstawowej) mają założenia dotyczące wysokości kosztu ezetymibu. Uwzględnienie średniego ważonego rynkiem sprzedaży oraz maksymalnego kosztu jednostkowego ezetymibu powodowało wzrost oszczędności obserwowanych w

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



analizie podstawowej nawet o kilka tysięcy punktów procentowych. Niemniej jednak aspekt ten wynikał z niedawnego wprowadzenia do Wykazu tańszych odpowiedników ezetymibu. Istotny wpływ na wysokość obserwowanych oszczędności miało również uwzględnienie poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii. Niemniej jednak wszystkie były tańsze od komparatora z perspektywy płatnika publicznego.

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

W ramach analizy wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Ezechron Duo® w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej wśród pacjentów z analizowanej populacji jest tańsze od stosowania ezetymibu w skojarzeniu z rozuwastatyną, niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej i niezależnie od przyjętych wartości parametrów niepewnych.

Przeprowadzona analiza oraz metoda kalkulacji ceny zbytu netto produktu Ezechron Duo® (ceny nieprzekraczające sumy cen składników analizowanego produktu złożonego, nawet w przypadku uwzględnienia minimalnego kosztu ezetymibu) świadczy o zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

Porównując koszt wnioskowanej technologii z kosztem analogicznej technologii lekowej uwzględniającej stosowanie produktu złożonego ezetymibu i atorwastatyny (Atozet®) wykazano, że wnioskowana technologia jest tańsza względem produktu Atozet® o około [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego, o około [REDACTED] z perspektywy świadczeniobiorcy oraz około [REDACTED] z perspektywy wspólnej.

Ceny zbytu refundowanych prezentacji produktu leczniczego Atozet® są kilkukrotnie wyższe od sugerowanych cen dla leków Ezechron Duo®. Obydwa preparaty będą prawdopodobnie bezpłatnie wydawane pacjentom w wieku 75 lat lub starszym. Aspekt ten generować będzie bardzo różne koszty dla płatnika publicznego za terapię z wykorzystaniem produktów złożonych ezetymibu i statyny. Różnice te nie znajdują uzasadnienia w efektywności statyn uwzględnionych w tych produktach, co więcej, rozuwastatyna jest postrzegana przez klinicystów jako najskuteczniejsza ze statyn. Powyższe informacje potwierdzają wyjątkową konkurencyjność cenową wnioskowanej technologii Ezechron Duo®.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie 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] [40].

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 pacjenci stosujący jednocześnie ezetymib i rozuwastatynę (w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym Ezechron Duo®) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [40] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny (produkt Ezechron Duo®) w 3 wariantach: 10 mg ezetymibu + 5 mg rozuwastatyny, 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] – uwzględniono najtańsze preparaty składników wnioskowanej technologii **(C)**,

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



- z uwagi na: a) brak dostępnych dowodów wskazujących na przewagę stosowania produktu złożonego nad stosowaniem składników produktu złożonych w dwóch osobnych produktach leczniczych w leczeniu hipercholesterolemii; b) brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie produktu złożonego z politerapią jego składnikami w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji; c) niejednoznaczne dowody z badań obserwacyjnych w zakresie wpływu stosowania produktu złożonego na wskaźniki adherencji (brak możliwości ilościowej oceny wpływu wnioskowanej technologii na ten wskaźnik) [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 Adamed Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Ezechron Duo® w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie 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].



Założono, że produkt leczniczy Ezechron Duo® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów jej finansowania zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [99].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Ezechron Duo® w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Uwzględniono 6 prezentacji produktu leczniczego Ezechron Duo® różniących się liczbą tabletek w opakowaniu (28 lub 56) oraz mocą tabletki (zawartość rozuwastatyny na poziomie 5, 10 lub 20 mg). 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.

W ramach analizy podstawowej strukturę rynku sprzedaży wnioskowanej technologii informującą o odsetku wykorzystania poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii określono w ramach 3 wariantów: prognozy sprzedaży Wnioskodawcy, struktury sprzedaży preparatów rozuwastatyny w 2017 roku [42] oraz struktury sprzedaży preparatów rozuwastatyny w okresie styczeń – lipiec 2018 roku [43]. Mając na uwadze możliwość wykorzystania rozuwastatyny w monoterapii w ramach analizy podstawowej uwzględniono informacje uzyskane od Wnioskodawcy.

Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Uwzględnione w opracowaniu warianty struktury sprzedaży wnioskowanej technologii.

	Prognoza Wnioskodawcy	Dane, 2017 rok [42]	Dane, 2018 rok [43]
Cały rynek (A) *			

* dla danych sprzedażowych rozuwastatyny struktura rynku sprzedaży skalkulowana przy uwzględnieniu parametrów B i C.

Uwzględnione dane zgodne są również z opublikowanymi informacjami epidemiologicznymi (tabela poniżej).

Tabela 3. Struktura dawkowania rozuwastatyny podawanej z ezetylibem – 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 ezetylibu i simwastatyny (tabela 1A. suplementu).

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 4. 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%	Przeгляд 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.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



Badanie (parametr) *	Średnia	Dolna granica	Górna granica	Opis
				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.)
[46]	97%	95%	99%	Wśród 5219 pacjentów stosujących produkt złożony w Australii
[47]	56%	±34% (SD)		Wśród 38 847 pacjentów stosujących produkt złożony w Stanach Zjednoczonych
[77]	73%			Założenia analizy ekonomicznej dla podobnej technologii lekowej – Rosulip Plus®
[78]	Pominięto (100%?)			Założenia analizy ekonomicznej dla podobnej technologii lekowej – Atozet®

* 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).

W ramach analizy podstawowej wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania został określony na podstawie wyników badania obserwacyjnego [52] uwzględniającego 207 676 pacjentów z hipercholesterolemią (48,2% kobiet, średni wiek 57,7 lat, Stany Zjednoczone). Uwzględniona wartość została potwierdzona przez wyniki przeglądu systematycznego opublikowanego w 2001 roku [48] i wyniki badania obserwacyjnego opublikowanego w 2012 roku [51]. Dane te zostały również wykorzystane w analizie ekonomicznej dla podobnej technologii lekowej [77].

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono minimalną i maksymalną wartość wśród odnalezionych danych (zakres: 56% do 97%).

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 (5, 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 zadowolającej 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];
- zakresem wskazania objętego refundacją dla leków ezetymibu (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 w praktyce pokrywa się z wnioskowanym zakresem wskazań do objęcia refundacją produktu Ezechron Duo® (z wyłączeniem wymagalności uprzedniego stosowania terapii skojarzonej);
- rekomendacjami klinicznymi w zakresie stosowania terapii skojarzonej lub produktów złożonych wśród pacjentów z analizowanej populacji [40].

Jako komparatory uwzględniono wyłącznie refundowane preparaty składników wnioskowanej technologii.

Pomimo uwzględnienia zarejestrowanych wskazań do stosowania wnioskowanej technologii oraz refundacji ezetymibu w sprecyzowanym stanie klinicznym, w ramach analizy nie uwzględniono różnic pomiędzy zakresem wskazań do stosowania dla refundowanych leków ezetymibu oraz sprzedażą tej substancji czynnej w obrębie wszystkich możliwych wskazań.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



W praktyce nie jest spodziewane zastosowanie terapii ezetymibem z rozuwastatyną wśród chorych o innej charakterystyce niż precyzuje wskazanie objęte refundacją. Przykładowo, zastosowanie ezetymibu w I linii leczenia nie byłoby zgodne z wytycznymi klinicznymi [40]. Co więcej na podstawie materiałów do zlecenia AOTMiT 27/2015 [77] ustalono, że nawet w latach 2013-2014 rozbieżność pomiędzy wielkością rynku sprzedaży refundowanego ezetymibu oraz wielkością rynku sprzedaży tej substancji we wszystkich wskazaniach (refundowanych i nier refundowanych, na podstawie danych IMS Health Poland) nie różniła się istotnie. Wprawdzie wstępne dane dla 2014 roku wskazywały na różnice w wielkości tych rynków na poziomie około 50% rynku leków refundowanych to dane te prawdopodobnie były niedojrzałe i odzwierciedlały wyłącznie prognozy IMS (raport dla Rosulip Plus® zakończono na przełomie 2014 i 2015 roku). Dane empiryczne z 2013 roku wskazywały na różnice wielkości tych rynków wynoszącą tylko 10,9% [77].

Co więcej, od 2013 roku rynek sprzedaży refundowanego ezetymibu wzrósł prawie dwukrotnie [101]. Wydaje się więc wysoce prawdopodobne, że wykorzystanie nier refundowanego ezetymibu we wnioskowanych wskazaniach w chwili obecnej jest bardzo niskie lub nie występuje. Na tej podstawie w analizie podstawowej pominięto stosowanie nier refundowanego ezetymibu jako komparatora dla wnioskowanej technologii.

W analizie nie uwzględniono również rynku sprzedaży innych preparatów zawierających ezetymib i rozuwastatynę. Dostępnym w Polsce lekiem z tej grupy jest Rosulip Plus®. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy produkt ten został wprowadzony na polski rynek w maju 2015 roku. W 2017 roku jego sprzedaż została zablokowana z uwagi na naruszenie patentu. Od kwietnia 2018 roku (momentu wygaśnięcia patentu) produkt został ponownie wprowadzony na rynek. Oznacza to, że w chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji może zaopatrywać się w w/w produkt. Niemniej jednak ze względu na wysoki koszt dla pacjenta (1,90 PLN za tabletkę [39] vs. 0,28-0,37 PLN za dzień terapii osobnymi produktami) oraz krótką obecność na rynku (od kwietnia 2018 roku) nie jest spodziewany wysoki udział nier refundowanych preparatów złożonych w analizowanym rynku. Na tej podstawie nie zostały one uwzględnione jako komparatory na etapie analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet [99].

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

Dawkowanie opcjonalnej technologii określono na podstawie dawkowania wnioskowanej technologii:

- 10 mg/d ezetymibu (1 tabletki) + 5 mg/d rozuwastatyny (1 tabletki) w przypadku porównania z produktem Ezechron Duo® 10 mg + 5 mg;
- 10 mg/d ezetymibu (1 tabletki) + 10 mg/d rozuwastatyny (1 tabletki) w przypadku porównania z produktem Ezechron Duo® 10 mg + 10 mg;
- 10 mg/d ezetymibu (1 tabletki) + 20 mg/d rozuwastatyny (1 tabletki) w przypadku porównania z produktem Ezechron Duo® 10 mg + 20 mg.

W opracowaniu uwzględniono taki sam wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania terapii skojarzonej osobnymi produktami 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 odzwierciedla zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Ezechron Duo® [49].

Mając na uwadze obecność preparatów ezetymibu i rozuwastatyny w części D Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych umożliwiającą bezpłatne stosowanie tych leków wśród chorych w wieku 75 lat i starszych w ramach niniejszej analizy uwzględniono również oczekiwany odsetek pacjentów w tym wieku wśród pacjentów z populacji docelowej.

Dysponując informacjami na temat struktury wieku osób z populacji generalnej Polski [2] oraz zależnym od wieku rozpowszechnieniem hipercholesterolemii poddawanej leczeniu w warunkach niemieckich [53] określono oczekiwany odsetek leczonych pacjentów w wieku 75 lat i starszych.

Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 5. Ocena struktury wieku pacjentów z analizowanej populacji.

Grupa wieku	Mężczyźni			Kobiety		
	Wskaźnik*	Liczebność populacji ogólnej	Liczba pacjentów	Wskaźnik*	Liczebność populacji ogólnej	Liczba pacjentów
20-29	0,0%	2 885 164	0	0,3%	2 774 283	8 323
30-39	1,4%	3 186 281	44 608	0,1%	3 103 780	3 104
40-49	2,7%	2 688 107	72 579	0,9%	2 653 423	23 881
50-59	5,8%	2 412 867	139 946	3,3%	2 515 409	83 008
60-69	9,3%	2 348 696	218 429	11,5%	2 778 619	319 541
70-74	8,1%	602 593	48 810	9,6%	835 703	80 227

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



Grupa wieku	Mężczyźni			Kobiety		
	Wskaźnik*	Liczebność populacji ogólnej	Liczba pacjentów	Wskaźnik*	Liczebność populacji ogólnej	Liczba pacjentów
75-79	8,1%	410 114	33 219	9,6%	675 442	64 842
80+	8,1%	507 856	41 136	9,6%	1 134 569	108 919

* wskaźnik występowania hipercholesterolemii poddawanej farmakoterapii.

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że 19,2% chorych jest w wieku 75 lat i starszych. Mając na uwadze charakter w/w źródeł informacji (warunki niemieckie) i brak innych danych, w ramach analizy wrażliwości testowano w/w parametr w zakresie od 0 do 100%.

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [101].

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. OTM Sp. k. przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] ustalono, że terapia ezetymibem w skojarzeniu z rozuwastatyną (osobne preparaty) jest bardziej skuteczna w odniesieniu do monoterapii rozuwastatyną lub ezetymibem. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny względem terapii uwzględniającej podawanie składników produktu złożonego w osobnych produktach. W ramach porównania pośredniego wykazano, że stosowanie produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny wiąże się z podobnymi efektami jak stosowanie tych substancji czynnych w osobnych produktach [41].

W ramach analizy klinicznej wskazano natomiast na potencjalne korzyści kliniczne związane ze zmniejszoną liczbą jednostek leków jakie pacjent przyjmuje [41]. Aspekt ten może przełożyć się na wyższy wskaźnik stosowania się pacjenta do zaleceń lekarza, czyli stopnia współpracy pacjenta z lekarzem. Aspekt ten z kolei może w dłuższej perspektywie czasowej przełożyć się na lepsze wyniki leczenia [41].

Niniejszy problem decyzyjny jest analogiczny do problemu przedstawionego w analizach weryfikacyjnych dla produktów złożonych stosowanych w nadciśnieniu tętniczym: Egiramlon® [91] i Tertens-AM® [92].

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 [91], [92].

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 w osobnych produktach, niemniej jednak nie są dostępne badania kliniczne pozwalające jednoznacznie 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 stosowanie 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 [88].

Jednakże brakuje prospektywnych badań oceniających efekty kliniczne stosowania produktu złożonego w miejsce politerapii jego składnikami w leczeniu hipercholesterolemii. Nie odnaleziono również jednoznacznych dowodów wskazujących, że stosowanie produktu złożonego w leczeniu hipercholesterolemii przełoży się na wyższą adherencję do zalecanego schematu dawkowania i/albo wyższą wytrwałość pacjenta na terapii. Aspekty te ściśle związane są z wyborem techniki analitycznej niniejszego opracowania.

Z badań odnalezionych w Analizie klinicznej [41] tylko badania [46] i [47] mogą bezpośrednio wskazywać na obecność dodatkowych efektów klinicznych wnioskowanej technologii i technikę analityczną analizy ekonomicznej. Przy czym badanie [46] wykazało, że nie ma różnicy w adherencji pomiędzy stosowaniem produktu złożonego a jego składników w osobnych produktach, a badanie [47] wykazało obecność tej różnicy.

Różne wnioski wynikać mogą z różnej definicji punktów końcowych w tych badaniach oraz wykorzystania różnych estymatorów adherencji (MPR w [46] i PDC w [47]). Wpływ różnych definicji można zobrazować na przykładzie pacjenta przyjmującego osobne produkty z różną częstotliwością (np. 90% dawek leku 1 i 70% dawek leku 2). Pacjent ten w badaniu [46] traktowany byłby jako współpracujący z lekarzem

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



(średnia 80% dawek przyjętych), podczas gdy w badaniu [47] traktowany byłby jako niewspółpracujący, gdyż przyjmuje poniżej 80% dawek jednego ze zalecanych leków.

Przy aktualnie dostępnych dowodach naukowych odpowiednią techniką jest analiza minimalizacji kosztów pomijająca różnice w efektach zdrowotnych porównywanych interwencji. Niemniej jednak należy oczekiwać, że w praktyce wyższa adherencja do zalecanego schematu dawkowania będzie cechować pacjentów stosujących produkty złożone. Jednak obecnie brakuje wiarygodnych danych wskazujących na skalę tego dodatkowego efektu. Dostępne dowody (m.in. badania [46], [47]) ograniczone są poprzez ich charakter (retrospektywne analizy medycznych baz danych) i wynikający z niego projekt badania umożliwiający wysoki wpływ założeń badaczy na wnioski. Przy takim projekcie badania nie jest pewne czy np. redukcja dawek leków w grupie chorych stosujących osobne produkty nie wynikała, np. z zaleceń lekarza dotyczących zdarzeń niepożądanych czy osiągniętych efektów klinicznych (sprawdzenie czy można już odstawić drugi lek). Z tego powodu definicja pacjenta "współpracującego" w grupie chorych stosujących jednoskładnikowe produkty, przy retrospektywnej analizie zawsze będzie stanowić istotne ograniczenie każdego wniosku. Tylko pełne, prospektywne badanie mogłoby jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie jaki jest dodatkowy efekt stosowania produktu złożonego.

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. OTM 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].

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

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 interwencje. 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.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



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:

- 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).

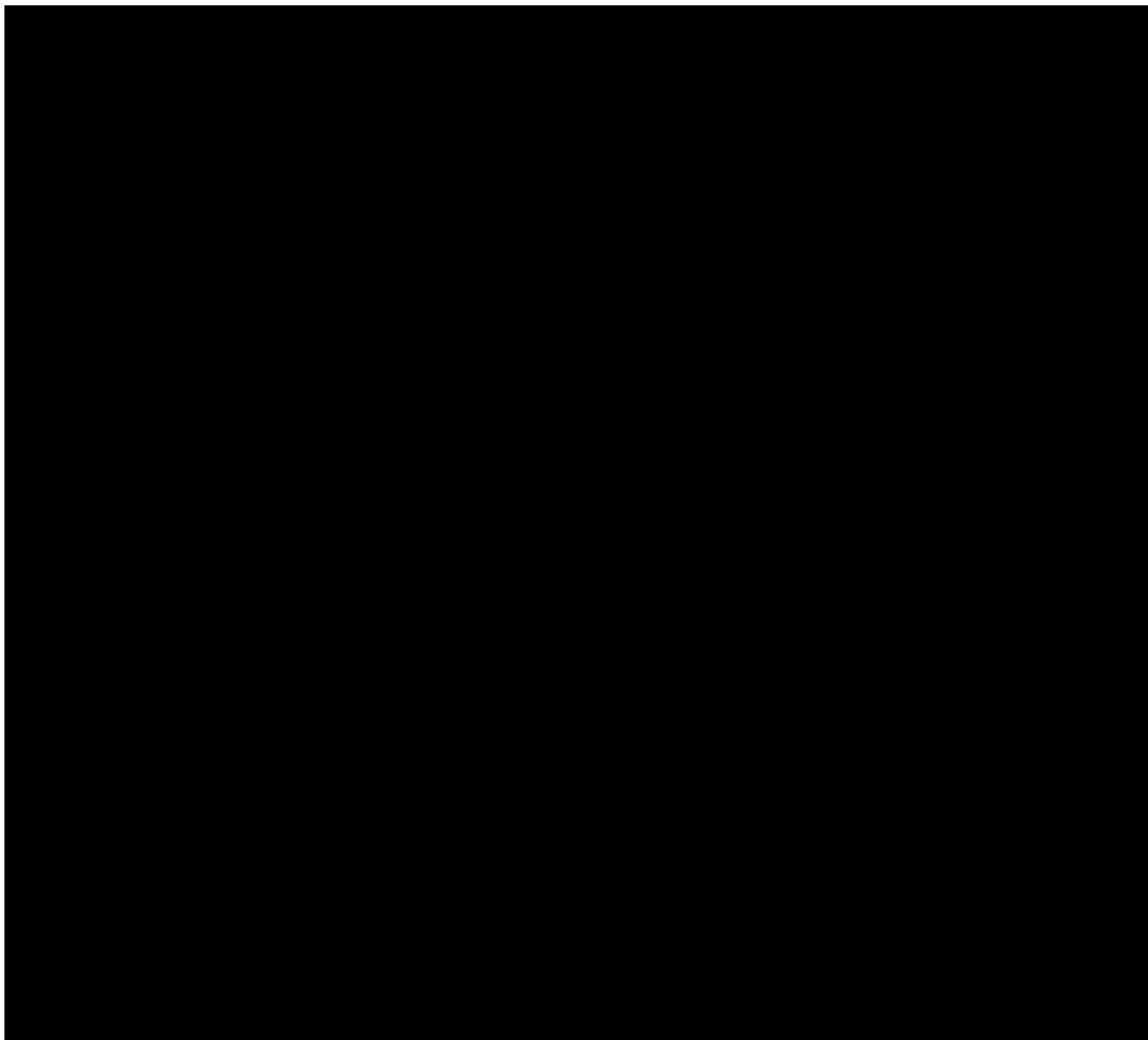


Tabela 6. Dostępne informacje na temat średniej długości stosowania porównywanych interwencji.

Badanie	Średnia liczba lat	Opis
[69]	16,99	Średni okres przeżycia pacjenta kwalifikującego się do leczenia pierwotnej hipercholesterolemii ezetymibem i simwastatyną w produkcji złożonym; przedstawiono niezdykontowane 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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



Badanie	Średnia liczba lat	Opis
		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.
[77]	5 lat	Założenia analizy ekonomicznej dla podobnej technologii lekowej – Rosulip Plus®
[78]	30 dni	Założenia analizy ekonomicznej dla podobnej technologii lekowej – Atozet®

* 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 30 dni 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 [93] i 2,8 lub 4,6 [95];
- maksymalny horyzont na poziomie 30 lat odpowiada oczekiwanej długości życia kobiety i mężczyzny z populacji generalnej Polski będącej w wieku odpowiednio 53 i 46 lat [55], podczas gdy średni wiek pacjentów poddawanych terapii hipolipemizującej wynosi około 63 lata [85], a wyniki opublikowanego badania [94] 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 jednoznaczne dowody 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. Ze względu na prostotę modelu i technikę analityczną nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości.

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 w/w 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] z wysokim prawdopodobieństwem dotyczyć będą zarówno pacjentów poddawanych terapii ezetymibem i rozuwastatyną w osobnych produktach 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].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



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].

Zakwalifikowano wyłącznie jedną opcjonalną technologię refundowaną (stosowanie składników ocenianego produktu złożonego w osobnych produktach; por. rozdział 2.3. i informacje przedstawione w Analizie problemu decyzyjnego [40]) skutkiem czego należy stwierdzić, że uwzględniona opcjonalna technologia refundowana wiąże się z najniższym ilorazem kosztu stosowania i uzyskiwanych efektów klinicznych (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER) i nie jest konieczne przedstawienie oszacowań o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 1 i 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w celu identyfikacji opcjonalnej technologii refundowanej o najniższym CER.

Dodatkowo estymacja lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*) wymagana do kalkulacji CER wprowadzałaby dodatkowy parametr niepewny do niniejszej analizy ekonomicznej – wnioskowane wskazanie obejmuje *de facto* prewencję pierwotną (np. u części pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną) i prewencję wtórną zdarzeń sercowo naczyniowych, czyli populację bardzo zróżnicowaną. 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 [96], 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 wiązałaby 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].

Należy więc stwierdzić, że ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu Ezechron Duo[®], 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].

Na uwagę zasługują jednak ograniczenia estymacji progowych cen zbytu netto.

W grupie tej limit wyznacza preparat Ezoleta[®] 10 mg, 30 tabletek [37].

Refundacja we wspólnej grupie limitowej przy braku zmiany leku wyznaczającego limit oznacza, że koszt wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) nie będzie zależał od ceny zbytu netto, jeżeli ta cena będzie wyższa od ceny leku wyznaczającego limit skorygowanej o różnicę w liczbie DDD. Uwzględniając ceny wnioskowanej technologii równe lub wyższe od [redacted] tj. wyższe od cen wnioskowanej technologii równej cenie leku wyznaczającego limit (Ezen[®] 10 mg, 28 tabletek) po korekcie względem różnicy w liczbie DDD w opakowaniu, otrzymamy taki sam koszt leku z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Jest to zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji leków (dokładnie: ust. 9).

Tym samym estymacja punktowa progowej ceny zbytu netto z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla w/w warunków nie istnieje. Każda wartość ceny dla w/w warunków nie może być poddana walidacji w przypadku kalkulacji cen wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami ustawy o refundacji, tj. żadna cena wyższa od [redacted] nie pozwoli na określenie kryterium progowego (np. takiego samego kosztu całkowitego porównywanych interwencji czy takich samych CER-ów), jeżeli wyznaczanie kosztu wnioskowanej technologii będzie zgodne z zapisami ustawy o

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



refundacji. Z tego powodu w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono estymację przedziałową progowej ceny zbytu netto wskazując dolną granicę określonego przedziału, [REDACTED]

Powyższe zgodne jest z podejściem analityków AOTMiT prezentowanych w wielu analizach weryfikacyjnych (z reguły wówczas stwierdzone zostaje po prostu: cena progowa nie istnieje / limit wyznacza inny lek).

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy wrażliwości (scenariusz DSA04) uwzględniono refundację ceny wnioskowanej technologii w ramach osobnej grupy limitowej. W ramach tego scenariusza analizy wrażliwości podano estymacje punktowe progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii.

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.

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.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skoroszybie MS Excel® 2016, wersja 64-bitowa (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. OTM Sp. k. [41].

Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i 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 Ezechron Duo® 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 zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; por. rozdział 3.2.).

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.

Dane kosztowe zaktualizowano w październiku 2018 roku (z datą odcięcia 19 październik 2018 roku).

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 aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [37].

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 wyłącznie koszt stosowania porównywanych leków jako kategorię kosztową różniącą porównywane interwencje z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych. Niemniej jednak w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo 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, zgodnie z wynikami badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych przedstawionymi w [77].

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

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 „Dane wejściowe” modelu decyzyjnego.

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków refundowanych uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-lipiec 2018 roku (analiza podstawowa) [43] lub w 2017 roku (analiza wrażliwości) [42].

3.7.2. KOSZT PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.7.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII I LEKOWEJ

W opracowaniu uwzględniono sugerowane przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Ezechron Duo®.

W opracowaniu rozważono finansowanie produktu leczniczego Ezechron Duo® 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:

W przypadku refundacji produktu leczniczego Ezechron Duo® ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, za podstawę obliczeń cen detalicznych i limitów finansowania przyjęto 1 DDD

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



ezetymibu (10 mg/d [33]), zgodnie z art. 5. ustawy o refundacji leków [30]. Wysokość ta zgodna jest z DDD dla produktów złożonych wyznaczona w oparciu o wytyczne WHO [33].

W ramach analizy uwzględniającej osobną grupę limitową limit refundacji wyznaczono w oparciu o zapisy ustawy o refundacji leków [30] (najtańszy lek dopełniający 15% obrotu ilościowego przy strukturze rynku sprzedaży zdefiniowanej w rozdziale 2.2.).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 7. [REDACTED]

Produkt	Liczba DDD ezetymibu	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania *	Odpłatność pacjenta**
[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]

Produkt	Liczba DDD ezetymibu	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania *	Odpłatność pacjenta**
Ezehron Duo®, 56	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

* limit wyznaczany przez produkt Ezoleta®. Szczegóły w arkuszu „Dane wejściowe”

** z pominięciem pacjentów w wieku 75 lat i starszych; wśród nich odpłatność wynosi 0 PLN.

█	█
█	█
█	█

	Świadczeniobiorca	NFZ
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█

Szczegóły obliczeń przedstawiono w części 1. arkusza „Dane wejściowe” modelu decyzyjnego dołączonego do opracowania.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wszystkie prezentacje wnioskowanej technologii zakładając odsetek ich wykorzystania jak przedstawiono w rozdziale 2.2. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono poszczególne prezentacje.

3.7.2.2. KOSZT OPCJONALNEJ TECHNOLOGII I 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 lipca 2018 roku [43] 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 tabletkę).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



Tabela 9. Koszt jednostkowy ezetymibu i rozuwastatyny.

Substancja czynna	Segment sprzedaży	Średni koszt 1 mg		Minimalny koszt 1 mg		Maksymalny koszt 1 mg	
		NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent
Ezetymib	Cały rynek*	0,1455 PLN	0,3159 PLN	0,0752 PLN	0,0241 PLN	0,1493 PLN	0,3316 PLN
Rozuwastatyna	tabl. 5 mg	0,0235 PLN	0,0212 PLN	0,0205 PLN	0,0086 PLN	0,0280 PLN	0,0402 PLN
Rozuwastatyna	tabl. 10 mg	0,0219 PLN	0,0145 PLN	0,0202 PLN	0,0075 PLN	0,0262 PLN	0,0327 PLN
Rozuwastatyna	tabl. 15 mg	0,0221 PLN	0,0157 PLN	0,0200 PLN	0,0066 PLN	0,0232 PLN	0,0203 PLN
Rozuwastatyna	tabl. 20 mg	0,0210 PLN	0,0108 PLN	0,0199 PLN	0,0064 PLN	0,0232 PLN	0,0202 PLN
Rozuwastatyna	tabl. 30 mg	0,0216 PLN	0,0138 PLN	0,0191 PLN	0,0061 PLN	0,0225 PLN	0,0172 PLN
Rozuwastatyna	tabl. 40 mg	0,0205 PLN	0,0091 PLN	0,0190 PLN	0,0061 PLN	0,0229 PLN	0,0190 PLN
Rozuwastatyna	Cały rynek**	0,0214 PLN	0,0128 PLN	0,0190 PLN	0,0061 PLN	0,0280 PLN	0,0402 PLN

* tylko preparaty zawierające tabletki o mocy 10 mg; ** uwzględnia wszystkie prezentacje niezależnie od zawartości substancji czynnej w tabletkach.

W ramach analizy podstawowej koszt rozuwastatyny w dawce 5 mg/d, 10 mg/d i 20 mg/d został określony na podstawie **minimalnego** kosztu jednostkowego (1 mg rozuwastatyny) uwzględniającego segment sprzedaży preparatów rozuwastatyny zawierających odpowiednio 5, 10 i 20 mg substancji czynnej w tabletkach – założono podawanie jednej tabletki leku rozuwastatyny w ramach schematu terapii skojarzonej uwzględniającej podawanie ezetymibu i rozuwastatyny w osobnych produktach.

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 całego rynku sprzedaży leków rozuwastatyny niezależnie od zawartości substancji czynnej w tabletkach.

W części 2 arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego Użytkownik ma możliwość wyboru pozostałych segmentów sprzedaży preparatów rozuwastatyny.

Mając na uwadze wprowadzenie nowych tańszych odpowiedników ezetymibu do Wykazu 1 lipca 2018 roku oraz brak informacji na temat wysokości sprzedaży tych leków (brak udziału tych leków przy ocenie średniego kosztu), w ramach analizy podstawowej koszt stosowania ezetymibu został określony na podstawie minimalnego kosztu stosowania 1 mg tej substancji czynnej. Jest to konserwatywne podejście, gdyż z wysokim prawdopodobieństwem leki ezetymibu wprowadzone od lipca br. nie przejmą całego rynku sprzedaży produktu Ezetrol® (jedyne preparaty ezetymibu refundowane przez lipiec 2018 roku).

Co więcej nawet nowe leki ezetymibu w Wykazie różnią się ceną i mało prawdopodobne jest zdarzenie wykorzystania wyłącznie najtańszego leku.

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 (5, 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.

Niemniej jednak wydaje się, że koszt dodatkowej opieki nie będzie kosztem różniącym porównywane interwencje. Tym samym w ramach analizy podstawowej pominięto ten koszt, analogicznie jak w przypadku analizy ekonomicznej dla analogicznej technologii lekowej [78] przedkładanej AOTMiT.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt dodatkowej opieki raportowany w materiałach do analizy ekonomicznej dla Rosulip Plus[®] [77]. Koszt ten w skali roku wyniósł 9 125,45 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 227,42 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy.

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

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 [1].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie 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 10. Scenariusze „deterministycznej” analizy wrażliwości.

Nr	Parametr / założenie	Wartość / źródło
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Brak dyskontowania (stopy dyskontowe = 0%)	

Nr	Parametr / założenie	Wartość / źródło
DSA 02	Horyzont czasowy, w latach	0,0821 (30 dni)
DSA 03		30
DSA 04		
DSA 05	Struktura rynku wnioskowanej technologii	Dane sprzedażowe rozuwastatyny z 2017 roku
DSA 06		Dostępne dane sprzedażowe rozuwastatyny z 2018 roku
DSA 07	Uwzględnione prezentacje wnioskowanej technologii	Ezehron Duo [®] , 28 tabl., 10 + 5 mg
DSA 08		Ezehron Duo [®] , 28 tabl., 10 + 10 mg
DSA 09		Ezehron Duo [®] , 28 tabl., 10 + 20 mg
DSA 10		Ezehron Duo [®] , 56 tabl., 10 + 5 mg
DSA 11		Ezehron Duo [®] , 56 tabl., 10 + 10 mg
DSA 12		Ezehron Duo [®] , 56 tabl., 10 + 20 mg
DSA 13		Ezehron Duo [®] , 28 i 56 tabl., 10 + 5 mg
DSA 14		Ezehron Duo [®] , 28 i 56 tabl., 10 + 10 mg
DSA 15		Ezehron Duo [®] , 28 i 56 tabl., 10 + 20 mg
DSA 16		Odsetek chorych w wieku 75 lat i starszych (lista "S")
DSA 17	10%	
DSA 18	30%	
DSA 19	40%	
DSA 20	50%	
DSA 21	60%	
DSA 22	70%	
DSA 23	80%	
DSA 24	90%	
DSA 25	100%	
DSA 26	Koszt rozuwastatyny na poziomie całego rynku (nie tylko tabletek o mocy jak w produkcie złożonym)	
DSA 27	Współczynnik adherencji	56%
DSA 28		97%
DSA 29		100%
DSA 30	Brak wnioskowanej technologii na liście "S" (część D Wykazu)	
DSA 31	Koszt ezetymibu	średni (dane z 2018)
DSA 32		średni (dane z 2017)
DSA 33		minimalny
DSA 34		maksymalny
DSA 35	Koszt rozuwastatyny	średni (dane z 2018)
DSA 36		średni (dane z 2017)
DSA 37		minimalny
DSA 38		maksymalny
DSA 39	Koszt ezetymibu i koszt rozuwastatyny	średni (dane z 2018)
DSA 40		średni (dane z 2017)
DSA 41		minimalny
DSA 42		maksymalny
DSA 43	Roczny koszt dodatkowej opieki nad pacjentem	AWA dla Rosulip Plus [®]
DSA 44		AWA dla Atozet [®]

Wyniki „deterministycznej” analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „DSA”.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



3.10. WYKAZ PARAMETRÓW I 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.):

- założono brak różnic w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji, podczas gdy dostępne są dane wskazujące, że stosowanie produktu złożonego w miejsce politerapii jego składnikami wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym;
- nie modelowano dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii ze względu na brak bezpośrednich, jednoznacznych dowodów naukowych dotyczących przewagi produktu złożonego nad politerapią hipercholesterolemii;
- 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.

Wykaz parametrów znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wykaz parametrów analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. roku analizy	Wytyczne AOTMiT [1]
Horyzont czasowy analizy	5 lat	Wiele źródeł, w tym AWA dla Rosulip Plus [77]
Perspektywa / uwzględnione kategorie kosztów	Perspektywa płatnika publicznego i wspólna / bezpośrednie medyczne (tylko koszt leków)	Założenie; AWA dla Rosulip Plus [77]
Różnice w efektach klinicznych pomiędzy interwencjami	Brak	Założenie, Analiza kliniczna [41], AWA dla Rosulip Plus [77]

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																																				
Technika analityczna	Analiza minimalizacji kosztów, estymacja CER-ów	Założenie, Analiza kliniczna [41], AWA dla Rosulip Plus [77]																																				
Współczynnik adherencji do zalecanego leczenia (alfa-blokery i 5-ARI)	73%	[52], AWA dla Rosulip Plus [77]																																				
Wpływ AUR i leczenia zabiegowego na długość terapii 5-ARI	Brak dyskontynuacji	Założenie																																				
Sposób refundacji wnioskowanej technologii																																						
Cena zbytu netto Ezechron Duo®	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Prezentacja</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Prezentacja		Wartość																															Wnioskodawca			
Prezentacja		Wartość																																				
Struktura rynku sprzedaży wnioskowanej technologii	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Prezentacja</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Prezentacja		Wartość																																		Wnioskodawca
Prezentacja		Wartość																																				
Dawka komparatora	1 tabl. ezetymidu + 1 tabl. rozuwastatyny (5, 10 lub 20 mg)	Założenie, Analiza kliniczna [41], AWA dla Rosulip Plus [77]																																				
Koszt jednostkowy (1 mg) ezetymidu	Minimalny koszt 1 mg wśród prezentacji obecnych w Wykazie: 0,0752 PLN z perspektywy NFZ oraz 0,0241 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [37]																																				
Koszt jednostkowy (1 mg) rozuwastatyny	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Minimalny koszt tabletki</th> </tr> <tr> <th></th> <th>NFZ</th> <th>Pacjent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tabl. 5 mg</td> <td>0,0205 PLN</td> <td>0,0086 PLN</td> </tr> <tr> <td>Tabl. 10 mg</td> <td>0,0202 PLN</td> <td>0,0075 PLN</td> </tr> <tr> <td>Tabl. 20 mg</td> <td>0,0199 PLN</td> <td>0,0064 PLN</td> </tr> </tbody> </table>	Minimalny koszt tabletki				NFZ	Pacjent	Tabl. 5 mg	0,0205 PLN	0,0086 PLN	Tabl. 10 mg	0,0202 PLN	0,0075 PLN	Tabl. 20 mg	0,0199 PLN	0,0064 PLN	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [37], komunikat DGL [43]																					
Minimalny koszt tabletki																																						
	NFZ	Pacjent																																				
Tabl. 5 mg	0,0205 PLN	0,0086 PLN																																				
Tabl. 10 mg	0,0202 PLN	0,0075 PLN																																				
Tabl. 20 mg	0,0199 PLN	0,0064 PLN																																				
Koszt dodatkowej opieki	0 PLN	Założenie, AWA dla Rosulip Plus [77]																																				

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).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



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

Przycisk w górnej części każdego arkusza umożliwia powrót do ustawień początkowych modelu (przycisk „Resetuj model”).

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.

	Ezechron Duo®	Ezetymib + rozuwastatyna	Różnica
Zestawienie kosztów i konsekwencji			
Okres obserwacji w latach	5,00	5,00	0,00
Zdyskontowane lata życia	4,67	4,67	0,00
Iloraz kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych			
Progowe ceny zbytu netto z perspektywy NFZ*			

	Ezehron Duo®	Ezetymib + rozuwastatyna	Różnica

* przedstawiono ceny progowe z dokładnością do 1/10.000 gdyż taka dokładność zapewnia uzyskanie warunku progowego (zrównania kosztów) z uwzględnieniem modelu decyzyjnego dołączonego do opracowania;

Zestawienie kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych w horyzoncie 5 lat wykazało, że stosowanie produktu złożonego Ezehron Duo® w miejsce terapii skojarzonej najtańszymi preparatem ezetymibu z najtańszymi preparatami rozuwastatyny (składnika wnioskowanej technologii w osobnych produktach) wiąże się z:

- niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego o kwotę [redacted] (redukcja kosztu terapii o [redacted])
- niższym kosztem z perspektywy wspólnej o kwotę [redacted] (redukcja kosztu terapii [redacted])

W ramach analizy minimalizacji kosztów wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest zasadne z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

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.

Nr	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



Charakterystykę scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.9.

Przeprowadzono 44 scenariusze „deterministycznej” analizy wrażliwości – realizacja każdego scenariusza analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do analizy podstawowej. Zmiana wniosków z perspektywy wspólnej nastąpiła wyłącznie w przypadku realizacji 2 scenariuszy analizy wrażliwości (4,5%): w przypadku stosowania wyłącznie prezentacji wnioskowanej technologii zawierającej 28 tabl. z 5 mg rozuwastatyny i w przypadku stosowania wyłącznie prezentacji wnioskowanej technologii zawierających 28 i 56 tabl. z 5 mg rozuwastatyny.

Zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki (oceniając na podstawie zmiany różnicy w kosztach całkowitych względem wyników analizy podstawowej) mają założenia dotyczące wysokości kosztu ezetymibu. Uwzględnienie średniego ważonego rynkiem sprzedaży oraz maksymalnego kosztu jednostkowego ezetymibu powodowało wzrost oszczędności obserwowanych w analizie podstawowej nawet o kilka tysięcy punktów procentowych. Niemniej jednak aspekt ten wynikał z niedawnego wprowadzenia do Wykazu tańszych odpowiedników ezetymibu. Istotny wpływ na wysokość obserwowanych oszczędności miało również uwzględnienie poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii. Niemniej jednak wszystkie były tańsze od komparatora z perspektywy płatnika publicznego.

Dodatkowo istotny wpływ na skalę oszczędności obserwowanych po zastąpieniu terapii osobnymi produktami przez wnioskowaną technologię miała zmiana:

- horyzontu czasowego (z obydwu perspektyw ekonomicznych zaobserwowano wzrost oszczędności wynikających z zastąpienia terapii skojarzonej przez oceniany produkt złożony na poziomie około 255% w przypadku uwzględnienia 30-letniego horyzontu oraz spadek tych oszczędności o około 98% w przypadku uwzględnienia horyzontu 30-dniowego),
- wysokości stopy dyskontowej dla kosztów (z obydwu perspektyw ekonomicznych zaobserwowano wzrost oszczędności wynikających z zastąpienia terapii skojarzonej przez oceniany produkt złożony na poziomie około 10% w przypadku pominięcia stopy dyskontowej dla kosztów).

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

6.1. Walidacja zewnętrzna

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



5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Analizę przeprowadzono przy braku randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z opcjonalną technologią refundowaną – por. rozdziały: 2.5. i 3.6. niniejszego opracowania.

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.).

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

Niemniej jednak przeprowadzona analiza oraz metoda kalkulacji ceny zbytu netto produktu Ezechron Duo® (ceny nieprzekraczające sumy cen składników analizowanego produktu złożonego, nawet w przypadku uwzględnienia minimalnego kosztu ezetymidu) świadczy o zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

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.

6.2. OCENA KONWERGENCJI 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.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



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 marca 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,
- 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 filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [61] oraz dostępne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com) [45].

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujących filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP;) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności technologii medycznych.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



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

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra 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.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic\$).ti,ab.	8	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]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmaco-economic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1-11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13-15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18-20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

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 25.08.2018).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<p>Interwencja – substancje czynne</p> <p>CRD: <i>rosuvastatin/ezetimibe OR rosuvastatin-ezetimibe OR ezetimibe/rosuvastatin OR ezetimibe-rosuvastatin OR ((ezetimibe OR ezetimib) AND rosuvastatin)</i></p> <p>PubMed: <i>rosuvastatin/ezetimibe OR rosuvastatin-ezetimibe OR ezetimibe/rosuvastatin OR ezetimibe-rosuvastatin OR ((ezetimibe OR ezetimib) AND rosuvastatin)</i></p>	10	267	9651

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

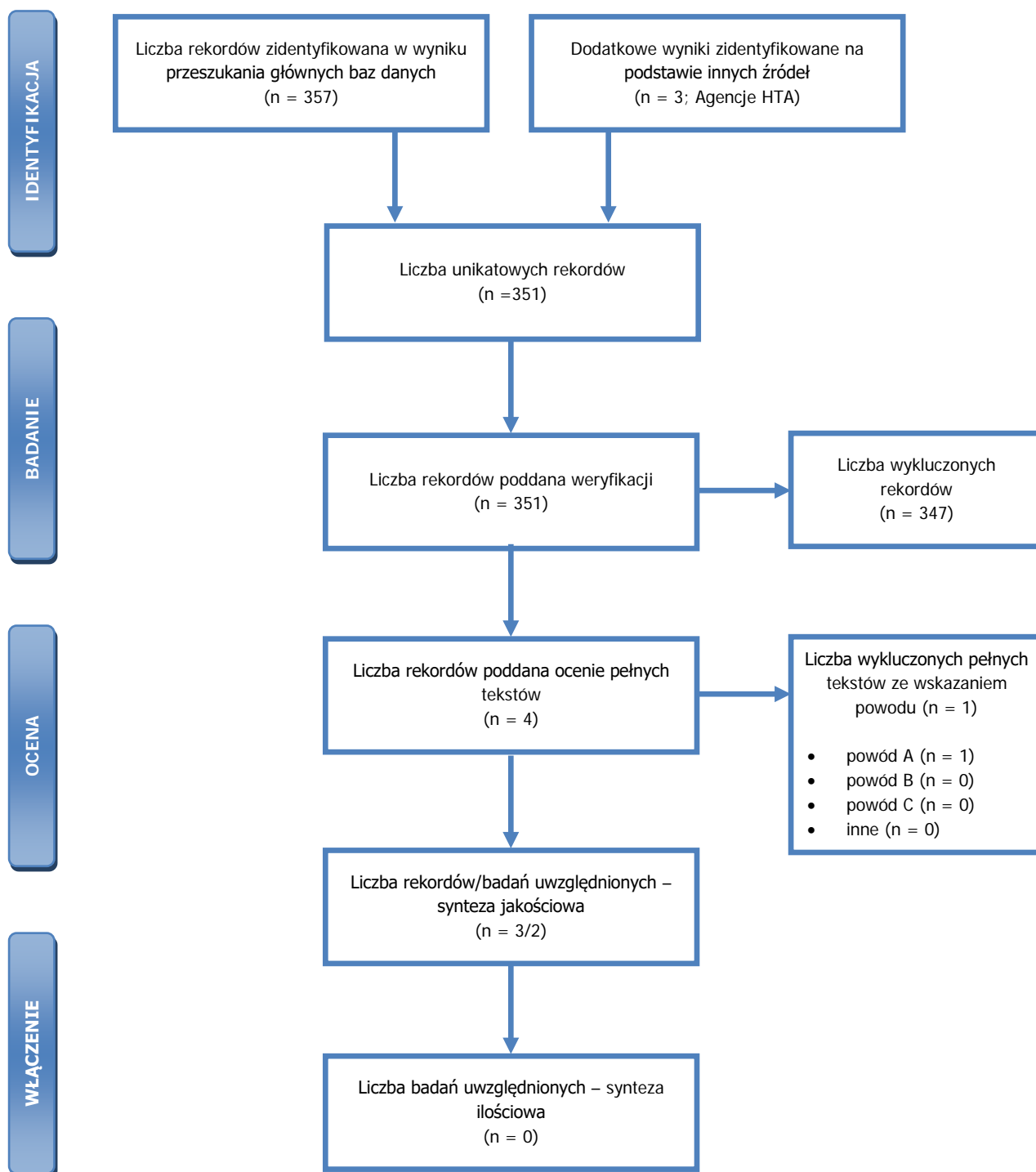


Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	EMBASE: 'rosuvastatin/ezetimibe' OR 'rosuvastatin-ezetimibe' OR 'ezetimibe/rosuvastatin' OR 'ezetimibe-rosuvastatin' OR ezetimibe OR (ezetimib AND rosuvastatin)			
#2	<p>Punkty końcowe / 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)	737125	1 011 551
#3	<p>Podsumowanie CRD: #1 IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2</p>	6	16	333

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]/!m NOT [medline]/!m			
Suma rekordów		6 + 16 + 333 = 357		
Liczba unikatowych rekordów:		351		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		351		
Dodatkowe źródła informacji*:		+3; dwie referencje dotyczące oceny zasadności finansowania produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny dokonanej przez PBAC [89], [90] oraz streszczenie analizy ekonomicznej dla Rosulip Plus® [77]		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		4		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	1		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	1 (produkt złożony ezetymibu i simwastatyny)		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	0		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	0		
	• inne:	0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		3 (1 badanie [89], [90] + streszczenie analizy ekonomicznej dla Rosulip Plus® [77])		

* 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.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



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.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 351 unikatowych rekordów. Po weryfikacji na podstawie streszczeń do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 4 rekordy. W ramach oceny pełnych tekstów odrzucono 1 rekord ze względu na nieprawidłową interwencję.

Do przeglądu włączono jedyne dostępne doniesienia dotyczące oceny zasadności ekonomicznej finansowania produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny dokonanych przez:

- australijską agencję oceny technologii medycznych *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [89], [90]
- AOTMiT [77].

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. [89], [90].

Przedstawione podejście dotyczące uzasadnienia ceny leku złożonego [89], [90] 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 [89], [90] jest cena na poziomie nieprzekraczającym sumy 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).

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



składników. Posłużono się tym samym techniką analityczną analogiczną do uwzględnionej w ramach niniejszego opracowania, osiągając zbliżone wnioski (koszt stosowania produktu złożonego z wysokim prawdopodobieństwem nie przekroczy sumy kosztów jego składników).

W jedynej pełnej analizie ekonomicznej odnalezionej w ramach przeglądu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny względem terapii skojarzonej jego składnikami w osobnych produktach, w horyzoncie 5 lat i przy uwzględnieniu przyjmowania 73% dawek leków w ramach obydwu interwencji [77]. Założenia opublikowanej analizy były podobne do założeń niniejszej analizy, którą częściowo oparto na zidentyfikowanym źródle. Podobnie jak w ramach niniejszego opracowania, w analizie [77] również wykazano, że stosowanie produktu złożonego jest tańsze od stosowania jego składników w osobnych produktach. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki wpływ sugerowanych cen leków złożonych na wniosek nie przeprowadzono dokładniejszego porównania w tym zakresie.

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 Ezechron Duo® w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowonaczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym [40].

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

Docelowa populacja pacjentów dla wnioskowanej technologii obejmuje praktycznie wyłącznie populację pacjentów aktualnie mogących korzystać z refundowanych preparatów ezetymibu.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

Przeprowadzona analiza pozwoliła wykazać, że stosowanie produktu Ezechron Duo[®] jest zasadne z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (stosowanie składników ocenianego produktu złożonego, tj. ezetymibu i rozuwastatyny w osobnych preparatach).

W ramach analizy minimalizacji kosztów wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od stosowania opcjonalnej technologii lekowej niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej i przyjętych wartości parametrów modelu. Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wysoką stabilność przedstawionych wniosków. Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

Na uwagę zasługuje, że sugerowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii stanowią są bardzo konkurencyjne w odniesieniu do analogicznej technologii lekowej, która objęta jest współfinansowaniem ze środków publicznych od stycznia 2017 roku – stosowania produktu złożonego ezetymibu i atorwastatyny (Atozet[®]).

Zestawienie kosztów jednostkowych preparatów złożonych porównywanych w ramach oceny konkurencyjności ceny wnioskowanej technologii (por. arkusz „Konkurencyjność cenowa” modelu) przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Ocena konkurencyjności cenowej wnioskowanej technologii.

	Ezechron Duo [®]	Atozet [®]	Różnica
Koszt 1 tabletki z perspektywy płatnika publicznego			
[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]

Porównując koszt wnioskowanej technologii z kosztem analogicznej technologii lekowej uwzględniającej stosowanie produktu złożonego ezetymibu i atorwastatyny (Atozet[®]) wykazano, że wnioskowana

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



technologia jest tańsza względem produktu Atozet® o około [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego, o około [REDACTED] z perspektywy świadczeniobiorcy oraz około [REDACTED] z perspektywy wspólnej.

Ceny zbytu refundowanych prezentacji produktu leczniczego Atozet® są kilkakrotnie wyższe od sugerowanych cen dla leków Ezechron Duo®. Ma to szczególne znaczenie, gdyż obydwa preparaty będą prawdopodobnie bezpłatnie wydawane pacjentom w wieku 75 lat lub starszym. Aspekt ten generować będzie bardzo różne koszty dla płatnika publicznego za terapię z wykorzystaniem produktów złożonych ezetymibu i statyny. Różnice te nie znajdują uzasadnienia w efektywności statyn uwzględnionych w tych produktach. Co więcej, rozuwastatyna jest postrzegana przez klinicystów jako najskuteczniejsza ze statyn.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu leczniczego Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej wśród pacjentów z analizowanej populacji jest tańsze od stosowania ezetymibu w skojarzeniu z rozuwastatyną podawanych w osobnych produktach, niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej i niezależnie od przyjętych wartości parametrów niepewnych.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że w horyzoncie pięciu lat stosowanie produktu złożonego Ezechron Duo® jest tańsze od stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (składniki wnioskowanej technologii w osobnych produktach; najtańsze produkty) o około [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] z perspektywy wspólnej.

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

Uznano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zasadne z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: sierpień 2018).
- [2] GUS. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2017 r. Stan w dniu 31 XII <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2017-r-stan-w-dniu-31-xii,6,23.html>.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (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-b 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.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



- [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.
- [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.
- [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: sierpień 2018).
- [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- 1.) 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 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015. M.P.2017.989.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.68).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: sierpień 2018).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: październik 2018).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, październik 2018 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, październik 2018 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość 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 stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.

- [43] Komunikat DGL z 16-10-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość 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 stycznia do lipca 2018 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] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics.* 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Bartlett LE, Pratt N, Roughead EE, i wsp. Does tablet formulation alone improve adherence and persistence: a comparison of ezetimibe fixed dose combination versus ezetimibe separate pill combination? *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Jan;83(1):202-210.
- [47] Kamat SA, Bullano MF, Chang CL, i wsp. Adherence to single-pill combination versus multiple-pill combination lipid-modifying therapy among patients with mixed dyslipidemia in a managed care population. *Curr Med Res Opin.* 2011 May;27(5):961-8.
- [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 Ezechron Duo. Materiał przekazany przez Zamawiającego.
- [50] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2018 r. Dz.U. 2017 nr 0 poz. 1747.
- [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 2017 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html>
- [56] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ.* 1998 Jan 10;316(7125):129.
- [57] Bandosz 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-ezetymib_Ezetrol/OT0245_Ezetrol_\[ezetimibe\].pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R56-2010-ezetymib_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 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] Archiwalne komunikaty DGL NFZ dotyczące wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii. www.nfz.gov.pl

-
- [77] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna dla Rosulip Plus. Nr AOTMiT-OT-4350-8/2015. www.aotmit.gov.pl
- [78] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna dla Atozet. Nr OT.4350.10.2016. www.aotmit.gov.pl
- [79] Kapłon-Cieślicka A, Michalak M, Kołtowski Ł, Filipiak KJ. How has the treatment of hypercholesterolemia in Poland changed over the last six years? *Cardiol J.* 2017;24(3):266-275. doi: 10.5603/CJ.a2017.0047.
- [80] Trzeciak BG, Siebert J, Gutknecht P, Molisz A, Filipiak KJ, Wożakowska-Kapłon B. Cardiovascular risk factors determined via the Internet in 2 periods of time: 2004-2009 and 2010-2015 in Poland. *Int J Occup Med Environ Health.* 2017 May 8;30(3):499-510. doi: 10.13075/ijomh.1896.00835.
- [81] Holecki M, Handzlik-Orlik G, Almgren-Rachtan A, Duława J, Chudek J. The decreased achievement of therapeutic goal in lipid lowering therapy in obese and diabetic patients in Poland. *Pharmacol Rep.* 2017 Feb;69(1):6-12.
- [82] Doryńska A, Polak M, Kozela M, Szafraniec K, Piotrowski W, Bielecki W, Drygas W, Kozakiewicz K, Piwoński J, Tykarski A, Zdrojewski T, Pająk A. Cardiovascular disease (CVD) risk factors in Kraków and in the whole Poland adult population. Results from the WOBASZ study and Polish arm of the HAPIEE project. *Przegl Epidemiol.* 2015;69(1):79-86, 175-80.
- [83] Pająk A, Szafraniec K, Polak M, Polakowska M, Kozela M, Piotrowski W, Kwaśniewska M, Podolecka E, Kozakiewicz K, Tykarski A, Zdrojewski T, Drygas W; WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn.* 2016 Jul 19;126(9):642-652. doi: 10.20452/pamw.3464.
- [84] Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, Bandosz P, Rutkowski M, Stokwiszewski J, Gaciong Z, Banach M, Wojtyniak B, Pencina M, Wyrzykowski B. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol.* 2016;74(3):213-23.
- [85] Michalak Marcin, Kołtowski 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.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-11/positive-recommendations.doc>
- [90] <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/ezetimibe-psd-07-2014.pdf>
- [91] Analiza Weryfikacyjna AOTM Egiramlon. AOTM-DS.-4350-06/2012.
- [92] Analiza Weryfikacyjna AOTM Tertens-AM. AOTM-OT-4350-23/2014.
- [93] 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
- [94] Mundal L, Sarancic 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.
- [95] 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
- [96] 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.
-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



-
- [97] 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
- [98] Elżbieta Sygnowska, Anna Waśkiewicz. Sposób żywienia osób z hipercholesterolemią stosujących odpowiednią dietę i niestosujących diety. *BROMAT. CHEM. TOKSYKOL. – XLV*, 2012, 3, str. 608–613.
- [99] Komunikat DGL z 23-08-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość 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 stycznia do maja 2018 r.; www.nfz.gov.pl
- [100] Komunikat DGL z 24-09-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość 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 stycznia do czerwca 2018 r.; www.nfz.gov.pl
- [101] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, październik 2018 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Ezechron Duo® [redacted]	11
Tabela 2. Uwzględnione w opracowaniu warianty struktury sprzedaży wnioskowanej technologii.....	13
Tabela 3. Struktura dawkowania rozuwastatyny podawanej z ezetymibem – na podstawie opublikowanych informacji.	13
Tabela 4. Opublikowane informacje dotyczące wskaźnika adherencji do zalecanego schematu dawkowania wśród pacjentów z hipercholesterolemią.....	13
Tabela 5. Ocena struktury wieku pacjentów z analizowanej populacji.....	17
Tabela 6. Dostępne informacje na temat średniej długości stosowania porównywanych interwencji.....	23
Tabela 7. Kalkulacja cen i limitów poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Ezechron Duo®. Wartości zaokrąglone, w PLN. [redacted].....	32
Tabela 8. Średni koszt tabletki wnioskowanej technologii. [redacted]	33
Tabela 9. Koszt jednostkowy ezetymibu i rozuwastatyny.....	34
Tabela 10. Scenariusze „deterministycznej” analizy wrażliwości.	36
Tabela 11. Wykaz parametrów analizy podstawowej.....	38
Tabela 12. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.....	40
Tabela 13. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Różnica w całkowitych kosztach stosowania porównywanych interwencji oraz zmiana tej różnicy względem wyniku analizy podstawowej.....	42
Tabela 14. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	48
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 25.08.2018).	49
Tabela 16. Ocena konkurencyjności cenowej wnioskowanej technologii.....	55
Tabela 17. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	65

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



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..... 52

12. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 17. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	PAŻ 2018
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 wrz 2018)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje 25 sierpnia 2018
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	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?	TAK	Rozdział 6.2	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 12	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii?	TAK	Tabela 12	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?	Nie dotyczy	Tabela 12; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



pkt 3	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?	Nie dotyczy	Tabela 12; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 4	oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?	Nie dotyczy	Tabela 12; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 5	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 11.	-
pkt 6	wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 11.	-
pkt 7	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.10.	-
§ 5. ust 3.	w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?	TAK	Tabela 12; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
§ 5. ust 4.	przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?	TAK	Tabela 12; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	Rozdziały 2.1., 3.7.2.1.	-
pkt 2	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań	TAK	Rozdział 3.4.	-

	klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?			
pkt 1	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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?	TAK	Tabela 12; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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?	TAK	Tabela 12; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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?	TAK	Tabela 12; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, 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?	Nie dotyczy	Rozdział 3.6.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?	TAK	Rozdział 3.9.	-
	brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w	TAK	Rozdział 4.2.	-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



	grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów,	TAK	Rozdział 3.3.	-

	występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?			
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?	TAK	Rozdział 6.2.	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?	Nie dotyczy	Rozdział 3.6.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	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 dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?	TAK	Rozdział 6.2.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	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 dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?	Nie dotyczy	Rozdział 3.6.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 6.2.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 6.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	Nie dotyczy	Rozdział 3.6.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	Nie dotyczy	Rozdział 3.6.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia	TAK	Rozdział 2.3.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



	wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?			
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	Rozdziały 2.-3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2. i 2.3.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.4.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.4.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.5., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	

AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.7.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	Rozdział 3.5	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.5	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.9.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 6.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.3. i 3.9.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	Nie dotyczy	Rozdział 3.5.	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	Nie dotyczy	Rozdział 3.5.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytucznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.5. i 3.1. – 3.10.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami	TAK	Rozdział 6.3.	-

	długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?			
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.5.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.5.; 3.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdziały 2.5.; 3.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.7.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.7.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.7.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.9.	-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.



4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	Nie dotyczy	Rozdział 2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.9.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.9.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, cost disutility plane)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. net monetary benefit, NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.9.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.9.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiające identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.