



Ezetymib + atorwastatyna (Mizetam[®]) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Analiza ekonomiczna

Warszawa, czerwiec 2021

healthquest.pl

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Polpharma SA
ul. Bobrowiecka 6
00-728 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę Polpharma SA.



Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy	7
1.2 Komparatory	7
1.3 Populacja	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej	8
1.5 Perspektywa	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii	9
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	10
1.9 Ustalanie ceny progowej	10
2 Metodyka analizy	11
2.1 Opis modelu	11
2.2 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	11
2.3 Struktura zużycia zasobów i koszty	12
2.3.1 Mizetam®	12
2.3.2 Koszt technologii opcjonalnych	14
2.4 Zestawienie parametrów	16
2.5 Zakres analizy wrażliwości	16
2.6 Walidacja modelu	18
2.6.1 Walidacja wewnętrzna	18
2.6.2 Walidacja zewnętrzna	18
2.6.3 Walidacja konwergencji	18
3 Wyniki	19
3.1 Wyniki analizy podstawowej	19
3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości	22
4 Ograniczenia	28
5 Dyskusja	30
6 Wnioski końcowe	32
Aneks 1. Przegląd użyteczności	33
Metodyka przeglądu	33
Wyniki przeglądu	33
Omówienie włączonych badań	35
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych	37

Metodyka przeglądu.....	37
Wyniki przeglądu	38
Aneks 3. Zestawienie parametrów.....	40
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel	42
Spis rysunków	44
Spis tabel.....	45
Bibliografia.....	46

Wykaz skrótów i akronimów

AEK	analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
■	■
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
HCT	hydrochlorotiazyd
HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
MZ	Minister Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	Polski Złoty
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
SPC	lek złożony (ang. <i>single pill combination</i>)
VAL	walsartan

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Mizetam® (ezetymib + atorwastatyna) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, produkt leczniczy Mizetam® jest aktualnie zarejestrowany jako:

- leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą, u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nie-rodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu które są podawane w takich samych dawkach.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analizę kosztów terapii lekiem złożonym Mizetam® przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib i atorwastatyna) w dawkach identycznych jak w preparacie Mizetam®.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Mizetam®:

- Mizetam®, 10 mg + 10 mg x 30 tab.;
- Mizetam®, 10 mg + 20 mg x 30 tab.;
- Mizetam®, 10 mg + 40 mg x 30 tab.

Metodyka

[REDAKTOWANE]

Ze względu na porównywalną skutecznością oraz porównywalny profil bezpieczeństwa terapii jedną tabletką zawierającą dwie substancje (ezetymib + atorwastatyna) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame dwie substancje, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). W nawiązaniu do informacji przedstawionych powyżej, w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii skojarzonej ezetymibem i atorwastatyną stosowanymi w jednej tabletkie oraz terapii za pomocą dwóch oddzielnych tabletek ezetymibu i atorwastatyny, a analizę oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia. Przeprowadzono oszacowanie ilorazu kosztu i efektu, w którym przyjęto tożsame założenia jak w analizie minimalizacji kosztów, tj. porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo obu ocenianych interwencji. Szacunki ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności specyficznych dla polskiej populacji (przez wzgląd na to, że hipercholesterolemia nie wpływa

negatywnie na jakość życia pacjentów, co podkreślono w publikacji Mulder 2020). W modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. koszty monitorowania leczenia), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii. [REDACTED]

Wyniki

Dla perspektywy wspólnej, terapia z wykorzystaniem wszystkich wnioskowanych prezentacji preparatu Mizetam® (pojedyncza tabletką zawierająca dwie substancje, tj. ezetymib + atorwastatyna) okazała się tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii przy użyciu oddzielnych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego.

Dla perspektywy płatnika publicznego, tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii przy użyciu oddzielnych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego jest jedynie Mizetam® w dawce 10 mg + 40 mg.

Analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej i wskazała na dużą stabilność uzyskiwanych wartości.

Interpretując wyniki analizy dla perspektywy płatnika publicznego, należy zwrócić uwagę, że wnioskowane wskazanie dla Mizetam® jest szersze od wskazań dla refundowanych prezentacji ezetymibu. Warto podkreślić, że obecne wskazania refundacyjne dla ezetymibu całkowicie odstają od wytycznych klinicznych i znacznie ograniczają dostęp do tej terapii. Jednocześnie, w ramach analizy nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie proporcji pacjentów, którzy będą stosowali wnioskowaną technologię w zakresie wskazań zdefiniowanych dla obecnie refundowanych preparatów ezetymibu. W analizie w sposób sztuczny zaniżono koszty refundacji po stronie NFZ co skutkuje niekorzystnymi wynikami dla analizy dla perspektywy NFZ. W rzeczywistości (patrz analiza złożona przed uzupełnieniem analiz), koszty jednostkowe ponoszone na refundację preparatów ezetymibu i atorwastatyny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym są niemal zawsze wyższe od kosztów wnioskowanej technologii w zakresie wskazań dla ezetymibu objętych obecnie refundacją. W tym kontekście należy zwrócić większą uwagę na wyniki analizy wpływu na budżet, które wskazują na oszczędności związane z wprowadzeniem wnioskowanej technologii.

Podsumowanie

Podsumowując, dla perspektywy wspólnej preparat Mizetam®, niezależnie od analizowanej dawki, jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii przy użyciu oddzielnych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego. [REDACTED]

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Mizetam® (ezetymib + atorwastatyna) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Analizę kosztów terapii lekiem złożonym Mizetam® przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib i atorwastatyna) w dawkach identycznych jak w preparacie Mizetam®.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Mizetam®:

- Mizetam®, 10 mg + 10 mg x 30 tab.;
- Mizetam®, 10 mg + 20 mg x 30 tab.;
- Mizetam®, 10 mg + 40 mg x 30 tab.

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla preparatu Mizetam® wraz z uzasadnieniem został opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Mizetam]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, produkt leczniczy Mizetam® jest aktualnie zarejestrowany jako:

- leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą, u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nie-rodzinną) lub mieszaną hipertlipidemią już kontrolowaną za pomocą **atorwastatyny i ezetymibu** które są podawane w takich samych dawkach.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Mizetam® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu ezetymibu i atorwastatyny w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Mizetam®.

Wybór powyższego komparatora jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.3 Populacja

Wnioskowana jest refundacja produktu złożonego Mizetam® (ezetymib/atorwastatyna) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL [ChPL Mizetam], produkt leczniczy Mizetam® jest aktualnie zarejestrowany jako:

- leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą, u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu które są podawane w takich samych dawkach.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku około 48 lat (co odpowiada wiekowi populacji z badań użyteczności zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym, tj. badania Mulder 2020).

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną tabletką zawierającą dwie substancje (ezetymib + atorwastatyna) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame dwie substancje przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). Podobne założenie przyjęto również w innych analizach ekonomicznych, w których porównywano terapię jedną tabletką zawierającą dwie substancje względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame dwie substancje [AWA Atozet, AWA Valtricom].

1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami, [Rozporządzenie MZ 2012] analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie przyjęto 30-dniowy horyzont analizy. Wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora (te same substancje czynne). Przyjęty 30-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań preparatu Mizetam® (tj. 30 tabletek).

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

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Mizetam®:

- Mizetam®, 10 mg + 10 mg x 30 tab.;
- Mizetam®, 10 mg + 20 mg x 30 tab.;
- Mizetam®, 10 mg + 40 mg x 30 tab.

Jak wyjaśniono szczegółowo w APD, w ramach analizy podstawowej uwzględniono refundację preparatu Mizetam® w ramach istniejącej grupy limitowej, tj. grupa 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. [APD Mizetam]. Ceny wszystkich wnioskowanych prezentacji zostały oszacowane w oparciu o podstawę limitu dla grupy 48.0 – na preparacie Ezoleta® 10 mg – patrz Tab. 1.

Tab. 1. Ceny preparatu Mizetam®.

Kategoria	Mizetam®, 10 mg/10 mg x 30 tab.	Mizetam®, 10 mg/20 mg x 30 tab.	Mizetam®, 10 mg/40 mg x 30 tab.
Cena zbytu netto [PLN]	■	■	■
Urzędowa cena zbytu [PLN]	■	■	■
Cena hurtowa brutto [PLN]	■	■	■
Cena detaliczna [PLN]	■	■	■
Wysokość limitu finansowania [PLN]	■	■	■

Kategoria	Mizetam®, 10 mg/10 mg x 30 tab.	Mizetam®, 10 mg/20 mg x 30 tab.	Mizetam®, 10 mg/40 mg x 30 tab.
Odpłatność (%)	■	■	■
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	■	■	■
Koszt NFZ [PLN]	■	■	■

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przewidział schematu podziału ryzyka (RSS).

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (terapia skojarzona ezetymibem i atorwastatyną w jednej tabletkce), przy której całkowity koszt terapii wnioskowaną interwencją zrówna się z kosztem terapii ezetymibem i atorwastatyną podawanymi w dwóch oddzielnych tabletkach.

Należy zwrócić uwagę, że przy istniejących regulacjach prawnych nie ma możliwości obliczenia ceny progowej dla preparatów Mizetam® w analizie wykonywanej z perspektywy płatnika publicznego, w przypadku gdy koszt terapii powyższymi preparatami jest niższy od kosztów terapii ezetymibem i atorwastatyną stosowanymi w oddzielnych tabletkach (w przypadku powyższych preparatów, po uwzględnieniu ceny progowej wyznaczonej dla podstawy limitu, koszt terapii powyżej wymienionymi preparatami był nadal niższy względem kosztu terapii uwzględnioną technologią opcjonalną), gdyż limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatów Mizetam®, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatów Mizetam® może być (teoretycznie) dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny).

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ceny progowe wyznaczono dla wszystkich analizowanych wariantów (w tym wszystkich uwzględnionych prezentacji preparatu Mizetam®) z perspektywy wspólnej. W przypadku perspektywy płatnika publicznego, ceny progowe wyznaczono jedynie w przypadku gdy koszt terapii preparatami Mizetam® był wyższy od kosztów terapii uwzględnioną technologią opcjonalną.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę ilorazu kosztu i efektu (CUR). W przypadku CUR, ze względu na założenie porównywalnej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii (co wpływa na uzyskanie jednakowej wartości QALY w przypadku obu porównywanych schematów leczenia), ceny progowe są tożsame jak w przypadku CMA.

Wyliczenia ceny progowej przedstawiano w arkuszu: „Analiza podstawowa”.

2 Metodyka analizy

2.1 Opis modelu

Ze względu na porównywalną skutecznością oraz porównywalny profil bezpieczeństwa terapii jedną tabletką zawierającą dwie substancje (ezetymib + atorwastatyna) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame dwie substancje, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii skojarzonej ezetymibem i atorwastatyną stosowanymi w jednej tabletkie oraz terapii za pomocą dwóch oddzielnych tabletek ezetymibu i atorwastatyny, a analizę oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia. Dodatkowo przeprowadzono również analizę ilorazu kosztu i efektu, w której przyjęto tożsame założenia jak w analizie minimalizacji kosztów dotyczące porównywalnej skuteczności wnioskowanej interwencji i uwzględnionej technologii opcjonalnej. Szacunki ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności specyficznych dla polskiej populacji (tj. w publikacji Mulder 2020, podkreślono, że wartości użyteczności uzyskane w grupie pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) są zbliżone do wartości użyteczności dla ogólnej populacji z Holandii, co oznacza, że FH nie wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów; ze względu na wyniki z kraju europejskiego, przybliżono, na potrzeby analizy, wartości użyteczności jako specyficzne dla populacji polskiej). W modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. kosztów monitorowania leczenia), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

2.2 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

W publikacji Mulder 2020, podkreślono, że wartości użyteczności uzyskane w grupie pacjentów z HeFH są zbliżone do wartości użyteczności dla ogólnej populacji z Holandii, co oznacza, że FH nie wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów. Średnia wartość użyteczności dla ogólnej populacji Holandii wynosi 0,869. W związku z podanymi wartościami dla kraju europejskiego, w niniejszej analizie przyjęto jako wartości użyteczności aktualne wartości oszacowane dla populacji polskiej.

Dane dotyczące wartości użyteczności w populacji ogólnej zaczerpnięto z badania Golicki 2021, obejmującego polskie normy populacyjne dla kwestionariusza EQ-5D-5L. Wartości użyteczności przedstawione w niniejszej publikacji skategoryzowano w zależności od przedziału wiekowego. Na podstawie badania Mulder 2020 określono średni wiek pacjentów z wnioskowanym wskazaniem na poziomie 48 lat (patrz rozdział 1.3). W analizie podstawowej wykorzystano wartość użyteczności przypisaną osobom z przedziału wiekowego 45–54 lata [w niniejszej analizie wykorzystano średnie wartości użyteczności, oszacowane dla całej populacji, tj. mężczyzn i kobiet łącznie – dane przedstawione w publikacji Golicki 2021]).

W Tab. 2 podsumowano wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Tab. 2. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Wariant analizy	Wiek (lata)	Populacja ogólna [Golicki 2021]
Analiza podstawowa i analiza wrażliwości	45-54	0,9350

2.3 Struktura zużycia zasobów i koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt wnioskowanych prezentacji preparatu Mizetam®;
- koszt technologii opcjonalnych (refundowane preparaty ezetymibu i atorwastatyny).

Analizę oparto na oszacowanym koszcie za tabletkę preparatów ezetymibu 10 mg, atorwastatyny 10 mg, 20 mg, 40 mg oraz koszcie za tabletkę wnioskowanych prezentacji preparatów Mizetam®.

W modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. kosztów monitorowania leczenia, kosztów leczenia działań niepożądanych), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

2.3.1 Mizetam®

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Mizetam®:

- Mizetam®, 10 mg + 10 mg x 30 tab.;
- Mizetam®, 10 mg + 20 mg x 30 tab.;
- Mizetam®, 10 mg + 40 mg x 30 tab.

Ceny zbytu netto preparatów Mizetam® przyjęto zgodnie z założeniami wnioskodawcy. Jak przedstawiono w rozdziale 1.7, w ramach analizy uwzględniono refundację preparatów Mizetam® w ramach istniejącej grupy limitowej, tj. grupy 48.0 Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 21.04.2021), podstawą limitu w grupie 48.0 jest preparat Ezoleta, tabl. powł., 10 mg (kod EAN: 05909991311407). W Tab. 3 przedstawiono oszacowanie cen i odpłatności produktu Mizetam®, w przypadku uwzględnienia refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej.

Tab. 3. Koszt preparatów Mizetam® – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 48.0.

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna * [PLN]	Wysokość limitu finansowania* [PLN]	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Koszt za tabletkę, NFZ [PLN]	Koszt za tabletkę, wspólna [PLN]
Mizetam®, 10 mg/10 mg x 30 tab.	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted header]

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

[Redacted footer]

2.3.2 Koszt technologii opcjonalnych

[Redacted content]

W przypadku technologii opcjonalnych, w analizie podstawowej uwzględniono średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji, tj. koszt ważony udziałem w rynku wszystkich preparatów zawierających daną substancję. Dane sprzedażowe dla poszczególnych preparatów przyjęto na podstawie informacji raportowanych w sprawozdaniu NFZ za rok 2020 (Załącznik IV.14_łączna_sprzedaż_w_aptekach) – dane sprzedażowe za okres styczeń-grudzień 2020. Jako jeden ze scenariuszy wrażliwości analizowano również opcję, w przypadku której koszt poszczególnych substancji uwzględnionych w ramach technologii opcjonalnej oszacowano na podstawie danych raportowanych we wspomnianym sprawozdaniu NFZ (dane za okres styczeń-grudzień 2020).

W zakresie kosztów technologii opcjonalnych, w niniejszej analizie uwzględniono jeszcze jeden scenariusz wrażliwości. W celu uwzględnienia kosztu najtańszych preparatów zawierających analizowane substancje, w analizie uwzględniono średnią ważoną cenę ze wszystkich preparatów znajdujących się poniżej limitu + cenę preparatu wyznaczającego limit w danej grupie.

Podsumowując, w zakresie kosztu technologii opcjonalnych, w analizie podstawowej uwzględniono:

- średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ.

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące scenariusze:

- średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ (rzeczywisty koszt ponoszony na refundację preparatów ezetymibu i atorwastatyny);
- średni ważony koszt za tabletkę wszystkich preparatów znajdujących się poniżej limitu + limit .

2.3.2.1 Ezetymib

Koszt ezetymibu oszacowano dla dawki 10 mg. W analizie podstawowej koszt oszacowano na podstawie danych raportowanych w obwieszczeniu MZ z uwzględnieniem danych sprzedażowych zawartych w sprawozdaniu NFZ za rok 2020.

W ramach analiz wrażliwości testowano następujące opcje:

- średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ;
- średni ważony koszt za tabletkę wszystkich preparatów znajdujących się poniżej limitu + limit (najtańsze preparaty znajdujące się na liście refundacyjnej).

W Tab. 6 zestawiono wykorzystane w analizie szacunki kosztu ezetymibu (koszty wyrażono jako koszt 1 tabletki).

Tab. 6. Koszt ezetymibu (koszt za 1 tabletkę).

Dawka ezetymibu	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Analiza podstawowa [PLN]	Średni ważony koszt za tabletkę najtańszych preparatów [PLN]	Średni ważony koszt za tabletkę w sprawozdaniu NFZ [PLN]	Analiza podstawowa [PLN]	Średni ważony koszt za tabletkę najtańszych preparatów [PLN]	Średni ważony koszt za tabletkę w sprawozdaniu NFZ [PLN]

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

2.3.2.2 Atorwastatyna

Koszt atorwastatyny oszacowano oddzielnie dla dawki 10 mg, 20 mg oraz dawki 40 mg. Jak wspomniano w rozdziale 0, w analizie podstawowej koszt oszacowano na podstawie danych raportowanych w obwieszczeniu MZ z uwzględnieniem danych sprzedażowych zawartych w sprawozdaniu NFZ za rok 2020.

W ramach analiz wrażliwości testowano następujące opcje:

- średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ;
- średni ważony koszt za tabletkę wszystkich preparatów znajdujących się poniżej limitu + limit (najtańsze preparaty znajdujące się na liście refundacyjnej).

W Tab. 7 zestawiono wykorzystane w analizie szacunki kosztu atorwastatyny (koszty wyrażono jako koszt 1 tabletki).

Tab. 7. Koszt atorwastatyny (koszt za 1 tabletkę).

Dawka ezetymibu	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Analiza podstawowa [PLN]	Średni ważony koszt za tabletkę najtańszych preparatów [PLN]	Średni ważony koszt za tabletkę w sprawozdaniu NFZ [PLN]	Analiza podstawowa [PLN]	Średni ważony koszt za tabletkę najtańszych preparatów [PLN]	Średni ważony koszt za tabletkę w sprawozdaniu NFZ [PLN]
10 mg	■	■	■	■	■	■
20 mg	■	■	■	■	■	■
40 mg	■	■	■	■	■	■

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

2.4 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.5 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać stabilność uzyskiwanych wyników w zależności od przyjętych założeń i wartości parametrów.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

■
■

- dane kosztowe dla uwzględnionych technologii opcjonalnych, tj. koszt za tabletkę ezetymibu oraz koszt za tabletkę atorwastatyny.

Ze względu na wybrany typ analizy ekonomicznej, tj. minimalizację kosztów, odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego (w modelu należy użyć przycisku „Wariant podstawowy” przy nietestowanych

parametrach analizy) . W Tab. 8 zestawiono parametry testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

Tab. 8. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Parametry wpływające na koszt technologii opcjonalnej, tj. na koszt ezetymibu oraz atorwastatyny	Średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ	Średni ważony koszt za tabletkę wszystkich najtańszych preparatów (preparaty znajdujące się poniżej limitu + limit)	W analizie podstawowej ceny preparatów uwzględnionych w ramach technologii opcjonalnych oszacowano na podstawie danych raportowanych w aktualnym obwieszczeniu MZ. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne źródło, tj. koszty oszacowane na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu NFZ za rok 2020 (rzeczywiste koszty poniesione na refundację preparatów zawierających ezetymib oraz preparatów zawierających atorwastatynę) oraz koszt najtańszych preparatów zawierających analizowane substancje, który uwzględniono jako średnią ważoną cenę ze wszystkich preparatów znajdujących się poniżej limitu + cenę preparatu wyznaczającego limit w danej grupie, rozdział 2.3.2.
B			Średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ	
C (scenariusz wpływający jedynie na wyniki analizy z perspektywy NFZ)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
D (scenariusz wpływający jedynie na wyniki analizy z perspektywy NFZ)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
E (scenariusz wpływający jedynie na wyniki analizy z perspektywy NFZ)	[REDACTED]		[REDACTED]	

MZ – Ministerstwo Zdrowia.

2.6 Walidacja modelu

2.6.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

2.6.2 Walidacja zewnętrzna

Niniejsza analiza stanowi analizę minimalizacji kosztów, w której przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa. W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii skojarzonej ezetymibem i atorwastatyną stosowanymi w jednej tabletkie oraz terapii za pomocą dwóch oddzielnych tabletek, a analizę oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia. Ze względu na uwzględnienie w modelu jedynie danych kosztowych, odstąpiono od przeprowadzania walidacji zewnętrznej.

2.6.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która posłużyłaby do przeprowadzenia walidacji konwergencji.

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

Dla perspektywy płatnika publicznego koszty terapii dla preparatów Mizetam® 10 mg + 10 mg i 10 mg + 20 mg były wyższe a dla Mizetam® 10 mg + 40 mg niższe od kosztów terapii preparatami ezetymibu i atorwastatyny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym – patrz Tab. 9.

Dla perspektywy wspólnej koszty terapii dla wszystkich prezentacji preparatów Mizetam® były niższe od kosztów terapii preparatami ezetymibu i atorwastatyny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym – patrz Tab. 10.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Tab. 9. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ.

Preparaty	Analiza minimalizacji kosztów			Analiza ilorazu kosztu i efektu			
	Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	Koszt preparatu Mizetam [PLN]	Różnica kosztów (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]	QALY	CUR preparatów oddzielnych [PLN]	CUR preparatu Mizetam [PLN]	Różnica CUR (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]
10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■	■	■
Cena progowa [PLN] (ze względu na brak różnic w QALY pomiędzy ocenianymi interwencjami, taka sama dla CMA i CUR)							
10 mg + 10 mg							■
10 mg + 20 mg							■
10 mg + 40 mg							■

CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); CUR – współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*).

Tab. 10. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.

Preparaty	Analiza minimalizacji kosztów			Analiza ilorazu kosztu i efektu			
	Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	Koszt preparatu Mizetam [PLN]	Różnica kosztów (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]	QALY	CUR preparatów oddzielnych [PLN]	CUR preparatu Mizetam [PLN]	Różnica CUR (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]
10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■

Preparaty	Analiza minimalizacji kosztów			Analiza ilorazu kosztu i efektu			
	Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	Koszt preparatu Mizetam [PLN]	Różnica kosztów (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]	QALY	CUR preparatów oddzielnych [PLN]	CUR preparatu Mizetam [PLN]	Różnica CUR (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]
10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■	■	■
Cena progowa [PLN] (ze względu na brak różnic w QALY pomiędzy ocenianymi interwencjami, taka sama dla CMA i CUR)							
10 mg + 10 mg							■
10 mg + 20 mg							■
10 mg + 40 mg							■

CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); CUR – współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*).

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku perspektywy NFZ, niezależnie od przyjętych założeń, koszty terapii Mizetam® w dawce 10 mg + 10 mg, 10 mg + 20 mg niemal zawsze pozostają wyższe od kosztów terapii preparatami ezetymibu i atorwastatyny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym. Wyjątkiem jest scenariusz B (koszt technologii opcjonalnych szacowany w oparciu o średnia ważona cena za tabletkę w sprawozdaniu NFZ), w którym dla preparatu Mizetam® 10 mg + 20 mg koszty terapii były niższe od kosztów terapii preparatami ezetymibu i atorwastatyny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym. W przypadku preparatu Mizetam® 10 mg + 40 mg koszty terapii były zawsze niższe od kosztów terapii preparatami ezetymibu i atorwastatyny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym.

W przypadku perspektywy wspólnej koszty wszystkich prezentacji preparatów Mizetam® były niemal zawsze niższe od kosztów terapii preparatami ezetymibu i atorwastatyny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym. Jedynie w przypadku scenariusza A, w którym po stronie kosztów ponoszonych na technologie opcjonalne testowano średnią ważoną cenę za tabletkę najtańszych preparatów ezetymibu oraz atorwastatyny koszt terapii preparatem Mizetam®: 10 mg + 10 mg był minimalnie wyższy od kosztów terapii oddzielnymi preparatami.

W przypadku analizy ilorazu kosztu i efektu, uzyskano adekwatne wyniki, jak w przypadku analizy minimalizacji kosztów.

Szczegółowe dane z przeprowadzonych analiz wrażliwości podsumowano w Tab. 11, Tab. 12, Tab. 13 oraz Tab. 14.

Tab. 11. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA – perspektywa NFZ.

Scenariusz	Preparaty	Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	Koszt preparatu Mizetam [PLN]	Różnica kosztów (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]
Podstawowy	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
A (Średnia cena z wszystkich preparatów poniżej limitu + limit)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
B (Średnia ważona cena za tabletkę w sprawozdaniu NFZ)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
■	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
■	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
■	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■

Tab. 12. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR – perspektywa NFZ.

Scenariusz	Preparaty	QALY	CUR preparatów oddzielnych [PLN]	CUR preparatu Mizetam [PLN]	Różnica CUR (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]
Podstawowy	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
A (Średnia cena z wszystkich preparatów poniżej limitu + limit)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
B (Średnia ważona cena za tabletkę w sprawozdaniu NFZ)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
■	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
■	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
■	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■

CUR – współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*).

Tab. 13. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA – perspektywa wspólna.

Scenariusz	Preparaty	Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	Koszt preparatu Mizetam [PLN]	Różnica kosztów (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]
Podstawowy	10 mg + 10 mg	████	████	████	████
	10 mg + 20 mg	████	████	████	████
	10 mg + 40 mg	████	████	████	████
A (Średnia cena z wszystkich preparatów poniżej limitu + limit)	10 mg + 10 mg	████	████	████	████
	10 mg + 20 mg	████	████	████	████
	10 mg + 40 mg	████	████	████	████
B (Średnia ważona cena za tabletkę w sprawozdaniu NFZ)	10 mg + 10 mg	████	████	████	████
	10 mg + 20 mg	████	████	████	████
	10 mg + 40 mg	████	████	████	████
████████████████████	10 mg + 10 mg	████	████	████	████
	10 mg + 20 mg	████	████	████	████
	10 mg + 40 mg	████	████	████	████
████████████████████	10 mg + 10 mg	████	████	████	████
	10 mg + 20 mg	████	████	████	████
	10 mg + 40 mg	████	████	████	████
████████████████████	10 mg + 10 mg	████	████	████	████
	10 mg + 20 mg	████	████	████	████
	10 mg + 40 mg	████	████	████	████

Tab. 14. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR – perspektywa wspólna.

Scenariusz	Preparaty	QALY	CUR preparatów oddzielnych [PLN]	CUR preparatu Mizetam [PLN]	Różnica CUR (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]
Podstawowy	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
A (Średnia cena z wszystkich preparatów poniżej limitu + limit)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
B (Średnia ważona cena za tabletkę w sprawozdaniu NFZ)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
■	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
■	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
■	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■

CUR – współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*).

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Wnioskowane wskazanie jest szersze niż wskazanie dla aktualnie refundowanych preparatów ezetymibu. Nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie proporcji pacjentów, którzy będą stosowali wnioskowana technologie w zakresie wskazań zdefiniowanych dla obecnie refundowanych preparatów ezetymibu. [REDACTED]

[REDACTED] Warto podkreślić, że tym samym w sposób sztuczny zaniżono koszty refundacji po stronie NFZ co skutkuje niekorzystnymi wynikami dla analizy dla perspektywy NFZ. W rzeczywistości (patrz analiza złożona przed uzupełnieniem analiz), koszty jednostkowe ponoszone na refundację preparatów ezetymibu i atorwastatyny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym są niemal zawsze wyższe od kosztów wnioskowanej technologii.

- Arbitralny wybór krótkiego horyzontu obserwacji. Hipercholesterolemia jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 1 miesiąc, jednak należy podkreślić, że wybór horyzontu obserwacji nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora (te same substancje czynne stosowane w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego). Przyjęty 30-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań preparatu Mizetam® (tj. 30 tabletek).
- W analizie wykorzystano dane sprzedażowe zawarte w sprawozdaniu NFZ za rok 2020 r. Powyższe dane dotyczą okresu styczeń-grudzień 2020, natomiast aktualne obwieszczenie pochodzi z kwietnia 2021 i dotyczy listy leków refundowanych od maja b.r. Dostępne są dane z komunikatów NFZ DGL, nie mniej należy podkreślić, że dane z komunikatów są okresowo korygowane, stad w analizie zdecydowano się na wykorzystanie dawnych przedstawionych w sprawozdaniu NFZ za 2020 rok co pozwala zoptymalizować wiarygodność danych wykorzystanych do oszacowania udziału w rynku poszczególnych refundowanych preparatów ezetymibu i atorwastatyny.

[REDACTED]

- W ramach analizy ilorazu kosztu i efektu założono, że wartości użyteczności dla populacji pacjentów z hipercholesterolemią są takie same jak w przypadku populacji ogólnej. W publikacji Mulder 2020, podkreślono, że wartości użyteczności uzyskane w grupie pacjentów z HeFH są zbliżone do wartości użyteczności dla ogólnej populacji

z Holandii, co oznacza, że FH nie wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów. Ze względu na powyższe wyniki dotyczące kraju europejskiego przybliżono, na potrzeby analizy, wartości użyteczności jako specyficzne dla populacji polskiej). Ogólna wartość użyteczności raportowana dla polskiej populacji będącej w przedziale wiekowym od 55 do 64 (średni wiek pacjentów w badaniu Mulder 2020 wyniósł 48 lat) wynosi 0,9350 (wartość oszacowana przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-3L [Golicki 2021]). Należy podkreślić, że analiza ilorazu kosztu i efektu w przypadku braku różnic w skuteczności terapii i braku możliwości pokazania wartości inkrementalnych, jest analizą nieinformatywną dla płatnika tj. nie wnosi żadnej wartości w kontekście ustawy refundacyjnej.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Mizetam® (ezetymib + atorwastatyna) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Analizę kosztów terapii lekiem złożonym Mizetam® przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib i atorwastatyna) w dawkach identycznych jak w preparacie Mizetam®.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Mizetam®:

- Mizetam®, 10 mg + 10 mg x 30 tab.;
- Mizetam®, 10 mg + 20 mg x 30 tab.;
- Mizetam®, 10 mg + 40 mg x 30 tab.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Dla perspektywy wspólnej, we wszystkich wariantach analizy podstawowej, terapia z wykorzystaniem wszystkich wnioskowanych prezentacji preparatu Mizetam® (pojedyncza tabletką zawierająca dwie substancje, tj. ezetymib + atorwastatyna) okazała się tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii przy użyciu oddzielnych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego. Dla perspektywy płatnika publicznego tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii przy użyciu oddzielnych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego jest jedynie Mizetam® w dawce 10 mg + 40 mg. Analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej i wskazała na dużą stabilność uzyskiwanych wartości.

Interpretując wyniki analizy dla perspektywy płatnika publicznego, należy zwrócić uwagę, że wnioskowane wskazanie dla Mizetam® jest szersze od wskazań dla refundowanych prezentacji ezetymibu. Warto podkreślić, że obecne wskazania refundacyjne dla ezetymibu całkowicie odstają od wytycznych klinicznych i znacznie ograniczają dostęp do tej terapii. Jednocześnie, w ramach analizy nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie proporcji pacjentów, którzy będą stosowali wnioskowaną technologię w zakresie wskazań zdefiniowanych dla obecnie refundowanych preparatów ezetymibu. W analizie w sposób sztuczny zaniżono koszty refundacji po stronie NFZ co skutkuje niekorzystnymi wynikami dla analizy dla perspektywy NFZ. W rzeczywistości (patrz analiza złożona przed uzupełnieniem analiz), koszty jednostkowe ponoszone na refundację preparatów ezetymibu i atorwastatyny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym są niemal zawsze wyższe od kosztów wnioskowanej technologii w zakresie wskazań dla ezetymibu objętych obecnie refundacją. W tym kontekście należy zwrócić większą uwagę na wyniki analizy wpływu na budżet, które wskazują na oszczędności związane z wprowadzeniem wnioskowanej technologii.

W wyniku systematycznego przeglądu baz danych nie zidentyfikowano żadnej opublikowanej analizy ekonomicznej, w której oceniano by koszty i efekty terapii lekiem złożonym ezetymib/atorwastatyna na tle terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib i atorwastatyna) zarówno w populacji

wskazanej we wniosku, jak i w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (strategii przeszukiwania nie zawężano do populacji docelowej).

6 Wnioski końcowe

Podsumowując, dla perspektywy wspólnej preparat Mizetam®, niezależnie od analizowanej dawki, jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii przy użyciu oddzielnych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego. Z perspektywy płatnika publicznego, obecne ograniczenia refundacyjne dla ezetymibu powodują, że tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii przy użyciu oddzielnych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego jest jedynie Mizetam® w dawce 10 mg + 40 mg.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) i poszukiwano w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z hipercholesterolemią z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu,
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełno tekstowe.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 01.06.2021. – pacjenci z hipercholesterolemią.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Hypercholesterolemia"[Mesh]	26 210
#2	Hypercholesterolemia*[Text Word]	42 970
#3	High Cholesterol Level*[Text Word]	728
#4	Elevated Cholesterol*[Text Word]	1 276
#5	Hypercholesteremia*[Text Word]	1 261
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	44 452
#7	Euroqol [Text Word]	6 418
#8	EQ-5D [Text Word]	9 347
	#7 OR #8	12 221
	#6 AND #9	6

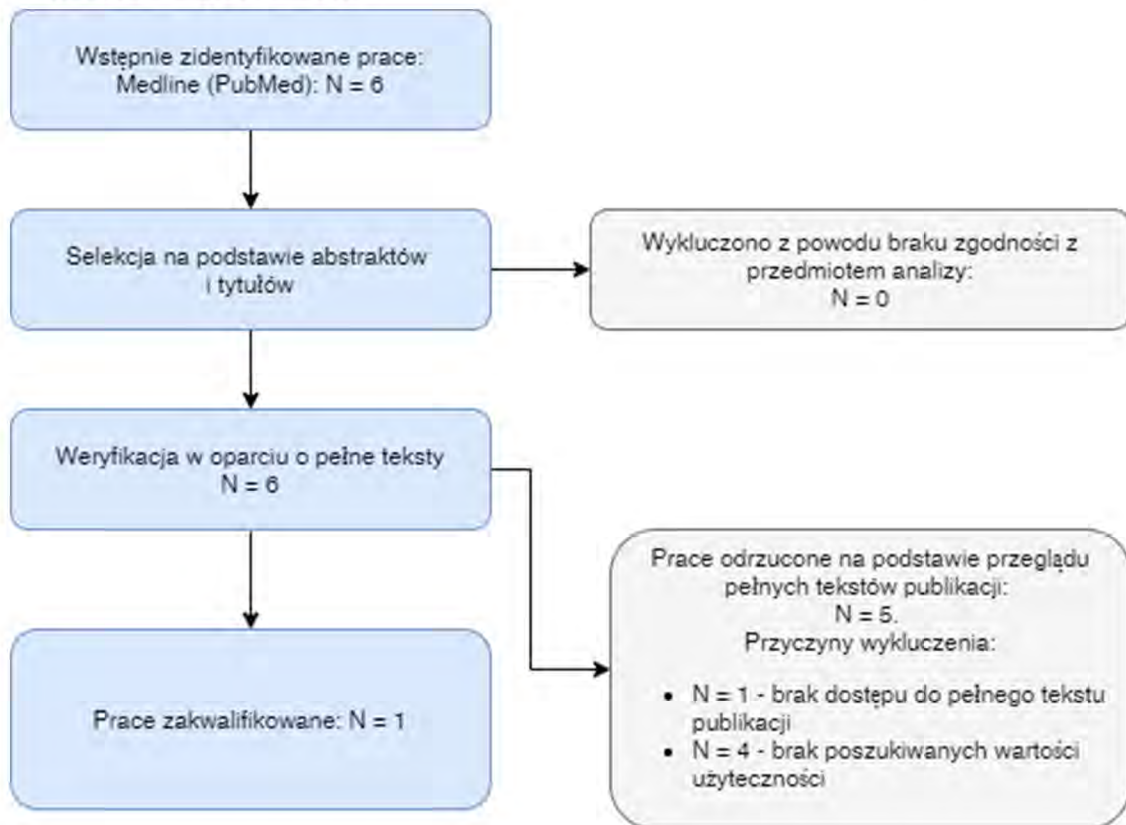
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 6 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod

względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono 1 pracę.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W Tab. 16 oraz Tab. 17 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Tab. 16. Prace włączone do przeglądu wartości użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Mulder 2020	Mulder JWCM, Galema-Boers AMH, de Jong-Verweij LM, Hazelzet JA, Roeters van Lennep JE. The development and first results of a health-related outcomes set in familial hypercholesterolemia (FH) patients: Knowledge is health. <i>Atherosclerosis</i> . 2020 Jan;293:11-17.

Tab. 17. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Rozdrigues 2018	Rodrigues AM, Gregório MJ, Sousa RD, Dias SS, Santos MJ, Mendes JM, Coelho PS, Branco JC, Canhão H. Challenges of Ageing in Portugal: Data from the EpiDoC Cohort. Acta Med Port. 2018 Feb 28;31(2):80-93.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Cho 2020	Cho J, Kwak N, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, Han SK. Sleep duration and health-related quality of life in Korean adults: 2007-2015 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Sleep Breath. 2020 Jun;24(2):725-733.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Kim 2019	Kim YJ, Han KD, Cho KH, Kim YH, Park YG. Anemia and health-related quality of life in South Korea: data from the Korean national health and nutrition examination survey 2008-2016. BMC Public Health. 2019 Jun 13;19(1):735.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Baek 2016	Baek MK, Kim YS, Kim EY, Kim AJ, Choi WJ. Health-Related Quality of Life in Korean Adults with Hearing Impairment: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010 to 2012. PLoS One. 2016 Oct 6;11(10):e0163999.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Mamedov 2011	Mamedov MN, Didigova RT, Ugurchieva ZO, Inarokova AM. [Priorities of secondary prevention of ischemic heart disease in conditions of a depressive region: preliminary results of the North Caucasian project]. Kardiologija. 2011;51(12):4-10.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 1 badanie, które spełniło kryteria włączenia do niniejszej analizy pod względem raportowanych wartości użyteczności.

Zidentyfikowany przegląd jest aktualny (tj. nie minęło 5 lat od daty publikacji przeglądu), został przeprowadzony w co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE, The Cochrane Library) oraz zawiera wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W badaniu Mulder 2020 wykazano, że pacjenci z HeFH, mają zbliżone wartości użyteczności do populacji ogólnej.

W Tab. 18 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanym badaniu.

Tab. 18. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Opracowanie pierwotne		

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Mulder 2020	<p>Pacjenci z HeFH z Holandii. Kwestionariusz: EQ-5D=5L N=429</p> <p>Pacjentów podzielono na dwie grupy, w zależności od poziomu wiedzy na temat HeFH, tj. pacjenci z niewystarczającym poziomem wiedzy na temat swojego schorzenia (N=184) oraz pacjenci z wystarczającym poziomem wiedzy na temat swojego schorzenia (N=245).</p> <p>Wyniki raportowane w formie mediany i IQR.</p>	<p>Wyniki raportowane w formie mediany i IQR.</p> <p>Pacjenci z niewystarczającym poziomem wiedzy: 0,8872 (0,7877; 1,0000)</p> <p>Pacjenci z wystarczającym poziomem wiedzy: 0,8872 (0,8499; 1,0000)</p> <p>W publikacji Mulder 2020, podkreślono, że wartości użyteczności uzyskane w grupie pacjentów z HeFH są zbliżone do wartości użyteczności dla ogólnej populacji z Holandii, co oznacza, że FH nie wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów. Średnia wartość użyteczności dla ogólnej populacji Holandii wynosi 0,869.</p>

HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); SD – odchylenie standardowe.

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) z kosztami i efektami stosowania terapii skojarzonej ezetymibem i atorwastatyną podawanymi osobno w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania ezetymibu i atorwastatyny w jednej tabletkie z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej, tj. terapii ezetymibem i atorwastatyną podawanymi w dwóch oddzielnych tabletkach;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczono pod względem wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 19 i Tab. 20.

Tab. 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 08.06.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Ezetimibe[MeSH Terms]	2 259
#2	Ezetimibe [Text Word]	3 786

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	#1 OR #2	3 786
#4	Atorvastatin[MeSH Terms]	6 808
#5	Atorvastatin[Text Word]	10 202
#6	#4 OR #5	10 202
#7	#3 AND #6	462
#8	Economics[MeSH Terms]	619 931
#9	Economic*[Text Word]	715 838
#10	cost*[Text Word]	763 330
#11	#8 OR #9 OR #10	1 421 373
#12	#7AND #11	34

Tab. 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 08.06.2021.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Ezetimibe] explode all trees	778
#2	Ezetimibe	1 773
#3	#1 OR #2	1 773
#4	MeSH descriptor: [Atorvastatin] explode all trees	1 765
#5	Atorvastatin	5 544
#6	#4 OR #5	5 544
#7	#3 AND #6	437
#8	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	12 876
#9	Economic*	33 666
#10	cost*	86 574
#11	#8 OR #9 OR #10	99 358
#12	#7 AND #11	21

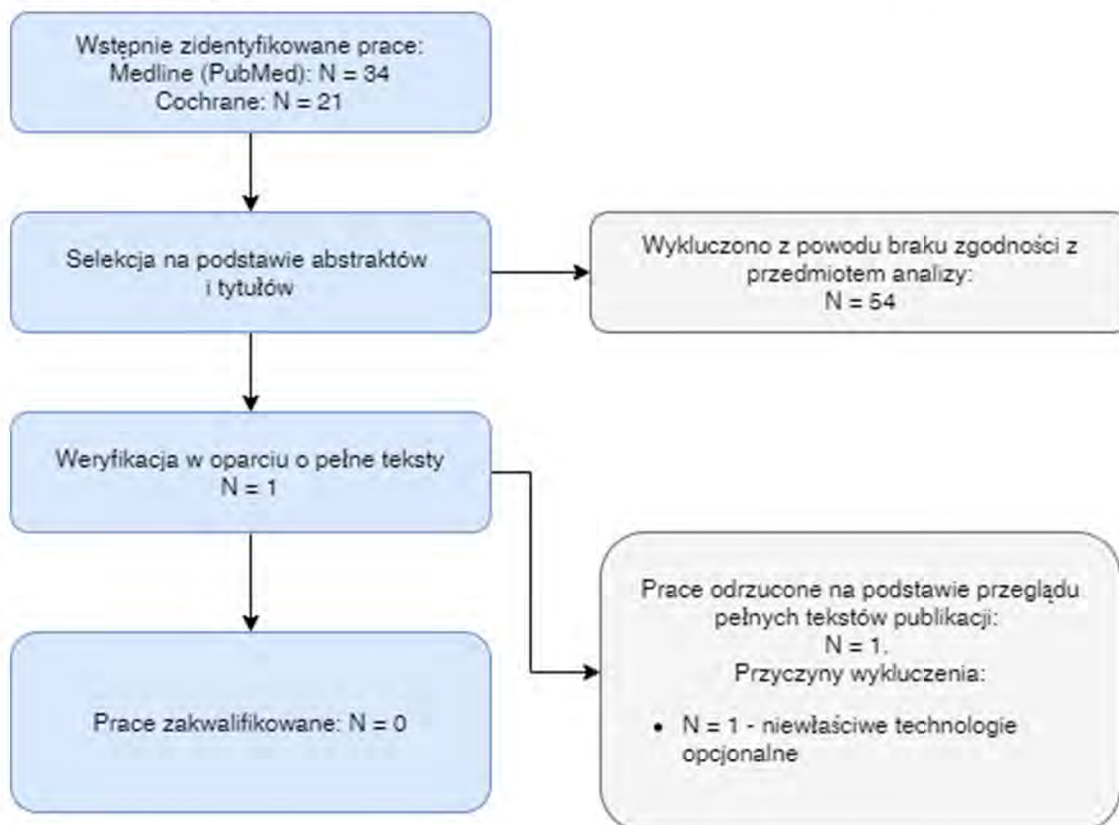
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 55 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

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

przeszukiwania nie zawężano do populacji docelowej). Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.






W Tab. 21 zestawiono prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 21. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Schlackow 2019	Schlackow I, Kent S, Herrington W, Emberson J, Haynes R, Reith C, Collins R, Landray MJ, Gray A, Baigent C, Mihaylova B; SHARP Collaborative Group. Cost-effectiveness of lipid lowering with statins and ezetimibe in chronic kidney disease. <i>Kidney Int.</i> 2019 Jul;96(1):170-179.	Porównanie z niewłaściwą technologią opcjonalną.

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 22. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie	Rozporządzenie MZ 2012, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	Brak dyskontowanie ze względu na krótki horyzont, tj. horyzont poniżej 1 roku	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	30 dni	Nie	Wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora, rozdział 1.6
Populacja		Nie	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, rozdział 1.3
Dane demograficzne			
Wiek pacjentów	48 lat	Nie	Wiek określony na podstawie danych z badania Mulder 2020, rozdział 1.3
Wartości użyteczności			
Wartość użyteczności dla populacji leczonej	0,9350	Nie	Wartość wyznaczona na podstawie polskich norm populacyjnych dla EQ-5D-5L [Golicki 2021], rozdział 2.2
Zużycie zasobów i koszty			
Koszt preparatu Mizetam® (cena za tabletkę)		Tak	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszt ezetymibu (cena za tabletkę)	Perspektywa NFZ: ezetymib 10 mg: 0,3206 PLN Perspektywa wspólna: ezetymib 10 mg: 0,7771 PLN	Tak	Koszty wyznaczone na podstawie danych raportowanych w aktualnym obwieszczeniu MZ, danych sprzedażowych NFZ (sprawozdanie za rok 2020), rozdział 2.3.2.1
Koszt atorwastatyny (cena za tabletkę)	[REDACTED]	Tak	Koszty wyznaczone na podstawie danych raportowanych w aktualnym obwieszczeniu MZ, danych sprzedażowych NFZ (sprawozdanie za rok 2020), rozdział 2.3.2.2

MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel.

Wykorzystany w analizie model umożliwia oszacowanie kosztów terapii ezetymib/atorwastatyna stosowanych w jednej tabletkie względem ezetymibu i atorwastatyny stosowanym w dwóch oddzielnych tabletkach.

Model zawiera arkusze podzielone na 5 głównych grup:

- arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem białym):
 - „Start” – arkusz startowy;
 - „Wprowadzenie” – arkusz zawierający skrócony opis modelu, informacje na temat kodowania kolorów komórek, tj. informacje dotyczące tego, które komórki są modyfikowalne oraz informacje odnośnie do sposobu nawigacji po całym modelu;
- arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem szarym):
 - „Ustawienia” – arkusz, w którym definiuje się podstawowe ustawienia analizy;
 - [Redacted]
 - „Dane kosztowe” – oszacowanie kosztów związanych z kosztem analizowanych substancji czynnych;
 - „Kalkulator ceny Mizetam” – kalkulacja kosztów ponoszonych na wnioskowaną prezentację preparatu Mizetam®;
 - „Użyteczności” – podsumowanie wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;
- arkusze wynikowe (oznaczone kolorem niebieskim):
 - „Analiza podstawowa” – wyniki analizy podstawowej minimalizacji kosztów oraz analizy podstawowej ilorazu kosztu i efektu;
 - „Analiza scenariuszy” – wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów;
- arkusze pomocnicze (oznaczone kolorem granatowym):
 - „Dane sprzedażowe (sty-gru 2020)” – podsumowanie danych odnośnie do liczby sprzedanych opakowań preparatów refundowanych w ramach katalogu aptecznego;
 - „Mechanizm” – arkusz z danymi źródłowymi do list rozwijanych.

W modelu uwzględniono również źródła danych wykorzystywanych w celu oszacowania parametrów wejściowych modelu. Opisano je w bezpośrednim pobliżu danych, których dotyczą.

Ponadto model zawiera makra pozwalające na wygodne przechodzenie między arkuszami wynikowymi, a startem modelu. Przyciski pozwalające na uruchamianie makr służących do wygodnego przechodzenia między arkuszami umieszczono w pasku na górze poszczególnych arkuszy.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości można także przeprowadzić dla dowolnego scenariusza indywidualnie, zmieniając parametry w arkuszu „Analiza podstawowa”. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.....	34
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	39

Spis tabel

Tab. 1. Ceny preparatu Mizetam®.....	9
Tab. 2. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie.	12
Tab. 3. Koszt preparatów Mizetam® – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 48.0.....	12
.....	13
.....	14
Tab. 6. Koszt ezetymibu (koszt za 1 tabletkę).....	15
Tab. 7. Koszt atorwastatyny (koszt za 1 tabletkę).	16
Tab. 8. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	17
Tab. 9. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ.	20
Tab. 10. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.	20
Tab. 11. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA – perspektywa NFZ.	23
Tab. 12. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR – perspektywa NFZ.	24
Tab. 13. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA – perspektywa wspólna.	25
Tab. 14. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR – perspektywa wspólna.	26
Tab. 15. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 01.06.2021. – pacjenci z hipercholesterolemią.....	33
Tab. 16. Prace włączone do przeglądu wartości użyteczności.	34
Tab. 17. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.	35
Tab. 18. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.	35
Tab. 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 08.06.2021.	37
Tab. 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 08.06.2021.....	38
Tab. 21. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	39
Tab. 22. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	40

Bibliografia

- AEK Mizetam** Mizetam® (ezetymib/atorwastatyna) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2021.
- AEK Valtricom** Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- APD Mizetam** Mizetam® (ezetymib/atorwastatyna) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- APD Valtricom** Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019.
- AWA Atozet** Wniosek o objęcie refundacją leku Atozet (ezetymib + atorwastatyna) we wskazaniu: „Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza weryfikacyjna, Warszawa 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/139/AWA/AW_OT_4350_10_%20Atozet_AWA_2016.07.29.pdf, dostęp online: 2021.06.03.
- AWA Valtricom** Wniosek o objęcie refundacją leku Valtricom (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Analiza weryfikacyjna, Warszawa 2020. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/005/AWA/OT.433_0.2.2020_Valtricom_BIP.pdf, dostęp online: 2021.06.03.
- ChPL Mizetam** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mizetam®: <https://myhealthbox.eu/pl/mizetam-20-mg--10-mg-tabletki/5562431>, dostęp online: 2021.05.27.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2021.
- Mulder 2020** Mulder JWCM, Galema-Boers AMH, de Jong-Verweij LM, Hazelzet JA, Roeters van Lennep JE. The development and first results of a health-related outcomes set in familial hypercholesterolemia (FH) patients: Knowledge is health. *Atherosclerosis*. 2020 Jan;293:11-17.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784).