



---

**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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 WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA**



Wersja 1.5 (po aktualizacji)  
Kraków, październik 2018

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY**

<b>Nazwa firmy i dane kontaktowe głównego wykonawcy analizy</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: <a href="mailto:centrumhta@centrumhta.com">centrumhta@centrumhta.com</a> telefon: 0 607 345 792	
<b>Autorzy raportu</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe):</b>	[REDACTED]	
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności	

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA .....	12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY .....	15
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY .....	15
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY .....	18
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI .....	22
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE .....	35
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU .....	35
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM .....	37
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	38
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	41
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO .....	41
3.2. WARIANT NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY .....	42
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....	46
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW .....	49
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE .....	50
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....	51
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....	51
8. OGRANICZENIA ANALIZY .....	52
9. DYSKUSJA .....	52
10. WNIOSKI KOŃCOWE .....	53
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ .....	54
12. BIBLIOGRAFIA .....	55
13. SPIS TABEL I WYKRESÓW .....	61
14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	62

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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 WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIA</b>	ang. <i>Budget-Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>płatnik publiczny</b>	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

---

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania 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. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- II. Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ezechron Duo®. Ustalono, że wielkość tej populacji wynosi: 5 454,0 osobolat (maksymalny zakres: 2 559,9 – 10 384,0) w 1. roku, 5 674,5 osobolat (2 487,2 – 11 312,4) w 2. roku, 6 125,9 osobolat (2 711,2 – 12 137,0) w 3. roku. Wykorzystanie wnioskowanej technologii zostało oszacowane na około: 5,7% w 1. roku, 62,0% w 2. roku i 75,6% w 3. roku.
- III. Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Ezechron Duo® ze środków publicznych spowoduje zmniejszenie całkowitych wydatków płatnika publicznego oraz zwiększenie wydatków z portfeli pacjentów z analizowanej populacji.
- IV. Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będą oszczędności wynoszące: i) 15 tys. PLN (maksymalny zakres: od 9 tys. PLN do 22 tys. PLN) w 1. roku, ii) 170 tys. PLN (od 99 tys. PLN do 259 tys. PLN) w 2. roku, iii) 224 tys. PLN (od 132 tys. PLN do 340 tys. PLN) w 3. roku.
- V. Finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych związane będzie ze zmianą całkowitych wydatków z portfeli świadczeniobiorców na poziomie (ujemne wartości oznaczają oszczędności): i) [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- VI. Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wniosków z analizy podstawowej. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- VII. Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Ezechron Duo® przemawiają aspekty zdrowotne (potencjalny wzrost adherencji do zalecanego schematu dawkowania) etyczne oraz społeczne. Brak refundacji wnioskowanej technologii będzie wiązał się dla pacjenta z koniecznością ponoszenia wysokich kosztów terapii produktem złożonym.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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 wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu 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 konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) i świadczeniobiorców 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” [40].

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [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 (**O**),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na kolejne 3 lata, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) i świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku

braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych i brak stosowania ocenianego produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji 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” („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

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

Rozważono finansowanie produktu leczniczego Ezechron Duo<sup>®</sup> 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 analizie podstawowej uwzględniono ceny urzędowe i limity finansowania preparatów ezetymibu i rozuwastatyny, przedstawione w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37] (szczegóły w [99]).

W opracowaniu uwzględniono wyłącznie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ezechron Duo<sup>®</sup>.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny wielkości populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny. Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Na podstawie przeprowadzonej analizy ustalono, że wielkość docelowej populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ezechron Duo<sup>®</sup> wynosi: i) 5 454,0 osobołat (maksymalny zakres: 2 559,9 – 10 384,0) w 1. roku, ii) 5 674,5 osobołat (2 487,2 – 11 312,4) w 2. roku, iii) 6 125,9 osobołat (2 711,2 – 12 137,0) w 3. roku.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii liczba osobołat terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Ezechron Duo<sup>®</sup> wyniesie (wartości zaokrąglone): i) 312,5 (maksymalny zakres: 146,7 – 595,0) w pierwszym roku, ii) 3 518,8 (1 542,3 – 7 014,9) w drugim roku, iii) 4 632,4 (2 050,2 – 9 177,9) w trzecim roku obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia.

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

Przy ocenie kosztów wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [99].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## WYNIKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Ezehron Duo® ze środków publicznych spowoduje zmniejszenie wydatków z całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz nieznaczne zwiększenie wydatków z portfeli pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację ceny leków Ezehron Duo® wyniosą:

Ustalono, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych towarzyszyć będzie zmniejszenie wydatków z budżetu płatnika publicznego o kwotę:

- 15 068 PLN (maksymalny zakres: 9 397 PLN do 22 007 PLN) w 1. roku,
- 169 644 PLN (98 804 PLN do 259 437 PLN) w 2. roku,
- 223 945 PLN (131 698 PLN do 340 365 PLN) w 3. roku

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych związane będzie ze zmianą całkowitych wydatków z portfeli świadczeniobiorców na poziomie (ujemne wartości oznaczają oszczędności):

Realizacja wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiązało się z oszczędnościami dla płatnika publicznego. Zmianę wniosków zaobserwowano wyłącznie w przypadku wydatków z portfeli świadczeniobiorców –

Nie zaobserwowano istotnego wpływu na zakres wyników inkrementalnych analizy podstawowej realizacji większości scenariuszy analizy wrażliwości.

Największy wpływ na wyniki analizy zaobserwowano w przypadku realizacji scenariuszy bezpośrednio dotyczących liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i/albo liczebności populacji pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej finansowania ze środków publicznych.



---

## WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach będzie związane ze zmniejszeniem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację leków oraz zmniejszeniem całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego.

[REDACTED]

Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Ezechron Duo<sup>®</sup> przemawiają aspekty zdrowotne (potencjalny wzrost adherencji do zalecanego schematu dawkowania), aspekty etyczne oraz aspekty społeczne.

Na etapie Analizy ekonomicznej [99] potwierdzono także wysoką konkurencyjność cenową wnioskowanej technologii względem refundowanych preparatów zawierających ezetymib i statynę.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



## 1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ezehron 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 konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) i świadczeniobiorców 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”, [40].

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ezehron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej wśród pacjentów z analizowanej populacji.

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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci stosujący jednocześnie ezetymib i rozuwastatynę (w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym Ezehron Duo®) w leczeniu hipercholesterolemii oraz w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [40] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny (produkt Ezehron 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 (O),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na kolejne 3 lata, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) i świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych i brak stosowania ocenianego produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji 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” („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

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

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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 ocenie kosztów wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [99].

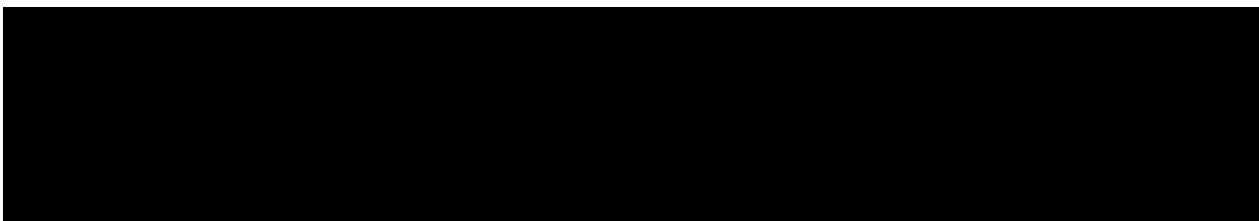
W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35], [56].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## **2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ 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” [99]





---

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezhron Duo<sup>®</sup> (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 6 prezentacji produktu leczniczego Ezhron Duo<sup>®</sup> 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]
<b>Cały rynek (A) *</b>			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			

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

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania określający odsetek przyjętych dawek leku wśród wszystkich zalecanych (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.2.).

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

## 2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Ezechron Duo® (ezetymib i rozuwastatyna) 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”, [REDACTED]

Proponowany sposób refundacji uwzględnia współpłacenie świadczeniobiorcy za lek Ezechron Duo® na poziomie 30% limitu finansowania powiększonego o różnicę pomiędzy ceną detaliczną a limitem finansowania [40], [99].

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytocznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) i osobno z perspektywy świadczeniobiorców.

## 2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Ezechron Duo® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji i ustalenia urzędowej ceny dla produktu Ezechron Duo® stosowanego w analizowanym wskazaniu); założono objęcie refundacją wnioskowanej technologii jeszcze w 2018 roku.

Mając na uwadze długość okresu oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT [4] oraz niepewną długość okresu pomiędzy zakończeniem oceny wniosku przez AOTMiT i podjęciem negocjacji cenowych przez Ministerstwo Zdrowia i wnioskodawcę, przyjęte co kilkumiesięczne przesunięcie momentu

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych (nie zdefiniowano dokładnego momentu podjęcia decyzji refundacyjnej) wydaje się uzasadnione.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet w horyzoncie obejmującym moment wystąpienia prawdopodobnej stabilizacji ocenianego rynku w warunkach polskich, niemniej jednak uwagę zwraca brak szczegółowych informacji na temat struktury analizowanego rynku sprzedaży preparatów ezetymibu i wynikający z tego aspektu brak możliwości dokładnego określenia wielkości populacji i dynamiki zmian wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (por. rozdział 2.5.).

Przy określeniu momentu stabilizacji rynku w przypadku stosowania wnioskowanej technologii uwzględniono następujące aspekty:

- pierwszy dotyczy skłonności lekarzy prowadzących terapię do zastosowania wnioskowanej technologii (aspekt wpływa na liczebność populacji docelowej rozpoczynającej stosowanie wnioskowanej technologii w danym roku);
- drugi dotyczy długości trwania terapii wśród pacjentów z analizowanej populacji (aspekt wpływa na liczebność populacji docelowej w danym momencie roku – rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku w kolejnych latach obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji wnioskowanej technologii);
- trzeci aspekt, który został przedyskutowany w ramach Analizy ekonomicznej [99], to potencjalne przedłużenie czasu trwania terapii pacjentów z analizowanej populacji (wzrost *compliance* i wytrwałości na terapii), który docelowo może przełożyć się na wzrost jej liczebności w długim horyzoncie czasowym (aspekt wpływa na wielkość populacji docelowej pacjentów leczonych produktem Ezehron Duo® w długookresowej perspektywie).

Opisane w rozdziale 2.5. informacje świadczą, że w Polsce liczebność analizowanej populacji pacjentów można oszacować na około 5-6 tys. osobolat terapii skojarzonej ezetymibu z rozuwastatyną podawaną w dawkach jak w analizowanym produkcie złożonym; ustalono także, że w chwili obecnej wnioskowana technologia nie jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji i z wysokim prawdopodobieństwem, przy dostępie do opcjonalnej technologii refundowanej, nie będzie powszechnie stosowana w przypadku braku refundacji.



Wnioskowana technologia jest stosowana przewlekłe, do końca życia pacjenta lub rezygnacji świadczeniobiorcy z leczenia niezależnie od powodu (brak wytrwałości na terapii, decyzja lekarza uwarunkowana brakiem tolerancji lub skuteczności terapii).

Mając na uwadze długi okres dostępności opcjonalnej technologii refundowanej i wysoce prawdopodobne osiągnięcie stabilizacji rynku sprzedaży ezetymibu stosowanego w skojarzeniu z rozuwastatyną (por. rozdział 2.5.2.) wydaje się, że w przypadku refundacji wnioskowanej technologii lekowej będzie ona szeroko wykorzystywana, jeżeli przekwalifikowanie się ze stosowania terapii skojarzonej na stosowanie produktu złożonego będzie zaproponowane przez lekarza prowadzącego terapię hipolipemizującą i nie będzie wiązało się ze znacznymi dodatkowymi kosztami dla świadczeniobiorcy (por. rozdział 2.5.2.2.).

Na tej podstawie należy sądzić, iż stabilizacja ocenianego rynku sprzedaży (osiągnięcie docelowego udziału wnioskowanej technologii wśród schematów terapeutycznych stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji) może nastąpić bardzo szybko, już w pierwszym pełnym roku obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia, czyli już w 2019 roku.

Z drugiej strony informacje na temat objęcia refundacją wnioskowanej technologii nie muszą być dostępne dla wszystkich lekarzy prowadzących terapię hipolipemizującą od momentu wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu. Co więcej lekarz prowadzący terapię pacjentów z analizowanej populacji może stopniowo przekonywać się do wnioskowanej technologii lekowej, proponować ją na początku tylko wybranym świadczeniobiorcom. W takiej sytuacji moment stabilizacji analizowanego rynku może się przesunąć.

W przypadku leczenia hipercholesterolemii z uwzględnieniem produktu złożonego należy się spodziewać wyższej adherencji świadczeniobiorcy do zalecanego schematu dawkowania niż w przypadku terapii skojarzonej jego składnikami, niemniej jednak nie są dostępne badania kliniczne pozwalające ilościowo określić zakres obserwowanych różnic [99]. W przypadku wyższego *adherence* i *persistence* (ang.) na terapii z wykorzystaniem produktu złożonego, liczebność populacji docelowej może ulec zmianie (wzrost populacji wynikający z przedłużenia średniej długości terapii hipolipemizującej). Wskazany aspekt będzie się w pełni manifestował dopiero po zakończonym okresie ustalonym na poziomie aktualnego średniego okresu trwania terapii skojarzonej ezetymibu i rozuwastatyny, który z wysokim prawdopodobieństwem jest dłuższy niż przyjęty horyzont czasowy analizy wpływu na budżet [99].

Brak w pełni wiarygodnych informacji dotyczących analizowanej populacji chorych w Polsce wynikający przede wszystkim z braku opublikowanych badań przekrojowych dotyczących warunków polskich uniemożliwia wiarygodną ekstrapolację wielkości analizowanej populacji poza okres kilku lat (por. rozdział 2.5.2.).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



Na uwagę zasługuje również fakt, iż w miarę przedłużenia horyzontu ekstrapolacji zmniejsza się jej wiarygodność.

O skali niepewności związanej z momentem stabilizacji rynku po wprowadzeniu produktu złożonego zawierającego ezetymib i statynę świadczą różne założenia analiz dla analogicznych technologii lekowych. W analizie dla Rosulip Plus® wnioskodawca założył stabilizację rynku po 3 latach refundacji, podczas gdy w analizach dla Atozet® uwzględniono stabilizację rynku już po roku [77], [78]. Niemniej jednak dostępne dane sprzedażowe Atozet® świadczą, że wystąpienie momentu stabilizacji już po pierwszym roku jest mało prawdopodobne – w okresie od stycznia do lipca 2018 roku płatnik publiczny zrefundował niewiele niższą liczbę tabletek produktu Atozet® niż w całym 2017 roku (457 350 w 2017 roku vs. 362 430 w sty-lip 2018) [42], [43].

Na podstawie przedstawionych powyżej informacji horyzont czasowy niniejszej analizy wpływu na budżet został określony na poziomie 3 lat. Zasadność przyjęcia okresu nie krótszego niż dwuletni potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [4], świadczące iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Ezehron Duo® stosowanego w analizowanym wskazaniu będzie obowiązywać przez 2 lata od pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu leczniczego Ezehron Duo® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców oraz ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie od 2018 roku do końca 2020 roku, przy założeniu stabilizacji ocenianego rynku w 2020 roku (por. rozdział 2.5.2.2.).

W opracowaniu przedstawiono również wyniki dla 2017 roku (aktualne wydatki) mogące posłużyć do walidacji przeprowadzonego prognozowania nawet w momencie oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMIT (w przypadku dostępności odpowiednich danych z NFZ).

#### **2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY**

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz

istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji 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”, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu złożonego („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (por. rozdział 2.5.1.).

W opracowaniu uwzględniono jedyną opcjonalną technologię refundowaną możliwą do stosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji – terapię skojarzoną ezetymibu i rozuwastatyny podawanych w osobnych preparatach.

Wybór opcjonalnej technologii 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 preparatów ezetymibu [37], który (pomimo pozornych rozbieżności) w praktyce pokrywa się z wnioskowanym zakresem wskazań do objęcia refundacją produktu Ezechron Duo®;
- rekomendacjami klinicznymi w zakresie stosowania terapii skojarzonej lub produktów złożonych wśród pacjentów z analizowanej populacji [40];
- wyborem komparatorów w analizach dotyczących analogicznych technologii lekowych [77], [78].

Pomimo uwzględnienia zarejestrowanych wskazań do stosowania wnioskowanej technologii oraz aktualnej refundacji ezetymibu w sprecyzowanym stanie klinicznym, w ramach analizy nie uwzględniono różnic pomiędzy sprzedażą ezetymibu w obrębie refundowanych wskazań oraz sprzedażą tej substancji czynnej w obrębie wszystkich możliwych wskazań. W praktyce nie jest spodziewane zastosowanie terapii ezetymib + rozuwastatyna 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 nierefundowanych, 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% wielkości rynku sprzedaży leków refundowanych to dane te prawdopodobnie były niedojrzałe i odzwierciedlały

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



wyłącznie prognozy IMS (zlecenia dla Rosulip Plus zakończono na przełomie 2014 i 2015 roku). Dane empiryczne z 2013 roku wskazywały na różnicę wielkości tych rynków wynoszącą 10,9% [77].

Co więcej, od 2013 roku rynek sprzedaży refundowanego ezetymibu wzrósł prawie dwukrotnie (por. rozdział 2.5.2.1.). Wydaje się więc wysoce prawdopodobne, że wykorzystanie nierefundowanego ezetymibu we wnioskowanych wskazaniach w chwili obecnej jest bardzo niskie lub nie występuje. Na tej podstawie w analizie podstawowej pominięto ten aspekt. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz DSA 48) uwzględniono wzrost wielkości rynku sprzedaży ezetymibu o 10,9% jak wskazywały dane z 2013 roku.

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 tab. [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 nierefundowanych preparatów złożonych w analizowanym rynku. Na tej podstawie zostały one pominięte.

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

W opracowaniu uwzględniono wpływ zmiany statusu refundacyjnego produktu leczniczego Ezehron Duo® na liczebność populacji pacjentów stosujących terapię skojarzoną ezetymibu z rozuwastatyną, przy braku zmiany całkowitej liczby pacjentów z analizowanej populacji w danym roku.

Ze względu na charakter wnioskowanego wskazania, uwzględniającego konieczność oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej osobnymi produktami przed kwalifikacją do terapii z wykorzystaniem analizowanego produktu złożonego, nie jest spodziewany wzrost liczebności populacji

stosujących ezetymib z rozuwastatyną (w produkcie złożonym lub osobnych produktach, łącznie) wynikający z refundacji wnioskowanej technologii.

Teoretycznie możliwa jest sytuacja, w której ze względu na obecność produktu złożonego w Wykazie, lekarz prowadzący terapię hipolipemizującą częściej podejmie próby oceny skuteczności terapii skojarzonej kosztem np. monoterapii statynami w wysokich dawkach, terapii skojarzonej ezetymibu z innymi statynami, czy terapii skojarzonej statyny z fibratem.

Nie są jednak dostępne żadne informacje pozwalające na potwierdzenie wystąpienia w/w efektu w przypadku rozważanego problemu decyzyjnego. Możliwe również, że jeżeli nawet taki wpływ refundacji Ezechron Duo® będzie się manifestował, prawdopodobnie będzie to efekt długofalowy, który nie będzie możliwy do uchwycenia w kilkurocznym horyzoncie czasowym. Efekt ten może również nie być obserwowany ze względu na np. refundację innego produktu złożonego ezetymibu i statyny.

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący ( <i>status quo</i> )	Nowy scenariusz
Stosowanie wnioskowanej technologii (Ezechron Duo®)	Nie uwzględniono	Uwzględniono
Sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych	Nie dotyczy	[REDACTED]
Wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii lekowej wynikający z refundacji	Nie dotyczy	Uwzględniono (kosztem wykorzystania opcjonalnej technologii refundowanej)
Dostępne opcje terapeutyczne wśród pacjentów z analizowanej populacji	ezetymib 10 mg/d (najtańszy preparat) + rozuwastatyna (5, 10 lub 20 mg/d; średni ważony rynkiem sprzedaży w 2018 roku) [99]	i) ezetymib 10 mg/d (najtańszy preparat) + rozuwastatyna (5, 10 lub 20 mg/d; średni ważony rynkiem sprzedaży w 2018 roku) [99]; ii) Ezechron Duo®
[REDACTED]	Ezoleta® w latach 2017-2020	Ezoleta® w latach 2017-2020
Inne różnice pomiędzy scenariuszami	Brak	Brak

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”),

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowania różnicy w w/w prognozach, zgodnie z §6 ust 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust 7 rozporządzenia [3] przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (scenariusze opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust 3 rozporządzenia [3], ale z ograniczeniami.

Przy ocenie całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie opieki pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono metody analogiczne jak w przypadku w/w prognoz oraz niepełnie informacje dotyczące wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na leczenie wszystkich pacjentów stosujących ezetymib w 2017 roku i w sty-maj 2018 roku.

## **2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI**

### **2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI**

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który pokrywa się z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Ezehron Duo® [49].

Docelowa populacja pacjentów dla wnioskowanej technologii została określona na podstawie populacji pacjentów aktualnie mających możliwość stosowania ezetymibu w skojarzeniu z rozuwastatyną podawaną w dawce 5, 10 lub 20 mg/d.

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów leczonych z wykorzystaniem porównywanych interwencji w kolejnych latach horyzontu

czasowego. Pominięto tym samym koszty wśród pacjentów kończących leczenie z wykorzystaniem porównywanych technologii oraz wśród pacjentów niespełniających kryteriów ich stosowania.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

### **2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI**

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Uwzględniono opublikowane informacje, informacje z komunikatów DGL NFZ dotyczące ilości zrefundowanych opakowań preparatów ezetymibu oraz opublikowane informacje [77], [78].

Liczebność populacji docelowej określona na podstawie danych sprzedażowych leków została zweryfikowana przy uwzględnieniu dostępnych informacji epidemiologicznych [59], [79], [80], [83], [84], [98].

#### **2.5.2.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A I B ROZPORZĄDZENIA [3]**

Nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku w Polsce. Nie są dostępne opublikowane informacje dotyczące struktury leczenia pacjentów z rozpoznaną hipercholesterolemią pierwotną. Nie są również dostępne informacje na temat liczby pacjentów z LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującym się pomimo terapii statynami wśród pacjentów: po zawale serca, po rewaskularyzacji wieńcowej przezskórnej lub kardiochirurgicznej, po rewaskularyzacji obwodowej, po amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, czy wśród pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (wskazanie refundacyjne dla preparatów ezetymibu).

Podstawowe informacje na temat rozpowszechnienia hipercholesterolemii zostały przedstawione w Analizie problemu decyzyjnego [40].

Mając na uwadze brak wiarygodnych informacji dotyczących liczby pacjentów leczonych z wykorzystaniem ezetymibu i rozuwastatyny w warunkach polskich, oceny wielkości populacji docelowej dokonano w ramach ekstrapolacji liczby osobołat terapii z wykorzystaniem preparatów ezetymibu. Takie podejście zastosowano również przy ocenie liczebności populacji docelowej dla analogicznych technologii lekowych [77], [78].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



Zastosowane podejście należy uznać za prawidłowe mając na uwadze:

- wnioskowane wskazanie obejmujące skuteczną terapię ezetymibem i rozuwastatyną przed kwalifikacją do stosowania ocenianego produktu złożonego;
- zakres wskazań objętych refundacją dla preparatów ezetymibu, który w praktyce pokrywa się z wnioskowanym zakresem wskazań dla produktu Ezehron Duo® pomijając wymagalności „uzyskania odpowiedniej kontroli hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym”;
- dostępne informacje, które świadczą, że we wnioskowanym wskazaniu nie są stosowane nierefundowane preparaty ezetymibu [77].

W opracowaniu uwzględniono informacje na temat liczby zrefundowanych opakowań leku Ezetrol® w okresie od stycznia 2012 do maja 2018 roku (skumulowane dane dla okresu styczeń – kwiecień 2011 roku) [42], [43], [76]. Nie uwzględniono danych sprzed 2012 roku ze względu na wejście w życie ustawy o refundacji zmieniającej zasady refundacji leków.

Dane dotyczące liczby zrefundowanych opakowań w analizowanym okresie posłużyły do estymacji liczby osobolat terapii, która następnie została ekstrapolowana na horyzont czasowy niniejszej analizy.

Dysponując liczbą osobolat terapii ezetymibem na podstawie opublikowanych informacji określono liczbę osobolat terapii ezetymibem w skojarzeniu z rozuwastatyną podawaną w dawce 5, 10 lub 20 mg/d, czyli liczbę osobolat terapii wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (art. 6 ust. 1 pkt. lit. b rozporządzenia [3]).

Zastosowana metoda uwzględniająca ocenę wielkości populacji w ujęciu liczby osobolat terapii obniża wielkość populacji pacjentów w odniesieniu do populacji definiowanej z uwzględnieniem liczby unikatowych numerów PESEL, jednak przy braku wpływu na wysokość zużywanych zasobów medycznych (np. liczby opakowań leków stosowanych w analizowanym wskazaniu; por. rozdział 2.8.). Jeden osoborok terapii może opisywać kilka unikatowych numerów PESEL w przypadku stosowania leku przez okres krótszy od roku u niektórych pacjentów, np. dwóch pacjentów stosujących analizowany lek ezetymibu przez pół roku traktowanych będzie jako jeden osoborok terapii. Niemniej jednak w przypadku braku informacji na temat struktury leczenia analizowanym produktem (liczby pacjentów rozpoczynających leczenie, liczby pacjentów kończących leczenie w danym roku, liczby pacjentów stosujących dany lek przez cały rok) nie ma możliwości określenia wielkości populacji pacjentów w ujęciu unikatowych numerów PESEL na podstawie dostępnych danych.



W ramach niniejszej analizy uwzględniono standardowe metody prognozowania i analizy populacyjnej opisane m.in. w następującej publikacji książkowej [26].

W opracowaniu uwzględniono kwartalną sprzedaż preparatów ezetymibu, zgodnie z założeniami analogicznej analizy dla innego produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny [77]. Tym samym uwzględniono kwartalne dane sprzedażowe ezetymibu od stycznia 2012 roku do marca 2018 roku (25 kwartałów). W ramach aktualizacji przeprowadzonej w październiku 2018 roku, dane z kwartału kwiecień – czerwiec 2018 [43], [99], [100] wykorzystano do weryfikacji poprawności przeprowadzonej ekstrapolacji.

W ramach prognozy kwartalnej liczby zrefundowanych opakowań ezetymibu określonej na podstawie w/w danych rozważano uwzględnienie dodatkowego czynnika predykcyjnego (poza czynnikiem określającym liczebnik kolejnego kwartału – zmiennej czasowej): zmiennej binarnej określającej refundację produktu złożonego Atozet® w okresie od stycznia 2017 roku. Niemniej jednak istotny wpływ tej zmiennej określony w ramach regresji liniowej ( $p < 0,001$ ) jest przypadkowy, gdyż gwałtowny wzrost wykorzystania ezetymibu zaobserwowano już w ostatnim kwartale 2016 roku. Dodatkowo mając na uwadze krótki okres refundacji wspomnianego produktu złożonego aspekt ten został pominięty w niniejszym opracowaniu. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż składowa okresowa szeregu czasowego może istotnie wpłynąć na wnioskowanie w zakresie istotności wpływu w/w zmiennej na prognozowaną.

Testowano prognozy oparte na prostej regresji liniowej oraz wielomianach rzędu II – IV (kod programu R dostępny w arkuszu „Obliczenia BIA”). Rozważano również uwzględnienie wskaźników sezonowych. Dostępne prognozy weryfikowano w oparciu o poprawność dopasowania do danych empirycznych oraz o dostępne dane epidemiologiczne. Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że sprzedaż ezetymibu nie powinna przekraczać 64 tys. 28-tabletkowych opakowań rocznie (por. informacje w rozdziale 2.5.2.1. i na końcu arkusza „Obliczenia BIA”).

Na tej podstawie odrzucono prognozy oparte na wielomianach rzędu wyższego niż 1, pomimo iż stanowiły one lepsze dopasowanie do danych empirycznych.

Na podstawie wstępnej analizy szeregu czasowego uznano, że analizowane dane mogą zawierać składową okresowej zmiany wysokości refundacji (wahania cykliczne/sezonowe). Zaobserwowano możliwość zmiany amplitudy wahań okresowych w czasie.

Na podstawie zaprezentowanych informacji, wyodrębnienie i analizę trendu dokonano metodą analityczną uwzględniając informacje kwartalne. Ze względu na długi horyzont ekstrapolacji (11 kwartałów do końca 2020 roku) oraz aspekty opisane powyżej wybrano model liniowy trendu. Przy ocenie wskaźników sezonowości uwzględniono model multiplikatywny mając na uwadze

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



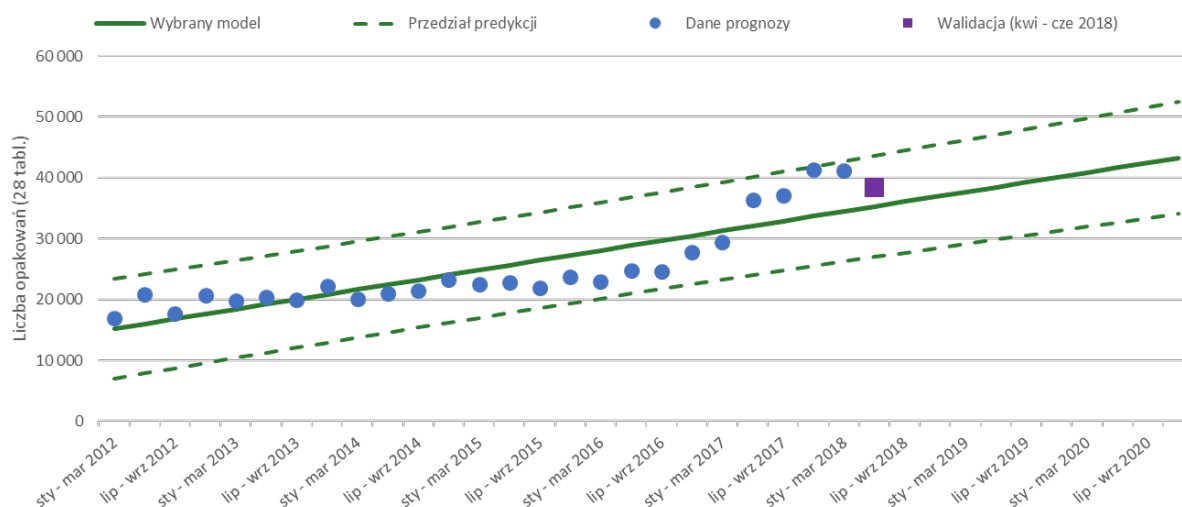
prawdopodobną zmianę amplitudy wahań w czasie (aspekt również trudny do jednoznacznego udowodnienia ze względu na niską liczbę danych wykorzystanych w prognozowaniu).

Wyniki w/w modeli możliwe są do uzyskania z poziomu skoroszytu dołączonego do niniejszego opracowania.

Niemniej jednak z uwagi na brak możliwości jednoznacznej identyfikacji liczby cykli w ramach analizy harmonicznej, w ramach podstawowego wariantu analizy zdecydowano się uwzględnić wyłącznie regresję liniową bez wskaźników sezonowych. Wszystkie warianty rozważano w ramach analizy wrażliwości.

Szczegóły dotyczące poszczególnych modeli przedstawiono w arkuszach „Ustawienia BIA” i „Obliczenia BIA” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego raportu.

W ramach wariantu prawdopodobnego uwzględniono średnie wartości prognozy, w ramach wariantów skrajnych – granice 95% przedziału predykcji.



Wykres 1. Liczba zrefundowanych opakowań ezetymibu w kolejnych kwartałach od stycznia 2012 roku.

Na uwagę zasługuje, że dane z kwartału kwiecień – czerwiec 2018 [43], [99], [100] potwierdzają poprawność przeprowadzonej ekstrapolacji.

Następnie dane dotyczące liczby zrefundowanych opakowań analizowanych leków w poszczególnych kwartałach od kwietnia 2012 do końca 2020 roku przekształcono na liczbę osobołat terapii w analizowanych okresach.

Dokonano tego w ramach następującego algorytmu:

1. Kalkulacja liczby lat terapii z wykorzystaniem jednego opakowania leku Ezetrol® (jedyne opakowanie sprzedawane w analizowanym okresie) – iloraz liczby dni terapii z wykorzystaniem opakowania leku przy założeniu 100% adherencji do zalecanego schematu dawkowania (28 dni) oraz liczby dni w statystycznym roku (365,25).
2. Kalkulacja sumarycznej liczby lat terapii w danym przedziale czasowym (kwartale) na podstawie iloczynu liczby refundowanych opakowań danego leku i parametru określonego w punkcie 1. Na tym etapie zastosowano również korektę rzeczywistej liczby dni w roku, tj. otrzymany iloczyn podzielono przez czynnik  $366/365,25$  w przypadku roku przestępnego oraz  $365/365,25$  w przypadku pozostałych lat, określając rzeczywistą, charakterystyczną dla danego okresu sumaryczną liczbę lat terapii w programie.
3. Kalkulacja długości analizowanego przedziału czasowego (kwartału) w ujęciu lat (iloraz liczby dni w danym przedziale przez liczbę dni w roku, do którego dany przedział należy).
4. Kalkulacja sumarycznej liczby osobołat terapii w analizowanym okresie poprzez iloraz wartości określonych w pkt. 2. i 3.

Mając na uwadze, iż w praktyce pacjent z analizowanej populacji może pominąć dawkę lub przyjąć ją z opóźnieniem, w opracowaniu uwzględniono także wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania.

Uwzględniono wartości będące danymi wejściowymi modelu Analizy ekonomicznej [99]: 73% w ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego, 97% w ramach wariantu minimalnego oraz 56% w ramach wariantu maksymalnego liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.

Szczegółowe informacje na temat uwzględnionych wskaźników adherencji przedstawiono w rozdziale 2.2. Analizy ekonomicznej [99].

Kalkulacji rzeczywistej liczby osobołat terapii w analizowanym wskazaniu, określonej przy uwzględnieniu potencjalnych opóźnień z przyjęciem dawek leków, dokonano poprzez iloraz liczby osobołat terapii określonej w ramach algorytmu opisanego powyżej oraz wskaźnika adherencji.

Na podstawie prognozowanych danych kwartalnych, przy uwzględnieniu różnicy w długości trwania poszczególnych kwartałów w danym roku kalendarzowym, wyliczono liczbę osobołat terapii w danym roku. Zaokrąglone wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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 4. Wyniki ekstrapolacji liczby osobolat terapii ezetymibem. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono zakres zmienności parametrów modelu regresji liniowej (średnia i 95% przedział predykcji) oraz zakres zmienności wskaźnika adherencji.**

Rok	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
2017 (dane empiryczne) *	15 162,0	11 410,6	19 764,8
2017 (model prognozy)	13 641,2	7 703,7	22 220,7
2018	15 702,7	9 826,9	23 917,5
2019	16 337,5	9 548,0	26 055,8
2020	17 637,4	10 407,9	27 955,2

\* na zmianę wartości w ramach skrajnych scenariuszy wpływa zmiana wysokości wskaźnika adherencji.

Przedstawione informacje uwzględniają populację świadczeniobiorców stosujących ezetymib nie tylko w terapii skojarzonej z rozuwastatyną podawaną w dawkach 5, 10 lub 20 mg/d, ale również świadczeniobiorców stosujących ezetymib w monoterapii, terapii skojarzonej z inną statyną lub w terapii skojarzonej z rozuwastatyną, ale podawaną w dawkach innych niż w analizowanym produkcie złożonym (30 lub 40 mg/d).

Ze względu na brak innych informacji, odsetek pacjentów stosujących ezetymib w skojarzeniu z rozuwastatyną został określony na podstawie danych zaprezentowanych w materiałach do zlecenia AOTMiT dotyczącego oceny innego produktu złożonego ezetymibu i rozuwastatyny [77]. Uwzględniony odsetek określono w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych z Polski. Średnia z odpowiedzi wszystkich ekspertów wyniosła 40%. Wartość tą uwzględniono w ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego; minimalną (30%) i maksymalną (50%) odpowiedź ekspertów uwzględniono w ramach skrajnych wariantów, odpowiednio minimalnego i maksymalnego.

Uwzględnione dane częściowo zostały potwierdzone przez opublikowane informacje dotyczące innych warunków niż polskie – wyniki badania [67] mogą wskazywać, że aż 47,5% pacjentów stosujących ezetymib stosuje go w monoterapii.

Informacje przedstawione w publikacji [79] świadczą, że około 75% pacjentów stosujących ezetymib stosuje go w skojarzeniu ze statyną. Wśród statyn w 2015 roku rozuwastatyna była wykorzystywana tylko u 10%. Niemniej jednak od 2015 roku mógł nastąpić wzrost wykorzystania rozuwastatyny o czym informują sami autorzy [79] wskazując na początkowy okres stosowania rozuwastatyny w praktyce klinicznej. Na podstawie w/w informacji można określić, że udział w rynku ezetymibu terapii skojarzonej ezetymibu z rozuwastatyną wynosi co najmniej 7,5%.

Odsetek pacjentów stosujących rozuwastatynę w dawce 5, 10 lub 20 mg/d określono przy uwzględnieniu danych dotyczących refundacji preparatów rozuwastatyny w okresie od stycznia do lipca 2018 roku [43]. Na podstawie tych danych ustalono, że 86,8% zrefundowanych tabletek rozuwastatyny zawiera 5, 10 lub 20 mg substancji czynnej. Dane te zbliżone są do tych określonych dla 2017 roku (86,5%; por. informacje w arkuszu „Dane wejściowe”, komórki z zakresu R116:W125).

Iloczyn liczby osobołat terapii z wykorzystaniem ezetymibu określony w ramach opisanego powyżej modelu regresji oraz parametrów określających prawdopodobieństwo zastosowania rozuwastatyny w skojarzeniu z ezetymibem) i prawdopodobieństwo stosowania rozuwastatyny w dawce 5, 10 lub 20 mg/d pozwoliło określić liczbę osobołat terapii skojarzonej ezetymibu z rozuwastatyną w dawce 5, 10 lub 20 mg/d, czyli liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii (liczebność populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a i b rozporządzenia [3]).

**Tabela 5. Wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a i b rozporządzenia [3]. Wyniki zaokrąglone, wielkość populacji w ujęciu liczby osobołat terapii. Wariant analizy podstawowej.**

Rok	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
2017 (dane empiryczne)*	5 266,2	2 972,4	8 581,1
2017 (model prognozy)	4 738,0	2 006,8	9 647,3
2018	5 454,0	2 559,9	10 384,0
2019	5 674,5	2 487,2	11 312,4
2020	6 125,9	2 711,2	12 137,0

\* na zmianę wartości w ramach skrajnych scenariuszy wpływa zmiana wysokości wskaźnika adherencji.

Ustalono, że wielkość docelowej populacji pacjentów dla wnioskowanej technologii wynosi w przybliżeniu:

- 5 454,0 osobołat (maksymalny zakres: 2 559,9 – 10 384,0) w 1. roku,
- 5 674,5 osobołat (2 487,2 – 11 312,4) w 2. roku,
- 6 125,9 osobołat (2 711,2 – 12 137,0) w 3. roku.

### **2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, O KTÓRYCH MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. C I PKT 2 ROZPORZĄDZENIA [3]**

Nie są dostępne informacje pozwalające określić wpływ refundacji produktu złożonego stosowanego w leczeniu hipercholesterolemii pierwotnej na jego wykorzystanie w warunkach polskich.

Wnioskowana technologia została niedawno zarejestrowana do stosowania w Polsce i nie są dostępne również informacje pozwalające określić popyt na analizowaną technologię lekową przy 100% odpłatności pacjenta.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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.



Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego, w chwili obecnej wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c rozporządzenia [3] (wielkość populacji pacjentów stosujących produkt Ezechron Duo® w chwili obecnej) wynosi 0 pacjentów.

Mając na uwadze finansowanie ze środków publicznych opcjonalnej technologii lekowej, wysoce prawdopodobne jest zdarzenie, że w kolejnych latach stopień wykorzystania produktu leczniczego Ezechron Duo® nie ulegnie istotnej zmianie w przypadku braku jego refundacji.

Ze względu na wyższy komfort stosowania (1 tabletka dziennie w miejsce 2 lub więcej tabletek) można się spodziewać istotnego wzrostu wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku zmiany statusu refundacyjnego.

Wydaje się, że najważniejszymi czynnikami wpływającymi na zakres stosowania produktu złożonego wśród pacjentów z analizowanej populacji będą: przekonanie lekarza prowadzącego terapię odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego oraz koszt dla świadczeniobiorcy.

Udział pierwszego aspektu wydaje się mieć mniejsze znaczenie, gdyż wnioskowana technologia zawiera te same substancje czynne co opcjonalna tylko w zmienionej formie. Lekarz prowadzący terapię hipolipemizującą może mieć również na uwadze poprawę stopnia stosowania się do zaleceń wśród świadczeniobiorców i częściej proponować pacjentowi stosowanie leku złożonego w przypadku jego refundacji (1 kapsułka w miejsce co najmniej dwóch na dobę). Tym samym należy stwierdzić, że aspekt różnicy w cenie dla pacjenta między produktem złożonym a politerapią jego składnikami może mieć kluczowe znaczenie przy zmianie stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii wynikającej z finansowania ze środków publicznych.

Nie są dostępne żadne badania preferencji pacjentów w zakresie kosztu terapii w Polsce. W ramach dwóch analogicznych opracowań wykorzystano skrajne założenia w zakresie wpływu refundacji produktu złożonego na stopień jego wykorzystania. W analizach dla Rosulip Plus® uwzględniono opinie ekspertów klinicznych uzależniające stopień wykorzystania produktu złożonego od różnicy kosztu terapii dla pacjenta względem terapii składnikami w osobnych produktach. Zgodnie z oczekiwaniami, eksperci wskazali istotny wzrost wykorzystania produktu złożonego wyłącznie w sytuacji, kiedy będzie on istotnie tańszy od terapii osobnymi produktami [77]. Alternatywnie, w ramach opracowania dla produktu Atozet® założono 100% przejście terapii osobnymi produktami [78], pomijając tym samym konieczność sprawdzenia skuteczności i bezpieczeństwa politerapii przed wdrożeniem stosowania produktu złożonego.

Mając na uwadze brak wiarygodnych informacji w ramach analizy rozpatrywano 5 wariantów oceny wpływu refundacji wnioskowanej technologii na wysokość jej wykorzystania wśród chorych z analizowanej populacji.

Warianty opisano w tabeli poniżej (szczegóły w arkuszu „Obliczenia BIA”).

Tabela 6. Warianty oceny wpływu refundacji wnioskowanej technologii na wysokość jej wykorzystania wśród chorych z analizowanej populacji.

	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Wariant 1: materiały do zlecenia dla Rosulip Plus<sup>®</sup>, przejęcie zależne od kosztu świadczeniobiorcy (miesięczny koszt terapii wnioskowaną technologią dla pacjenta wyższy [redacted] od politerapii osobnymi produktami) [77]</b>	3,3%	6,7%	10,0%
<b>Wariant 2: materiały do zlecenia dla Rosulip Plus<sup>®</sup>; przejęcie takie same jak dla Rosulip plus<sup>®</sup> [77]</b>	12,2%	24,4%	36,7%
<b>Wariant 3: materiały do zlecenia dla Atozet<sup>®</sup>, przejęcie takie same jak dla Atozet<sup>®</sup> [78]</b>	50,0%	100,0%	100,0%
<b>Wariant 4: obserwowane wykorzystanie Atozet<sup>®</sup>, z ekstrapolacją na rok 3. (analogiczne tempo wzrostu jak między 1 a 2 rokiem) [42], [43], [78]</b>	17,3%	20,8%	25,1%
<b>Wariant 5: prognoza Wnioskodawcy w zakresie wykorzystania Ezechron Duo<sup>®</sup>. Obliczenia na podstawie rynku sprzedaży preparatów Rosulip Plus<sup>®</sup> przed 2017 rokiem, tj. przed wycofaniem z rynku</b>	5,7%	62,0%	75,6%

Mając na uwadze wysoką rozbieżność dostępnych wariantów w ramach analizy podstawowej uwzględniono dane uzyskane od Wnioskodawcy (wariant 5.), podczas gdy pozostałe warianty testowane są w ramach analizy wrażliwości.

Określona w ramach analizy podstawowej liczba „przejmowanych” pacjentów przez refundowany produkt leczniczy Ezechron Duo<sup>®</sup>, tj. wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3] została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczba osobołat terapii przejmowana przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Wariant analizy podstawowej.

	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Wariant najbardziej prawdopodobny</b>	312,5	3 518,8	4 632,4
<b>Wariant minimalny</b>	146,7	1 542,3	2 050,2
<b>Wariant maksymalny</b>	595,0	7 014,9	9 177,9

Ustalono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii liczba osobołat terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Ezechron Duo<sup>®</sup> wyniesie (wartości zaokrąglone):

- 312,5 (maksymalny zakres: 146,7 – 595,0) w pierwszym roku,
- 3 518,8 (1 542,3 – 7 014,9) w drugim roku,
- 4 632,4 (2 050,2 – 9 177,9) w trzecim roku obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



Na uwagę zasługuje, że zakładany w niniejszym opracowaniu brak wykorzystania produktu złożonego w przypadku braku refundacji można potwierdzić uwzględniając opinie ekspertów klinicznych dotyczących zależnego od kosztu terapii stosowania przekwalifikowania się pacjentów ze stosowania terapii skojarzonej ezetymibu i rozuwastatyny na stosowanie produktu złożonego Ezehron Duo® w przypadku jego refundacji, prezentowane w materiałach AOTMiT dla Rosulip Plus® [77].

Zgodnie z sugerowanymi cenami opakowań Ezehron Duo® i przy uwzględnieniu 30% marży detalicznej na rynku prywatnym, koszt wnioskowanej technologii przy braku refundacji będzie się mieścił między

██████████

W chwili obecnej miesięczny koszt terapii skojarzonej dla pacjenta wynosi około 10 PLN, co świadczy, że różnica pomiędzy kosztem nierefundowanego produktu Ezehron Duo® a terapią skojarzoną uwzględniającą refundowane składniki w osobnym produktach wyniesie ██████████

Zgodnie z danymi z [77], przy takiej różnicy kosztów w skali miesiąca tylko 0,8% - 2,5% pacjentów rozpocznie stosowanie produktu złożonego.

W przypadku nierefundowanego produktu złożonego stopień przekwalifikowania się będzie z wysokim prawdopodobieństwem jeszcze niższy, ponieważ brak refundacji może być odbierany przez niektórych pacjentów jako brak potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa analizowanego produktu.

Nawet uwzględniając stopień przekwalifikowania się na stosowanie nierefundowanego produktu złożonego wynoszący docelowo 2,5%, oznaczałoby to stosowanie produktu złożonego w zakresie do 300 osobolat terapii w 2018 roku. Wskazany zakres wykorzystania nierefundowanego produktu Ezehron Duo® nie wpływałby istotnie na wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet (zmiana inkrementalnych wyników nieprzekraczająca ±100 tys. PLN rocznie).

### **2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI PACJENTÓW**

Podsumowanie informacji na temat wielkości populacji docelowej uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 8. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. Wielkości populacji w ujęciu liczby osobołat terapii. W nawiasach podano wyniki skrajnych wariantów: minimalnego i maksymalnego.**

	Wariant	2017 (prognoza)	2018 (rok 1)	2019 (rok 2)	2020 (rok 3)
art. 6 ust. 1 pkt. lit. a i b	Prawdopodobny	4 738,0	5 454,0	5 674,5	6 125,9
	Minimalny	2 006,8	2 559,9	2 487,2	2 711,2
	Maksymalny	9 647,3	10 384,0	11 312,4	12 137,0
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c	Prawdopodobny	Nie dotyczy	0	0	0
	Minimalny	Nie dotyczy	0	0	0
	Maksymalny	Nie dotyczy	0	0	0
art. 6 ust. 2 (pozytywna decyzja)	Prawdopodobny	Nie dotyczy	312,5	3 518,8	4 632,4
	Minimalny	Nie dotyczy	146,7	1 542,3	2 050,2
	Maksymalny	Nie dotyczy	595,0	7 014,9	9 177,9

Na uwagę zasługuje, że uwzględnione w opracowaniu oszacowania wielkości populacji docelowej oraz wielkości populacji pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej finansowania ze środków publicznych nie odbiegają istotnie od wyników obliczeń uwzględniających informacje epidemiologiczne.

Uwzględniając:

- najbardziej aktualne informacje na temat rozpowszechnienia hipercholesterolemii w Polsce [59], [79], [80], [83], [84], [98],
- zależną od wieku i płci liczebność populacji ogólnej Polski pod koniec 2017 roku [2],
- odsetek pacjentów poddawanych farmakoterapii z hipercholesterolemią (19%) zgodnie z wynikami [84],
- odsetek pacjentów stosujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną (1% przed i 4% po modyfikacji schematu leczenia dokonanej w ramach badania; średnio 2,5%) zgodnie z wynikami [79],
- odsetek wykorzystania rozuwastatyny wśród wszystkich statyn na poziomie 10%, zgodnie z wynikami [79],
- średni okres stosowania leków przez pacjenta w roku na poziomie 0,88 lat (parametr uwzględniający adherencję, wytrwałość na leczeniu i dyskontynuację leczenia z innych powodów; przekłada się na 25% odsetek pacjentów stosujących lek krócej niż rok w danym roku kalendarzowym),

oszacowano liczebności populacji docelowej (tabela poniżej).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych.

Źródło	Liczba badanych	Okres, wiek badanych	Liczba pacjentów z hipercholesterolemią w Polsce, przy uwzględnieniu [2]	% leczonych [84]	% ezetemib + statyna) [79]	Odsetek rozuwastatyny [79]	Teoretyczna liczebność populacji docelowej	Teoretyczna liczba osobołat terapii	Max liczba opakowań w roku
NATPOL 2011 [84]	2 413	2011, 18-79 lata	19 254 386	19,0%	2,5%	10,0%	9 146	8 002,6	76 205,5
"Ryzyko program" 2010-2015 [80]	7 242	2010-2015, wiek 18+, badanie internetowe	22 370 558	19,0%	2,5%	10,0%	10 626	9 297,8	88 538,8*
NATPOL PLUS [98]	3 051	2002 rok, 18-94 lata	19 237 168	19,0%	2,5%	10,0%	9 138	7 995,4	76 137,4
WOBASZ [59]	14 151	2003-2005, 20-74 lata	20 619 510	19,0%	2,5%	10,0%	9 794	8 570,0	81 608,4
WOBASZ II [83]	5 947	2013-2014, 20-99 lata	21 070 761	19,0%	2,5%	10,0%	10 009	8 757,5	83 394,4
<b>Średnia**</b>			20 510 476	19,0%	2,5%	10,0%	<b>9 742</b>	<b>8 524,7</b>	81 176,9

\* przekłada się na 22 135 opakowań stosowanych w analizowanym wskazaniu w kwartale, co z kolei świadczy o około 64 tys. (63 711) opakowań stosowanych we wszystkich wskazaniach;

\*\* informacje uwzględnione w ramach scenariusza „DSA 63” analizy wrażliwości.

Mając na uwadze, iż zazwyczaj dane epidemiologiczne wskazują na wyższe liczebności populacji chorych niż dane określające rzeczywiste wykorzystanie świadczeń medycznych uznano, że przedstawione obliczenia potwierdzają wiarygodność liczebności populacji docelowej uwzględnionej w analizie.

## 2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

W opracowaniu nie oceniono efektów zdrowotnych w ujęciu populacyjnym, gdyż zgodnie z wynikami Analizy ekonomicznej [99], nie jest możliwe określenie dodatkowych efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnej technologii refundowanej.

Z wysokim prawdopodobieństwem stosowanie produktu złożonego Ezechron Duo<sup>®</sup> wśród pacjentów z analizowanej populacji będzie związane z co najmniej takimi samymi efektami jak stosowanie terapii skojarzonej ezetymibu z rozuwastatyną [99]. Wyższy efekt kliniczny jest spodziewany ze względu na wyższą adherencję pacjenta do zalecanego schematu leczenia z wykorzystaniem produktu złożonego w odniesieniu do stosowania jego składników w osobnych preparatach. Niemniej jednak brakuje jednoznacznych dowodów pozwalających ilościowo ocenić zakres tego efektu w przypadku wskazania obejmującego terapię hipercholesterolemii [99].

## 2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

Dane kosztowe zaktualizowano w październiku 2018 roku (z datą odcięcia 19 października 2018 roku). W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe z zakresu kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [99].

Szczegóły dotyczące oszacowań poszczególnych kosztów jednostkowych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w Analizie ekonomicznej (przede wszystkim w rozdziale 3.7.) [99] oraz w dołączonym do raportu modelu decyzyjnym.

W ramach opracowania uwzględniono sugerowane przez Zamawiającego ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Ezechron Duo<sup>®</sup> wynoszące:

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



Na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [37] oraz komunikatu NFZ w zakresie oceny wykorzystania leków refundowanych w okresie od stycznia do końca lipca 2018 roku [43] oszacowano aktualny kształt rynku i koszt stosowania opcjonalnej technologii refundowanej.

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.

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 leki ezetymibu refundowane przez lipiec 2018 roku). Co więcej nawet nowe leki ezetymibu w Wykazie różnią się ceną i mało prawdopodobne jest wykorzystanie 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).

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.

Szczegóły w arkuszu „Ustawienia” modelu decyzyjnego i rozdziale 3.7. Analizy ekonomicznej [99].

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania Ocen Technologii Medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

## 2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację rocznej liczby osobolat terapii, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów w ujęciu populacyjnym.

W uproszczeniu, iloczyn rocznej liczby osobolat terapii oraz średniego rocznego zużycia danego zasobu medycznego (lub średniego rocznego kosztu) pozwala określić całkowite zużycie zasobów medycznych (lub kosztów) wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Przy ocenie sumarycznego zużycia opakowań leków z analizowanego rynku wykorzystano następujący algorytm:

$$\frac{L_{Lek,i} \cdot LD_i \cdot W_{Lek}}{U_{Lek}}$$

Gdzie:  $i$  oznacza poszczególne lata horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet;  $Lek$  określa dowolny lek z analizowanego rynku (Ezehron Duo®, ezetyimib);  $L_{Lek,i}$  - to liczba osobolat terapii danym lekiem w analizowanym roku;  $LD_i$  - to liczba dni w danym roku (365 lub 366);  $W_{Lek}$  - to wskaźnik adherencji do zalecanego dawkowania danego leku;  $U_{Lek}$  - to liczba dni terapii z wykorzystaniem jednego opakowania danego leku przy założeniu 100% adherencji do zalecanego schematu dawkowania (28/56 dni w przypadku Ezehron Duo® i 28 dni w przypadku Ezetrol®).

Zastosowana metoda oceny zużycia opakowań analizowanych leków jest zwykłym odwróceniem przekształceń dokonanych w ramach oceny wielkości populacji docelowej (por. rozdział 2.5.2.1.), co zapewnia pełną zgodność wielkości zużycia zasobów medycznych z danymi empirycznymi (por. wyniki walidacji przedstawione w arkuszu „Obliczenia BIA” modelu decyzyjnego).

Dysponując liczbą osobolat terapii oraz liczbą zużywanych opakowań leków Ezehron Duo® i Ezetrol® określono pozostałe kategorie wydatków z budżetu płatnika publicznego.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



Ilość liczb osobolat terapii oraz rocznego kosztu dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji lub rocznego kosztu stosowania danego leku (por. rozdział 2.7.) pozwolił określić sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego (lub portfeli świadczeniobiorców) przeznaczone na odpowiednio: dodatkową opiekę i refundację danego leku.

## **2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET**

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- wariant najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- wariant minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujący minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,
- wariant maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujący maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

Parametry poszczególnych scenariuszy zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.5.).

Tabela 10. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ramach analizy podstawowej oraz pozostałe parametry analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Wskaźnik adherencji	73,0%	97,0%	56,0%
Odsetek rynku ezetymibu stosowanego z rozuwastatyną	40,0%	30,0%	50,0%
Udział dawkowania rozuwastatyny jak w produkcie złożonym	86,8%		
Prognoza liczby opakowań ezetymibu	Średnie wartości	Dolna granica 95% przedział predykcji	Górna granica 95% przedział predykcji
<b>Stopień przejścia analizowanego rynku sprzedaży przez produkt złożony</b>			
<b>Dane kosztowe</b>			
Sposób refundacji wnioskowanej technologii			
Cena zbytu netto Ezechron Duo®	Prezentacja		Wartość
Struktura rynku sprzedaży wnioskowanej technologii	Prezentacja		Wartość
Odsetek pacjentów w wieku 75 lat i starszych	19,2%		
Dawka komparatora	1 tabl. ezetymibu + 1 tabl. rozuwastatyny (5, 10 lub 20 mg)		
Koszt jednostkowy (1 mg) ezetymibu	Minimalny koszt 1 mg wśród prezentacji obecnych w Wykazie: 0,0752 PLN z perspektywy NFZ oraz 0,0241 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy		
Koszt jednostkowy (1 mg) rozuwastatyny	Minimalny koszt		
		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		

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano dodatkowe scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Parametr / scenariusz	Wartość / źródło
DSA 00		Analiza podstawowa
DSA 01	Warianty skrajne liczebności populacji	minimalny
DSA 02		maksymalny
DSA 03	Ocena stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii	Wariant 1: materiały do zlecenia dla Rosulip Plus®, przejęcie zależne od kosztu świadczeniobiorcy
DSA 04		Wariant 2: materiały do zlecenia dla Rosulip Plus®; przejęcie takie same jak dla Rosulip plus®
DSA 05		Wariant 3: materiały do zlecenia dla Atozet®, przejęcie takie same jak dla Atozet®
DSA 06		Wariant 4: obserwowane wykorzystanie Atozet®
DSA 07		Wariant 5: prognoza Wnioskodawcy w zakresie wykorzystania Ezechron Duo®
DSA 08	Model prognozy liczby opakowań ezetymibu	Wielomian I rzędu
DSA 09		Wielomian II rzędu
DSA 10		Wielomian III rzędu
DSA 11	Prognozy liczby opakowań ezetymibu z uwzględnieniem wskaźników sezonowości (regresja liniowa jako funkcja wygładzania)	Wskaźniki multiplikatywne, 5 cykli
DSA 12		Wskaźniki multiplikatywne, 10 cykli
DSA 13		Wskaźniki multiplikatywne, 15 cykli
DSA 14		Wskaźniki multiplikatywne, 20 cykli
DSA 15		Wskaźniki multiplikatywne, 25 cykli
DSA 16		Wskaźniki addytywne, 5 cykli
DSA 17		Wskaźniki addytywne, 10 cykli
DSA 18		Wskaźniki addytywne, 15 cykli
DSA 19		Wskaźniki addytywne, 20 cykli
DSA 20		Wskaźniki addytywne, 25 cykli
DSA 21		
DSA 22	Struktura rynku wnioskowanej technologii	Dane sprzedażowe rozuwastatyny z 2017 roku
DSA 23		Dostępne dane sprzedażowe rozuwastatyny z 2018 roku
DSA 24	Uwzględnione prezentacje wnioskowanej technologii	Ezechron Duo®, 28 tabl., 10 + 5 mg
DSA 25		Ezechron Duo®, 28 tabl., 10 + 10 mg
DSA 26		Ezechron Duo®, 28 tabl., 10 + 20 mg
DSA 27		Ezechron Duo®, 56 tabl., 10 + 5 mg
DSA 28		Ezechron Duo®, 56 tabl., 10 + 10 mg
DSA 29		Ezechron Duo®, 56 tabl., 10 + 20 mg
DSA 30		Ezechron Duo®, 28 i 56 tabl., 10 + 5 mg
DSA 31		Ezechron Duo®, 28 i 56 tabl., 10 + 10 mg
DSA 32	Ezechron Duo®, 28 i 56 tabl., 10 + 20 mg	
DSA 33	Odsetek chorych w wieku 75 lat i starszych	0%
DSA 34		10%
DSA 35		30%
DSA 36		40%
DSA 37		50%
DSA 38		60%



Nr	Parametr / scenariusz	Wartość / źródło
DSA 39		70%
DSA 40		80%
DSA 41		90%
DSA 42		100%
DSA 43	Koszt rozuwastatyny na poziomie całego rynku (nie tylko tabletek o mocy jak w produkcie złożonym)	
DSA 44		56%
DSA 45	Współczynnik adherencji	97%
DSA 46		100%
DSA 47	Brak wnioskowanej technologii na liście "S"	
DSA 48	Wykorzystanie refundowanego ezetymibu we wnioskowanym wskazaniu na poziomie danych z 2013 roku	
DSA 49		średni (dane z 2018)
DSA 50		średni (dane z 2017)
DSA 51	Koszt ezetymibu	minimalny
DSA 52		maksymalny
DSA 53		średni (dane z 2018)
DSA 54		średni (dane z 2017)
DSA 55	Koszt rozuwastatyny	minimalny
DSA 56		maksymalny
DSA 57		średni (dane z 2018)
DSA 58		średni (dane z 2017)
DSA 59	Koszt ezetymibu i rozuwastatyny	minimalny
DSA 60		maksymalny
DSA 61	Roczny koszt dodatkowej opieki nad pacjentem	AWA dla Rosulip Plus
DSA 62		AWA dla Atozet
DSA 63	Liczebność populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych	

### 3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

#### 3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Ezechron Duo® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce i tym samym składowa kosztów opieki pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku uwzględniająca podawanie analizowanego produktu złożonego nie występuje.

Nie są dostępne informacje na temat aktualnych wydatków wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Koszt stosowania ezetymibu we wszystkich wskazaniach objętych refundacją (monoterapii, terapii skojarzonej ze statyną i/lub fibratem) wyniósł 14 594 810,90 PLN w 2017 roku oraz 8 290 120,31 PLN w okresie styczeń – lipiec 2018 roku [42], [43].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



Wykorzystując metody niniejszej analizy (por. rozdziały 2.5. i 2.7.) określono aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tabela poniżej).

**Tabela 12. Estymowane zużycie zasobów medycznych i wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w 2017 roku.**

Parametr	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
<b>Ocena wielkości populacji i wysokości zużycia zasobów medycznych</b>			
Liczba osobołat terapii skojarzonej ezetymib + rozuwastatyna	5 266,2	2 972,4	8 581,1
Liczba tabletek ezetymibu 10 mg	1 403 173,5	1 052 380,1	1 753 966,9
Liczba mg rozuwastatyny stosowana w analizowanym wskazaniu	16 562 513,6	12 421 885,2	20 703 142,0
<b>Wydatki z budżetu płatnika publicznego, w PLN</b>			
Refundacja ezetymibu*	5 112 616 PLN	3 834 462 PLN	6 390 770 PLN
Refundacja rozuwastatyny**	364 093 PLN	273 070 PLN	455 117 PLN
Pozostałe świadczenia medyczne	0 PLN	0 PLN	0 PLN
<b>Łącznie</b>	<b>5 476 710 PLN</b>	<b>4 107 532 PLN</b>	<b>6 845 887 PLN</b>

\* koszt jednostki na poziomie 3,6436 PLN i 1,1653 PLN odpowiednio z perspektywy NFZ i świadczeniobiorcy (w 2017 roku limit wyznaczał jedyny preparat refundowany Ezetrol®, który jest znacznie droższy od leków aktualnie wyznaczających limit i których koszt uwzględniono w kolejnych rozdziałach);

\*\* koszt jednostki na poziomie 0,2595 PLN i 0,1774 PLN odpowiednio z perspektywy NFZ i świadczeniobiorcy – inna struktura rynku sprzedaży rozuwastatyny niż uwzględniono w kolejnych rozdziałach.

Obliczono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wyniosły 5,48 mln PLN w 2017 roku (maksymalny zakres: 4,11 mln PLN do 6,85 mln PLN).

Na uwagę zasługują, że w/w wydatki w kolejnych latach ulegną istotnemu zmniejszeniu w związku z wprowadzaniem w 2018 roku nowych odpowiedników ezetymibu do Wykazu. Koszt ezetymibu z perspektywy NFZ został zredukowany nawet o 79,4% (przy uwzględnieniu najtańszego odpowiednika).

### 3.2. WARIANT NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Wyniki wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy wpływu na budżet.

	Scenariusz istniejący			Nowy scenariusz			Różnica (nowy - istniejący)		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Wydatki z budżetu płatnika publicznego</b>									
<b>Całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego</b>	1 437 732 PLN	1 495 860 PLN	1 619 296 PLN	1 422 664 PLN	1 326 216 PLN	1 395 352 PLN	-15 068 PLN	-169 644 PLN	-223 945 PLN
Koszt refundacji Ezechron Duo®	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt refundacji ezetymibu	1 093 236 PLN	1 137 436 PLN	1 231 296 PLN	1 030 589 PLN	432 102 PLN	300 196 PLN	-62 647 PLN	-705 333 PLN	-931 099 PLN
Koszt refundacji rozuwastatyny (analizowane wskazanie)	344 496 PLN	358 424 PLN	388 001 PLN	324 755 PLN	136 162 PLN	94 597 PLN	-19 741 PLN	-222 262 PLN	-293 404 PLN
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN
<b>Wydatki z portfeli świadczeniobiorców</b>									
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 14. Wyniki wariantu minimalnego.

	Scenariusz istniejący			Nowy scenariusz			Różnica (nowy - istniejący)		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Wydatki z budżetu płatnika publicznego</b>									
<b>Całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego</b>	896 670 PLN	871 218 PLN	952 282 PLN	887 273 PLN	772 414 PLN	820 584 PLN	-9 397 PLN	-98 804 PLN	-131 698 PLN
Koszt refundacji Ezechron Duo®	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt refundacji ezetymibu	681 818 PLN	662 465 PLN	724 105 PLN	642 748 PLN	251 665 PLN	176 541 PLN	-39 071 PLN	-410 800 PLN	-547 565 PLN
Koszt refundacji rozuwastatyny (analizowane wskazanie)	214 852 PLN	208 753 PLN	228 177 PLN	202 540 PLN	79 304 PLN	55 631 PLN	-12 312 PLN	-129 450 PLN	-172 546 PLN
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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.



	Scenariusz istniejący			Nowy scenariusz			Różnica (nowy - istniejący)		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Wydatki z portfeli świadczeniobiorców</b>									

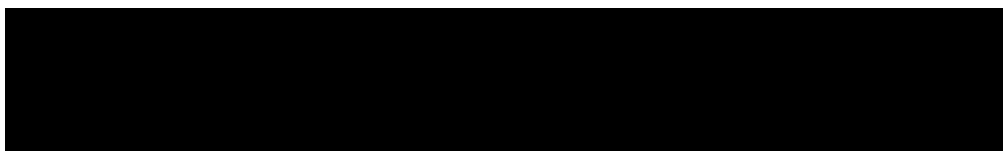
Tabela 15. Wyniki wariantu maksymalnego.

	Scenariusz istniejący			Nowy scenariusz			Różnica (nowy - istniejący)		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Wydatki z budżetu płatnika publicznego</b>									
<b>Całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego</b>	2 099 880 PLN	2 287 620 PLN	2 461 104 PLN	2 077 873 PLN	2 028 183 PLN	2 120 739 PLN	-22 007 PLN	-259 437 PLN	-340 365 PLN
Koszt refundacji Ezechron Duo®									
Koszt refundacji ezetymibu	1 596 726 PLN	1 739 482 PLN	1 871 397 PLN	1 505 227 PLN	660 815 PLN	456 257 PLN	-91 499 PLN	-1 078 667 PLN	-1 415 140 PLN
Koszt refundacji rozuwastatyny (analizowane wskazanie)	503 154 PLN	548 138 PLN	589 707 PLN	474 321 PLN	208 233 PLN	143 774 PLN	-28 833 PLN	-339 905 PLN	-445 933 PLN
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN	0 PLN
<b>Wydatki z portfeli świadczeniobiorców</b>									

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Ezechron Duo® ze środków publicznych spowoduje zmniejszenie wydatków z całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz nieznaczne zwiększenie wydatków z portfeli pacjentów z analizowanej populacji.

Ustalono, że im wyższe wykorzystanie wnioskowanej technologii lekowej w przypadku jej finansowania na sugerowanych zasadach [REDAKTOWANE] tym wyższe oszczędności obserwowane z perspektywy płatnika publicznego.

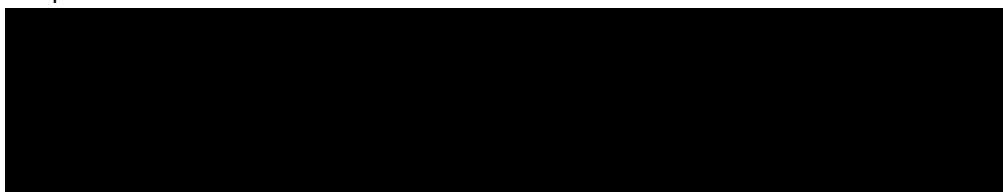
W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację ceny leków Ezechron Duo® wyniosą (w nawiasie podano wyniki skrajnych wariantów):



Ustalono, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych towarzyszyć będzie zmniejszenie wydatków z budżetu płatnika publicznego o kwotę:

- 15 068 PLN (maksymalny zakres: 9 397 PLN do 22 007 PLN) w 1. roku,
- 169 644 PLN (98 804 PLN do 259 437 PLN) w 2. roku,
- 223 945 PLN (131 698 PLN do 340 365 PLN) w 3. roku

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych związane będzie ze zmianą całkowitych wydatków z portfeli świadczeniobiorców na poziomie:



Mając na uwadze fakt, iż obserwowane oszczędności z perspektywy płatnika publicznego wynikają z różnicy w koszcie porównywanych schematów terapeutycznych, obserwowane różnice w całkowitych wydatkach na realizację scenariusza nowego w miejsce scenariusza istniejącego z wysokim prawdopodobieństwem będą obserwowane w praktyce klinicznej. Na uwagę zasługują, że koszt opcjonalnej technologii określono na podstawie kosztu najtańszych preparatów ezetymidu i rozuwastatyny. Tym samym wyniki obrazują najbardziej konserwatywne podejście (tj. minimalne oszczędności dla NFZ; maksymalne dodatkowe koszty pacjentów).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Wszystkie wyniki analizy wrażliwości (liczebność populacji, kwoty refundacji ceny wnioskowanej technologii) zamieszczono w arkuszu „BIA SA” modelu dołączonego do opracowania.







Realizacja wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiązało się z oszczędnościami dla płatnika publicznego.

Zmianę wniosków zaobserwowano wyłącznie w przypadku wydatków z portfeli świadczeniobiorców –

[REDACTED]

[REDACTED] Do tych scenariuszy zaliczono:

- uwzględnienie średniego lub maksymalnego kosztu ezetymibu,
- uwzględnienie maksymalnego kosztu rozuwastatyny,
- [REDACTED]

Nie zaobserwowano istotnego wpływu na zakres wyników inkrementalnych analizy podstawowej realizacji większości scenariuszy analizy wrażliwości.

Najwyższy wpływ na wyniki analizy zaobserwowano w przypadku scenariuszy bezpośrednio dotyczących wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i/albo wielkości populacji pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej finansowania ze środków publicznych.

Ogółem analiza wrażliwości wykazała:

- zmianę wysokości oszczędności z perspektywy płatnika publicznego obserwowanych w ramach wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie od -89% do +773%;
- zmianę wysokości dodatkowych kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy obserwowanych w ramach wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie [REDACTED]

#### 4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Zużycie zasobów medycznych mających wpływ na zmianę inkrementalną wydatków z budżetu płatnika publicznego tytułem realizacji porównywanych ze sobą scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zużycie zasobów medycznych.

	Scenariusz istniejący			Nowy scenariusz		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Wariant prawdopodobny</b>						
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■



- 5. Analiza wpływu na efekty zdrowotne
  - 6. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych
  - 7. Aspekty etyczne i społeczne
- 



## **6. ANALIZA WPLYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH**

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że uwzględnienie sugerowanego sposobu finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych z wysokim prawdopodobieństwem będzie wiązać się z oszczędnościami dla płatnika publicznego oraz nieznacznym wzrostem wydatków z portfeli pacjentów z analizowanej populacji.

Stosowanie produktu leczniczego Ezechron Duo® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie preparatem złożonym ezetymibu i rozuwastatyny pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) czy stosowania dodatkowych środków ostrożności. Wszystkie ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Ezechron Duo® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

## **7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE**

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji poddawany jest terapii z wykorzystaniem ezetymibu i rozuwastatyny podawanej w osobnych preparatach.

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii, jako terapii substytucyjnej wśród ww. pacjentów, będzie wiązało się z oszczędnościami dla płatnika publicznego.

Korzystniejszy dla pacjenta schemat dawkowania może przełożyć się na istotny wzrost poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na rozszerzenie dostępu do skutecznej i wygodnej dla pacjenta opcji terapeutycznej,
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji,
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację,
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących ich terapię,
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

## 8. OGRANICZENIA ANALIZY

Ograniczeniem analizy związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet.

Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich.

## 9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców finansowania ze środków publicznych produktu Ezehron Duo®.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji, uwzględniając metody analogiczne do tych wdrożonych do analiz dla analogicznych technologii lekowych [77], [78].

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [99] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej produkt leczniczy Ezechron Duo<sup>®</sup> w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji nie jest finansowany ze środków publicznych.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Ezechron Duo<sup>®</sup> spowoduje zmniejszenie wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację leków oraz całkowitych wydatków płatnika publicznego.

Na etapie Analizy ekonomicznej [99] potwierdzono także wysoką konkurencyjność cenową wnioskowanej technologii względem refundowanych preparatów zawierających ezetymib i statynę. Porównując koszt wnioskowanej technologii z kosztem analogicznej technologii lekowej uwzględniającej stosowanie produktu złożonego ezetymibu i atorwastatyny (Atozet<sup>®</sup>) wykazano, że wnioskowana technologia jest tańsza względem produktu Atozet<sup>®</sup> o około [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego, o około [REDACTED] z perspektywy świadczeniobiorcy oraz około [REDACTED] z perspektywy wspólnej.

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będą oszczędności dla płatnika publicznego wynoszące: i) 15 tys. PLN (maksymalny zakres: od 9 tys. PLN do 22 tys. PLN) w 1. roku, ii) 170 tys. PLN (od 99 tys. PLN do 259 tys. PLN) w 2. roku, iii) 224 tys. PLN (od 132 tys. PLN do 340 tys. PLN) w 3. roku.

Finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych związane będzie ze zmianą całkowitych wydatków z portfeli świadczeniobiorców na poziomie: [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wniosków z analizy podstawowej. Zmianę wniosków zaobserwowano wyłącznie w przypadku wydatków z portfeli świadczeniobiorców – realizacja 12,7% scenariuszy analizy wrażliwości wskazywała na obecność oszczędności dla świadczeniobiorców wynikających z refundacji wnioskowanej technologii.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Ezehron Duo® przemawiają aspekty zdrowotne (potencjalny wzrost adherencji do zalecanego schematu dawkowania), aspekty etyczne oraz aspekty społeczne. Brak refundacji wnioskowanej technologii będzie wiązał się dla pacjenta z koniecznością ponoszenia wysokich kosztów terapii produktem złożonym. Pacjent podejmujący działania mające na celu poprawę efektów terapii hipolipemizującej poprzez zmniejszenie dawek leków przyjmowanych dziennie może być zmuszony do ponoszenia dodatkowych kosztów w przypadku negatywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia

## **11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ**

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30] uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu propozycji Wnioskodawcy nie będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (por. rozdział 3.) w zakresie budżetu przeznaczanego na refundacje leków a także przy uwzględnieniu łącznych wydatków z budżetu przeznaczanego na realizację świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Tym samym uznano, że nie istnieje konieczność przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej.

---

## 12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytuczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://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, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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/](http://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- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://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](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: sierpień 2018).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: październik 2018).
- [40] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, październik 2018 roku.
- [41] Analiza kliniczna – 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](http://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](http://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#.VLhVWE9Pc>
- [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] Bandoz P. Zmiany rozpowszechnienia klasycznych czynników ryzyka chorób układu krążenia w Polsce w latach 2002-2011 : praca doktorska. Gdańsk 2013. <http://pbc.gda.pl/dlibra/doccontent?id=31427&from=FBC>
- [58] <http://www.termedia.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, Cichońska 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.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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.



- [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](http://www.nfz.gov.pl)

- [77] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna dla Rosulip Plus. Nr AOTMiT-OT-4350-8/2015. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [78] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna dla Atozet. Nr OT.4350.10.2016. [www.aotmit.gov.pl](http://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. *Kardiologia 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 konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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 Baryłski, 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](http://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](http://www.nfz.gov.pl)
- [101] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, październik 2018 roku.

## 13. SPIS TABEL I WYKRESÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Ezechron Duo® do [REDACTED] [REDACTED] .....	13
Tabela 2. Uwzględnione w opracowaniu warianty struktury sprzedaży wnioskowanej technologii.....	14
Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.....	21
Tabela 4. Wyniki ekstrapolacji liczby osobołat terapii ezetymibem. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono zakres zmienności parametrów modelu regresji liniowej (średnia i 95% przedział predykcji) oraz zakres zmienności wskaźnika adherencji. ....	28
Tabela 5. Wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a i b rozporządzenia [3]. Wyniki zaokrąglone, wielkość populacji w ujęciu liczby osobołat terapii. Wariant analizy podstawowej. ....	29
Tabela 6. Warianty oceny wpływu refundacji wnioskowanej technologii na wysokość jej wykorzystania wśród chorych z analizowanej populacji.....	31
Tabela 7. Liczba osobołat terapii przejmowana przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Wariant analizy podstawowej. ....	31
Tabela 8. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. Wielkości populacji w ujęciu liczby osobołat terapii. W nawiasach podano wyniki skrajnych wariantów: minimalnego i maksymalnego. ....	33
Tabela 9. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych.....	34
Tabela 10. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ramach analizy podstawowej oraz pozostałe parametry analizy wpływu na budżet. ....	39
Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości. ....	40
Tabela 12. Estymowane zużycie zasobów medycznych i wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w 2017 roku.....	42
Tabela 13. Wyniki wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy wpływu na budżet. ....	43
Tabela 14. Wyniki wariantu minimalnego. ....	43
Tabela 15. Wyniki wariantu maksymalnego. ....	44
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości. ....	47
Tabela 17. Zużycie zasobów medycznych. ....	49
Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT. ....	62

### Spis wykresów

Wykres 1. Liczba zrefundowanych opakowań ezetymibu w kolejnych kwartałach od stycznia 2012 roku.....	26
--	----

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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.



#### 14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	PAŻ 2018; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	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 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 wrz 2018 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie)</li> </ul>	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnice w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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 <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> <li>minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabeli 10.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajęcia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentów), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	Rozdziały 2.1.,2.7.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	Rozdziały 2.1.,2.7.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	Rozdziały 2.1.,2.7.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	Rozdziały 2.1.,2.7.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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 <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają 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 komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.;	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
<b>Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.2.-3.3.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.3.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentów z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ezehron 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 <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>faworyzowania niektórych grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych)</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

<sup>a</sup> 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; <sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia