



IGNORANTIA NOCET

Coatoris[®] (ezetymib i atorwastatyna) we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych, Hipercholesterolemia, Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, co odpowiada pełnemu zakresowi zarejestrowanych wskazań

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA sp. z o. o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Warszawa, 19.12.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy KRKA-POLSKA Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	17
3. Perspektywa	18
4. Technika analityczna.....	19
5. Modelowanie.....	21
5.1. Horyzont czasowy w modelu	21
5.2. Dyskontowanie.....	21
5.3. QALY związane z uniknięciem zdarzeń sercowo-naczyniowych	22
5.3.1. Różnica poziomu LDL	22
5.3.1. Różnica częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych.....	23
5.3.1. Liczba QALY wygenerowanych w przypadku uniknięcia MACE	24
6. Analiza kosztów.....	25
6.1. Koszt leków.....	26
6.1.1. Ceny poszczególnych prezentacji	27
6.1.2. Zużycie zasobów.....	28
6.1.3. Zestawienie kosztów leków	29
6.2. Podsumowanie kosztów różniących.....	30

7. Założenia i dane wejściowe	31
8. Wyniki analizy	33
8.1. Analiza minimalizacji kosztów	33
8.2. Analiza kosztów-użyteczności	35
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	36
9.1. Analiza wartości skrajnych	36
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	40
11. Walidacja modelu	41
11.1. Walidacja wewnętrzna	41
11.2. Walidacja konwergencji	41
11.3. Walidacja zewnętrzna	41
12. Ograniczenia	43
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	44
14. Dyskusja	47
15. Załączniki	49
15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	49
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	49
15.1.2. Strategia wyszukiwania	50
15.1.3. Selekcja badań	51
15.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	52

15.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	53
15.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	54
16. Spis tabel	57
17. Spis rysunków	59
18. Bibliografia.....	60

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATO	atorwastatyna
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
CCD	ang. chronic coronary disease – przewlekła choroba wieńcowa
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CHD	ang. coronary heart disease – choroba wieńcowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EZE	ezetymib
HoFH	ang. <i>homozygous familial hypercholesterolemia</i> - homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
MACE	ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i> – zdarzenia sercowo-naczyniowe
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OZW	ostry zespół wieńcowy
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
ROZ	rozuwastatyna
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością

Skrót	Rozwinięcie
SPC	ang. <i>single-pill combination</i> - lek złożony, tj. zawierający dwie substancje czynne w jednej tabletkie

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Coatoris® (ezetymib i atorwastatyna) stosowanego we wskazaniu określonym stanem klinicznym: zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych, hipercholesterolemia, homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem, treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL) produkt leczniczy Coatoris® (ezetymib i atorwastatyna) i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy w:

- **zapobieganiu wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych** – produkt leczniczy Coatoris® jest wskazany do stosowania, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u osób z chorobą wieńcową (CHD) i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie (OZW), zarówno u chorych leczonych statyną, jak i u chorych którzy nie byli wcześniej leczeni statyną;
- **hipercholesterolemii** – produkt leczniczy Coatoris® jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym wraz z dietą u osób dorosłych z pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub niewystępującą rodzinnie) hipercholesterolemią, bądź mieszaną hiperlipidemią, w przypadku których odpowiednie jest stosowanie produktów leczniczych złożonych, tj. u chorych:
 - z nieodpowiednią kontrolą choroby przyjmujących statyny w monoterapii;
 - leczonych już statynami i ezetymibem;
- **homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH)** – produkt leczniczy Coatoris® jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające wraz z dietą u osób dorosłych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U chorych mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza lipoprotein o małej gęstości [LDL]).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Coatoris®.

Wniosek refundacyjny dla produktu leczniczego Coatoris® obejmuje objęcie refundacją następującej prezentacji leku: tabletki powlekane 10 mg + 80 mg. Każda tabletki powlekane

zawiera 10 mg ezetymibu i atorwastatynę wapniową trójwodną w ilości odpowiadającej 80 mg atorwastatyny.

Obecnie chorzy w Polsce mogą otrzymać preparaty złożone zawierające ezetymib + statyny, tj. preparaty zawierające ezetymib + rozuwastatynę oraz inne niż Coatoris® preparaty zawierające ezetymib + atorwastatynę. Należy jednak podkreślić, iż w przeciwieństwie do leku Coatoris® obecnie refundowane preparaty zawierające ezetymib + atorwastatynę nie zawierają połączenia w dawce 10 mg + 80 mg. W przypadku obecnie refundowanych leków złożonych zawierających ezetymib + atorwastatynę lub ezetymib + rozuwastatynę obecnie problem stanowi ich refundacja jedynie u chorych z kontrolą choroby stosujących jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Dane Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL) wskazują, że pomimo wyraźnych dowodów na ogromne korzyści sercowo-naczyniowe i bezpieczeństwo leczenia hipolipemizującego stosowanie terapii skojarzonej u chorych z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem jest niskie.

W przypadku leczenia skojarzonego uzyskuje się efekt addycyjny działania hipolipemizującego. U chorych przyjmujących terapię skojarzoną można osiągnąć niższe stężenia cholesterolu frakcji LDL. W efekcie uzyskuje się istotne statystycznie obniżenie ryzyka wystąpienia niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego oraz udarów niedokrwiennych mózgu.

Według PTL korzystniejsze efekty sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem terapii skojarzonej statyną z ezetymibem wynikają z synergistycznych (a nie tylko addytywnych) działań przeciwmiażdżycowych tych leków. Statyny zmniejszają stężenie LDL-C, działają antyoksydacyjnie, przeciwzapalnie, przeciwzakrzepowo, a ezetymib w innym mechanizmie działania zmniejsza stężenie LDL-C, działa antyoksydacyjnie, zmniejsza ilość steroli, hamuje proliferację mięśni gładkich naczyń i powoduje rozpuszczanie kryształów cholesterolu.

Bardzo ważnym aspektem poprawy leczenia zaburzeń lipidowych jest upraszczanie schematu terapeutycznego, np. poprzez zmniejszanie liczby tabletek. Terapia złożona dwulekowa stosowana w postaci dwóch oddzielnych preparatów stwarza większe ryzyko niestosowania się chorych do zaleceń lekarza i wynikiem tego jest mniejszy stopień osiągnięcia celu

terapeutycznego przez chorego. Wykazano, że chorzy przyjmujący kombinację statyny i ezetymibu w jednej tabletkie (SPC) częściej przestrzegali zaleceń terapeutyczne niż ci, którym przepisano te leki w postaci dwóch oddzielnych tabletek. Dostępne dane wskazują, że poprawa adherencji może się przełożyć na lepsze rokowanie, w porównaniu z leczeniem tymi samymi lekami w tych samych dawkach nie w preparatach złożonych. Stosowanie leków złożonych (np. statyna+ ezetymib) może zatem przyczynić się do zwiększenia skuteczności leczenia, redukcji incydentów sercowo-naczyniowych oraz zmniejszenia śmiertelności.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie **ezetymib oraz atorwastatynę stosowane w jednej tabletkie (SPC) w rozpatrywanej populacji docelowej** porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj.

- terapią skojarzoną prowadzoną jednocześnie oddzielnymi preparatami (w dwóch tabletkach) zawierającymi ezetymib i najwyższe refundowane dawki statyn;
- lekiem złożonym, zawierający ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkie z kopreskrypcją atorwastatyny (40 mg lub 60 mg);
- monoterapią najwyższymi refundowanymi dawkami statyn.

W analizie przedstawiono wyniki dla porównania wnioskowanej interwencji z komparatorem łącznym, którego koszt terapii jest średnią ważoną udziałami poszczególnych interwencji wskazanych powyżej.

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono cenę progową skalkulowaną w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Biorąc pod uwagę fakt, że porównywane technologie wykazują się równorzędną skutecznością w analizie nie przedstawiono współczynników kosztów-użyteczności. Dla analizowanego problemu przedstawiana cena progowa wynika z równoważności kosztów ponoszonych w leczeniu porównywanymi technologiami (cena z art. 13. ust. 3. i 4. tożsama z ceną progową oszacowaną na podstawie analizy CMA).

W celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono jako jedyną istotną kategorię kosztów koszty leków. W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztowych (m.in. kosztów monitorowania leczenia), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w rocznym horyzoncie czasowym. Ze względu na krótki horyzont czasowy analizy, odstąpiono od dyskontowania kosztów.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg)

Wyniki analizy ekonomicznej vs komparator łączny

Kategoria wynikowa	EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg)	Komparator łączny	Wartość inkrementalna
Koszty różniące (PLN)			

Kategoria wynikowa	EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg)	Komparator łączny	Wartość inkrementalna
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego			
Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej			
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg w perspektywie płatnika publicznego			
Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg w perspektywie wspólnej			

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg) z komparatorem łącznym ma przyjęcie alternatywnych założeń co do kosztu komparatora.

Podkreślić jednak należy, iż uwzględnienie alternatywnych scenariuszy analizy i zmiany wartości pojedynczych parametrów nie powodują zmiany wniosku w zakresie opłacalności.

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg)

Wyniki analizy ekonomicznej vs monoterapia statyna

Kategoria wynikowa	EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg)	Monoterapia statyną	Wartość inkrementalna
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego			
Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej			
Wyniki zdrowotne (QALY)			
Wyniki zdrowotne w perspektywie płatnika publicznego	n/d	n/d	0,00301
Wyniki zdrowotne w perspektywie wspólnej	n/d	n/d	0,00301
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)			
ICUR w perspektywie płatnika publicznego	Dominacja Coatoris®		
ICUR w perspektywie wspólnej	10 610,30		
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg w perspektywie płatnika publicznego			

Kategoria wynikowa	EZE+ATO (lek Coatoris® 10+80 mg)	Monoterapia statyną	Wartość inkrementalna
Progowa cena zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg w perspektywie wspólnej			

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Biorąc pod uwagę wyniki opłacalności, wskazanie do stosowania leku Coatoris®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak refundacji preparatu złożonego zawierającego ezetymib + atorwastatynę w dawce 10 mg + 80 mg, finansowanie ezetymibu i atorwastatyny (lek Coatoris® 10+80 mg) z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Obecnie chorzy w Polsce mogą otrzymać preparaty złożone zawierające ezetymib + statyny, tj. preparaty zawierające ezetymib + rozuwastatynę oraz inne niż Coatoris® preparaty zawierające ezetymib + atorwastatynę. Należy jednak podkreślić, iż w przeciwieństwie do leku Coatoris® obecnie refundowane preparaty zawierające ezetymib + atorwastatynę nie zawierają połączenia w dawce 10 mg + 80 mg. W przypadku obecnie refundowanych leków złożonych zawierających ezetymib + atorwastatynę lub ezetymib + rozuwastatynę obecnie problem stanowi ich refundacja jedynie u chorych z kontrolą choroby stosujących jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Coatoris® będzie udostępnienie chorym preparatu zawierającego ezetymib + atorwastatynę w nowym

połączeniu, w dawce 10 mg + 80 mg i zwiększenie ich szans na skuteczne leczenie w analizowanym wskazaniu.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Coatoris® (ezetymib i atorwastatyna) 10+80 mg stosowanego we wskazaniu określonym stanem klinicznym: zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych, hipercholesterolemia, homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

POPULACJA

Populację docelową stanowią chorzy, u których produkt leczniczy Coatoris® (ezetymib i atorwastatyna) jest wskazany do stosowania w:

- zapobieganiu wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych – w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u osób z chorobą wieńcową (CHD) i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie (OZW), zarówno u chorych leczonych statyną, jak i u chorych którzy nie byli wcześniej leczeni statyną;
- hipercholesterolemii – w leczeniu wspomagającym wraz z dietą u osób dorosłych z pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub niewystępującą rodzinnie) hipercholesterolemią, bądź mieszaną hiperlipidemią, w przypadku których odpowiednie jest stosowanie produktów leczniczych złożonych, tj. u chorych:
 - z nieodpowiednią kontrolą choroby przyjmujących statyny w monoterapii;
 - leczonych już statynami i ezetymibem;
- homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH) – jako leczenie wspomagające wraz z dietą u osób dorosłych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U chorych mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza lipoprotein o małej gęstości [LDL]).

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Coatoris® (ezetymib i atorwastatyna) we wskazaniu określonym stanem klinicznym: zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych, hipercholesterolemia, homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami *ChPL Coatoris®*.

INTERWENCJA

- ezetymib + atorwastatyna (EZE+ATO) 10+80 mg

W ramach wniosku dla produktu leczniczego Coatoris® wnioskowanie obejmuje objęcie refundacją następujących prezentacji leku: tabletki powlekane 10 mg + 80 mg. Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg ezetymibu i atorwastatynę wapniową trójwodną w ilości odpowiadającej 80 mg atorwastatyny.

KOMPARATORY

- terapia skojarzona prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami (w dwóch tabletkach) zawierającymi ezetymib (EZE) i najwyższe refundowane dawki statyn (ATO lub ROZ w dawce 4 DDD/tabł. oraz częściowo ATO lub ROZ w dawce 3 DDD/tabł.) – skrótowo nazywana „EZE + statyna 3-4 DDD/tabł.”;
- lek złożony, zawierający ezetymib (10 mg) i atorwastatynę (40 mg lub 20 mg) w jednej tabletkę z kopreskrypcją atorwastatyny (kolejno 40 mg lub 60 mg) – skrótowo nazywana „EZE+ATO z kopreskrypcją ATO”;
- monoterapia najwyższymi refundowanymi dawkami statyn (ATO lub ROZ w dawce 4 DDD/tabł. oraz częściowo ATO lub ROZ w dawce 3 DDD/tabł.) – skrótowo nazywana „statyna (monoterapia)”;

W analizie uwzględniono komparator łączny, którego koszt oszacowano jako średnią ważoną udziałami poszczególnych interwencji wskazanych powyżej.

WYNIKI

- koszty interwencji medycznych, wyrażone w polskich złotych (PLN)
- efekty zdrowotne, mierzone za pomocą lat życia skorygowanych o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [Analiza kliniczna].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną tabletką zawierającą dwie substancje (ezetymib + atorwastatyna) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi te same dwie substancje lub jedną substancją zawierającą statyny przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się tożsamą skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Podobne założenia przyjęto również w innych analizach ekonomicznych, w których porównywano terapię jedną tabletką zawierającą dwie substancje (SPC) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi dwie substancje (AOTMIT 2023).

W analizie minimalizacji kosztów nie rozpatrywano korzyści zdrowotnych, a jedynie koszty stosowania porównywanych technologii.

W porównaniu z komparatorem łącznym wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o roczne koszty poszczególnymi terapiami zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości (z uwzględnieniem wartości skrajnych oraz scenariuszy). Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

W porównaniu z komparatorem innym niż komparator łączny, wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o roczne koszty poszczególnymi terapiami zaprezentowano jako analizę podstawową, natomiast nie przeprowadzano analizy wrażliwości.

Ze względu na wybór techniki modelowania (zestawienia kosztów stosowanych technologii) odstąpiono od wykonania probabilistycznej analizy wrażliwości.

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
 - z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).
-

4. Technika analityczna

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami, w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA), polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a terapią statynami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ze względu na brak bezpośredniego modelowania różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami nie przeprowadzono analizy **kosztów-efektywności** (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie wykazano wyższej skuteczności technologii wnioskowanej nad komparatorem w danym wskazaniu, w analizie uwzględniono oszacowanie progowej ceny zbytu netto skalkulowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA, przeprowadzonej wyłącznie w porównaniu z monoterapią statyną, cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 81 607 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **244 821 PLN**.

W przypadku analizy CMA, przeprowadzonej dla komparatora łącznego, cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

5. Modelowanie

Ze względu na przyjęcie porównywalnej skuteczności oraz porównywalnego profilu bezpieczeństwa terapii wnioskowanej z komparatorem uwzględnionym w niniejszej analizie, przeprowadzono analizę techniką minimalizacji kosztów. W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii wnioskowanej oraz komparatora, a analizę oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia w rocznym horyzoncie czasowym. W modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów, ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

5.1. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w czasie całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z tym, że w analizie wybrano technikę minimalizacji kosztów zdecydowano się na wybór krótkiego horyzontu czasowego, w którym zostaną uchwycone różnice ponoszonych kosztów w leczeniu analizowanymi technologiami. Przyjęto roczny horyzont czasowy analizy.

Z uwagi na to, że łączne koszty oraz wyniki zdrowotne w analizie kosztów-użyteczności nie różnią się w horyzoncie czasowym (w przeliczeniu na jednostkę czasową), co implikuje brak wpływu na wartość współczynnika ICUR oraz na wartość cen progowych, długość horyzontu czasowego w analizie kosztów-użyteczności przyjęto arbitralnie jako równą 1 rok.

5.2. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie

z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Ze względu na przyjęcie rocznego horyzontu czasowego analizy odstąpiono od dyskontowania uwzględnionych kosztów.

5.3. QALY związane z uniknięciem zdarzeń sercowo-naczyniowych

W celu porównania terapii lekiem Coatoris z monoterapią najwyższymi dawkami statyn przeprowadzono analizę dotyczącą oszacowania uzysku lat życia skorygowanego jakością (QALY) związanej z uniknięciem zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku zastosowania u chorego wnioskowanej technologii zamiast monoterapii najwyższymi dawkami statyn w horyzoncie czasowym analizy (1 rok).

5.3.1. Różnica poziomu LDL

W badaniu OCTIVUS badano wpływ stosowanej terapii:

- ⊕ atorwastatyną w dawce 80 mg/dobę (n=44; ramię placebo) lub
- ⊕ ezetymibem w dawce 10 mg/dobę + atorwastatyną w dawce 80 mg/dobę (n=43; ramię ezetymibu)

na zmniejszenie poziomu cholesterolu LDL w populacji dorosłych chorych po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), którzy wcześniej nie byli leczeni statynami [Hougaard 2020].

Badane populacje początkowe różniły się między sobą wyjściowym poziomem LDL-C: średnia (SD) równa kolejno 4,1 (0,9) i 3,7 (0,7) mmol/l w ramieniu placebo i ramieniu ezetymibu ($p=0,010$), co mogło wpłynąć na uzyskanie istotnej statystycznie różnicy w końcowym poziomie LDL-C: średnia (SD) równa kolejno 2,0 (0,5) i 1,4 (0,8) mmol/l w ramieniu placebo i ramieniu ezetymibu ($p<0,001$), pomimo braku istotności statystycznej w wartości zmiany

poziomu LDL-C: średnia zmiana (SD zmiany) równa kolejno -2,2 (0,7) i -2,3 (0,9) mmol/l w ramieniu placebo i ramieniu ezetymibu ($p=0,29$) [Hougaard 2020].

Pomimo braku uzyskania istotnej statystycznie różnicy dla zmiany poziomu LDL-C w badaniu OCTIVUS, w niniejszej analizie przyjęto, że zastosowanie terapii lekiem Coatoris® pozwoli na zmniejszenie poziomu LDL-C o 0,1¹ mmol/l w porównaniu z zastosowaniem monoterapii statyną.

5.3.1. Różnica częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych

W metaanalizie Yu 2020, biorącej pod uwagę łącznie 13 293 chorych leczonych wysokimi dawkami statyn w średnim okresie 12 miesięcy (zakres od 1 do 60 miesięcy), odnotowano łącznie 1 121 przypadków zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*). Na tej podstawie oszacowano, że chory stosujący monoterapię wysokimi dawkami statyn doświadcza średnio 0,0843 zdarzeń sercowo-naczyniowych rocznie.

W badaniu Khan 2020 udowodniono natomiast, że zmniejszenie poziomu LDL ma wpływ na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od wyjściowego poziomu LDL. Względne ryzyko (RR, ang. *relative risk*) występowania takich zdarzeń to 0,85 na obniżenie poziomu LDL o każdy 1 mmol/L. Oszacowano zatem, że RR dla obniżenia LDL o 0,1 mmol/l wynosi $0,85^{\frac{0,1\text{mmol/l}}{1\text{mmol/l}}} = 0,984$.

Wartość tę zastosowano w przypadku terapii Coatoris®, uzyskując częstość średnio 0,0830 zdarzeń sercowo-naczyniowych rocznie.

Na tej podstawie stwierdzono, że terapia lekiem Coatoris® pozwala na uniknięcie ok. 0,0014 zdarzeń sercowo-naczyniowych na chorego na rok.

¹ Równe -2,2 – (-2,3) mmol/l

5.3.1. Liczba QALY wygenerowanych w przypadku uniknięcia MACE

Wyniki model dotyczącego oszacowania unikniętych zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej i miażdżycowej chorobie sercowo-naczyniowej przedstawiono w publikacji *Kazi 2016*. Wnioski tej pracy stanowią, iż uniknięcie 214 400 MACE wiąże się z wygenerowaniem 475 100 inkrementalnych lat życia skorygowanych jakością. Z uwagi na spójność w analizowanej populacji, na tej podstawie stwierdzono, że każde uniknięcie zdarzenia sercowo-naczyniowego będzie wiązało się z wygenerowaniem średnio 2,216 inkrementalnych QALY.

Zatem, ponieważ oszacowano, że zastosowanie terapii lekiem Coatoris®, zamiast monoterapii najwyższymi dawkami statyn, pozwala na uniknięcie ok. 0,0014 zdarzeń sercowo-naczyniowych na chorego na rok, terapia wnioskowana wykazuje przewagę w kontekście wygenerowania inkrementalnych efektów zdrowotnych, równych ok. 0,00301 QALY na chorego na rok, co odpowiada wartości 0,00301 w przyjętym horyzoncie czasowym.

6. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się chorego do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny obciążenia finansowego w praktyce, związanego z chorobą, w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków.

Wymieniona kategoria kosztowa stanowi jedyną kategorię kosztów różniących oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: przepisania i podania leków, leczenia działań niepożądanych oraz monitorowania uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 1.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 1.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt podania i przepisania leków	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszt monitorowania	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.
Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych	Konserwatywnie odstąpiono od oszacowania kosztów tych zdarzeń w ramach analizy kosztów-użyteczności

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego w roku (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Danych NFZ, charakterystyk produktów leczniczych* [redacted]

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz [redacted]

6.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (rozdział poniżej) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków. Informacje na temat cen jednostkowych poszczególnych leków zaczerpnięto z *Wykazu leków refundowanych* oraz *Danych od Wnioskodawcy*. Zużycie zasobów natomiast bazuje na [redacted] Danych refundacyjnych NFZ (*Dane NFZ*).

Należy zauważyć, że rozważane w niniejszej analizie substancje finansowane w ramach listy aptecznej A1 *Wykazu leków refundowanych* są wydawane bezpłatnie dla 2 grup pacjentów:

- poniżej 18. roku życia (lista D1);
- powyżej 65. roku życia (lista D2).

W analizie założono, że wszystkie te substancje jak również wnioskowana technologia będą wydawane bezpłatnie do wysokości limitu finansowania dla wymienionych wyżej grup pacjentów, co oznacza, że płatnik publiczny ponosi w tych przypadkach koszt leku wynikający z limitu finansowania (w pozostałych przypadkach ponosi koszt będący różnicą ceny detalicznej oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy). Dokładne oszacowanie odsetka chorych stosujących poszczególne substancje zostało przeprowadzone na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę i znajduje się w arkuszu kalkulacyjnym, który jest integralną częścią niniejszego raportu [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*].

6.1.1. Ceny poszczególnych prezentacji

EZE+ATO

Obecnie lek Coatoris® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. W obliczeniach uwzględniono, że podstawę limitu w grupie limitowej 48.0, *Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego* wyznacza lek Ezoleta, tabl., 10 mg, 30 szt., tj. lek, który zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* wyznacza podstawę limitu w tej grupie w momencie opracowania niniejszej analizy.

Cenę zbytu netto leku Coatoris® 10+80 mg otrzymano od Wnioskodawcy, wynosi ona [redacted] [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz cenę detaliczną leku i wysokość limitu finansowania.

Tabela 2.
Ceny wnioskowanego leku (PLN)

Prezentacja	CZN	CDB	Opłata NFZ	Opłata pacjenta	Koszt łączny	Udział listy D1 i D2	Opłata NFZ po uwzględnieniu listy D1 i D2	Opłata pacjenta po uwzględnieniu listy D1 i D2
Coatoris® 10x80, 30 szt.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

KOMPARATOR

Komparator: EZE i statyny (leki z grupy limitowej 48.0, *Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego* oraz z grupy limitowej 46.0, *Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA*) jest obecnie finansowany w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Ceny leków zgodne z *Wykazem leków refundowanych* ważone liczbą opakowań poszczególnych refundowanych prezentacji (liczby opakowań z ostatnich 12 miesięcy)

przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 3.). Szczegóły dotyczące ich oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 3.
Koszty leków uwzględnione w analizie w ramieniu komparatora (PLN)

Lek*	tabl.	CZN	CDB	poza listami D1 i D2		listy D1 i D2		Udział listy D1 i D2
				opłata NFZ	opłata pacjenta	opłata NFZ	opłata pacjenta	
ATO 40	30							
ATO 60	30							
ATO 80	30							
ROZ 30	30							
ROZ 40	30							
EZE 10	30							
EZE+ATO 10+20	30							
EZE+ATO 10+40	30							

*gdzie EZE+ATO oznacza lek złożony

6.1.2. Zużycie zasobów

Tabela 4.
Zużycie zasobów przyjęte w analizie podstawowej

Lek	Obecna liczba zużytych tabl. (rocznie)	W tym obecna liczba tabl. zrefundowanych z kopreskrypcją EZE 10 (rocznie)
ATO 40		
ATO 60		
ATO 80		
ROS 30		
ROS 40		
EZE 10		
EZE+ATO 10+20		
EZE+ATO 10+40		

Do oszacowania zużycia zasobów wykorzystano liczby przepisywanych opakowań leków EZE oraz statyn - dane dotyczące liczby zrefundowanych opakowań leków zawierających EZE oraz statyny z okresu od kwietnia 2022 roku do kwietnia 2025 roku [Dane NFZ], oraz ich

współprzepisywanie (kopreskrypcję ezetymibu i statyn) na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę - [REDACTED]

Z uwagi na brak refundowanych leków złożonych zawierających 10 mg ezetymibu i 80 mg atorwastatyny, zużycie zasobów preparatu złożonego uznano jako sumę liczby opakowań leków zawierających 10 mg ezetymibu i 40 mg atorwastatyny współprzepisywanych z 40 mg atorwastatyny oraz liczby opakowań leków zawierających 10 mg ezetymibu i 20 mg atorwastatyny współprzepisywanych z 60 mg atorwastatyny, według danych dostarczonych przez Wnioskodawcę [REDACTED]

6.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie (liczby zużywanych tabletek), ceny leków poszczególnych substancji wyznaczono koszt jednostkowy uwzględnionych leków oraz koszt łączny rozważanych w analizie komparatorów w przeliczeniu na średni koszt 30-dniowej terapii. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Koszt 30 dni terapii (PLN)	Perspektywa		
	Płatnika publicznego	Pacjenta	Wspólna
Terapia lekiem Coatoris®			
Koszt leku Coatoris®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Terapia EZE + statyna 3-4 DDD/tabł.			
Koszt ezetymibu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt atorwastatyny (29,2% udziałów)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt rozuwastatyny (70,8% udziałów)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Terapia EZE+ATO (40 mg lub 20 mg) z kopreskrypcją ATO (40 mg lub 60 mg)			
Koszt produktu złożonego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt atorwastatyny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Terapia statyną (monoterapia)			
Koszt atorwastatyny (20,3% udziałów)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt rozuwastatyny (79,7% udziałów)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.2. Podsumowanie kosztów różniących

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu – 1 rok (PLN)

Terapia	Liczba tabl przejętych przez lek Coatoris® w horyzoncie analizy*	Udział w terapii komparatorem	Całkowity koszt różniący w horyzoncie analizy (PLN)		
			Płatnika publicznego	Pacjenta	Wspólna
Terapia EZE + statyna 3-4 DDD/tabł					
Terapia EZE+ATO z kopreskrypcją ATO					
Terapia statyną					
Komparator łączny					
Terapia wnioskowaną technologią					

*oszacowane w oparciu o

[Redacted text]

7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów/założeń przeprowadzono analizę wrażliwości/scenariuszy. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu				
Horyzont czasowy	1 rok	n/d	Zdecydowano się więc na wybór krótkiego horyzontu czasowego, w którym zostaną uchwycone różnice ponoszonych kosztów w leczeniu analizowanymi technologiami	Założenie
Dawki statyn przyjęte w modelu (mg/dobę)	<p style="text-align: center;">ATO 60, ATO 80, ROZ 30, ROZ 40 (w populacji chorych stosujących terapię skojarzoną prowadzoną jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi ezetymib i najwyższe refundowane dawki statyn – udziały atorwastatyny i rozuwastatyny odpowiednio 29,2% i 70,8% oraz w populacji chorych stosujących monoterapię najwyższe refundowane dawki statyn – udziały atorwastatyny i rozuwastatyny odpowiednio 20,3% i 79,7%)</p> <p style="text-align: center;">ATO 80 (w populacji chorych stosujących lek złożony, zawierający ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkie z kopreskrypcją atorwastatyny – udziały produktu złożonego + statyny równe 40+40 oraz 20+60 to odpowiednio 90,5% i 9,5%)</p>			Założenie

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Udziały poszczególnych interwencji w ramieniu komparatora	<p>■ - populacja chorych stosujących terapię skojarzoną prowadzoną jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi ezetymib i najwyższymi refundowanymi dawkami statyn</p> <p>■ - populacja chorych stosujących lek złożony, zawierający ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkie z kopreskrypcją atorwastatyny</p> <p>■ - populacja chorych stosujących monoterapię najwyższymi refundowanymi dawkami statyn</p>			Wykaz leków refundowanych, ■, dane refundacyjne NFZ, założenia
Parametry kosztowe				
Koszty substancji czynnych	Tabela 3., Tabela 5.	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych, ■, dane refundacyjne NFZ

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza minimalizacji kosztów

Koszty generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 8., Tabela 9.).

Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

W przypadku analizy CMA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, powinny zostać oszacowane współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Jednak ze względu na brak danych i niską wartość informatywną tych współczynników (przy równorzędnej skuteczności) odstąpiono od ich oszacowania. Oszacowano jednak cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Cena zbytu netto technologii wnioskowanej wynikająca z art. 13 jest równoznaczna z ceną progową określoną na podstawie analizy minimalizacji kosztów (ceną wynikającą z zerowej różnicy pomiędzy kosztami technologii wnioskowanej a komparatora).

Tabela 8.
Koszty generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria	Lek Coatoris® 10+80 mg	Komparator łączny			
		Terapia EZE + statyna 3-4 DDD/tabł.	Terapia EZE+ATO z kopreskrypcją ATO	Terapia statyną (monoterapia)	Średnia ważona
Całkowity koszt różniący (PLN)					

Tabela 9.
Koszty generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej

Kategoria	Lek Coatoris® 10+80 mg	Komparator łączny			
		Terapia EZE + statyna 3-4 DDD/tabł.	Terapia EZE+ATO z kopreskrypcją ATO	Terapia statyną (monoterapia)	Średnia ważona
Całkowity koszt różniący (PLN)					

Podstawowymi wynikami analizy minimalizacji kosztów są inkrementalny koszt całkowity oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

Tabela 10.
Wyniki analizy CMA – wariant z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria wynikowa	Perspektywa płatnika publicznego
Porównanie z komparatorem łącznym	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii (PLN)	
Cena progowa leku Coatoris® (PLN)	
Porównanie z terapią EZE + statyna 3-4 DDD/tabł.	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii (PLN)	
Cena progowa leku Coatoris® (PLN)	
Porównanie z terapią EZE+ATO z kopreskrypcją ATO	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii (PLN)	
Cena progowa leku Coatoris® (PLN)	
Porównanie z monoterapią statyną	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii (PLN)	
Cena progowa leku Coatoris® (PLN)	

Tabela 11.
Wyniki analizy CMA – wariant z perspektywy wspólnej

Kategoria wynikowa	Perspektywa wspólna
Porównanie z komparatorem łącznym	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii (PLN)	
Cena progowa leku Coatoris® (PLN)	
Porównanie z terapią EZE + statyna 3-4 DDD/tabł.	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii (PLN)	

Kategoria wynikowa	Perspektywa wspólna
Cena progowa leku Coatoris® (PLN)	
Porównanie z terapią EZE+ATO z kopreskrypcją ATO	
Inkrementalny całkowity koszt różnicy porównywanych terapii (PLN)	
Cena progowa leku Coatoris® (PLN)	
Porównanie z monoterapią statyną	
Inkrementalny całkowity koszt różnicy porównywanych terapii (PLN)	
Cena progowa leku Coatoris® (PLN)	

8.2. Analiza kosztów-użyteczności

Koszty generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach są zbieżne z analizą minimalizacji kosztów (Tabela 8., Tabela 9.) z uwagi na wykorzystanie takiego samego horyzontu czasowego i dyskontowania. Inkrementalne wyniki zdrowotne, tj. liczbę uzyskanych QALY w ramieniu interwencji względem komparatora przyjęto jako liczbę uzyskanych QALY wynikających z uniknięcia zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku zastąpienia terapii statyną terapią lekiem Coatoris® i opisano w rozdziale 5.3.

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej, w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

Tabela 12.
Wyniki analizy CUA – porównanie z monoterapią statyną

Kategoria wynikowa	Perspektywa	
	Płatnika publicznego	Wspólna
Koszt inkrementalny (PLN)		
QALY inkrementalne	0,00301	0,00301
ICUR (PLN/QALY)	Dominacja Coatoris®	10 610,30
Progowa CZN leku Coatoris® 10+80, 30 szt		

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

W tabelach (Tabela 13. - Tabela 14.) przedstawiono również podsumowanie kosztów związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Zakres zmienności został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany długości horyzontu czasowego analizy²).

9.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy minimalizacji-kosztów oraz kosztów-konsekwencji zebrano w poniższych tabelach.

² przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie niepewności oszacowania wyników w praktyce

Tabela 13.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania EZE+ATO vs komparator uśredniony w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszty całkowite (PLN)		Koszt leku wnioskowanego(PLN)		Koszt inkrementalny (PLN)	Progowa CZN netto za opak. leku (PLN)						
				EZE+ATO	Komparator	EZE+ATO	Komparator								
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	■	■	■	■	■	■						
Zakres zmienności wyników analizy wrażliwości i analizy scenariuszy (analiza CCA)	minimum			■	■	■	■	■	■						
	maksimum														
Oszacowanie rozkładu statyn na podstawie	tabl	alter	DDD												
Oszacowanie DDD EZTB i rozkładu statyn na podstawie	Dane kopreskrypcyjne	alter	Dane refundacyjne												
Oszacowanie rozkładu statyn na podstawie	Statyny	alter	ATO												
Waga statyn 3,0 DDD/tabł. względem statyn 4,0 DDD/tabł. w oszacowaniu udziałów komparatora leku Coatoris® 10x80	0,50	min	0,00												
	0,50	max	1,00												
■	■	■	■							■	■	■	■	■	■
■															
■															
■															

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszty całkowite (PLN)		Koszt leku wnioskowanego(PLN)		Koszt inkrementalny (PLN)	Progowa CZN netto za opak. leku (PLN)
				EZE+ATO	Komparator	EZE+ATO	Komparator		
Koszt komparatora (ATO 80mg;ROZ 40mg; EZE)	średnia	max	min						
	średnia	max	max						
Lek Coatoris® znajdzie się na liście D2	Tak	alter	Nie						

Tabela 14.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania EZE+ATO vs komparator uśredniony w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie w perspektywie wspólnej

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszty całkowite (PLN)		Koszt leku wnioskowanego (PLN)		Koszt inkrementalny (PLN)	Progowa CZN netto za opak. leku (PLN)
				EZE+ATO	Komparator	EZE+ATO	Komparator		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						
Zakres zmienności wyników analizy wrażliwości i analizy scenariuszy (analiza CCA)	minimum								
	maksimum								
Oszacowanie rozkładu statyn na podstawie	tabl	alter	DDD						
Oszacowanie DDD EZTB i rozkładu statyn na podstawie	Dane kopreskrypcyjne	alter	Dane refundacyjne						
Oszacowanie rozkładu statyn na podstawie	Statyny	alter	ATO						
Waga statyn 3,0 DDD/tabł. względem statyn 4,0 DDD/tabł.	0,50	min	0,00						

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszty całkowite (PLN)		Koszt leku wnioskowanego (PLN)		Koszt inkrementalny (PLN)	Progowa CZN netto za opak. leku (PLN)
				EZE+ATO	Komparator	EZE+ATO	Komparator		
w oszacowaniu udziałów komparatora leku Coatoris® 10x80	0,50	max	1,00						
Koszt komparatora (ATO 80mg; ROZ 40mg; EZE)	średnia	max	min						
	średnia	max	max						
Lek Coatoris® znajdzie się na liście D2	Tak	alter	Nie						

10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, mające potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Ze względu na wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania z uwzględnionymi komparatorami.

11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w wynikach całkowitych kosztów różniących). Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzeniem danych i strukturą modelu, a jej wyniki przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono jednak żadnych analiz ekonomicznych, w związku z czym nie udało się przeprowadzić walidacji konwergencji.

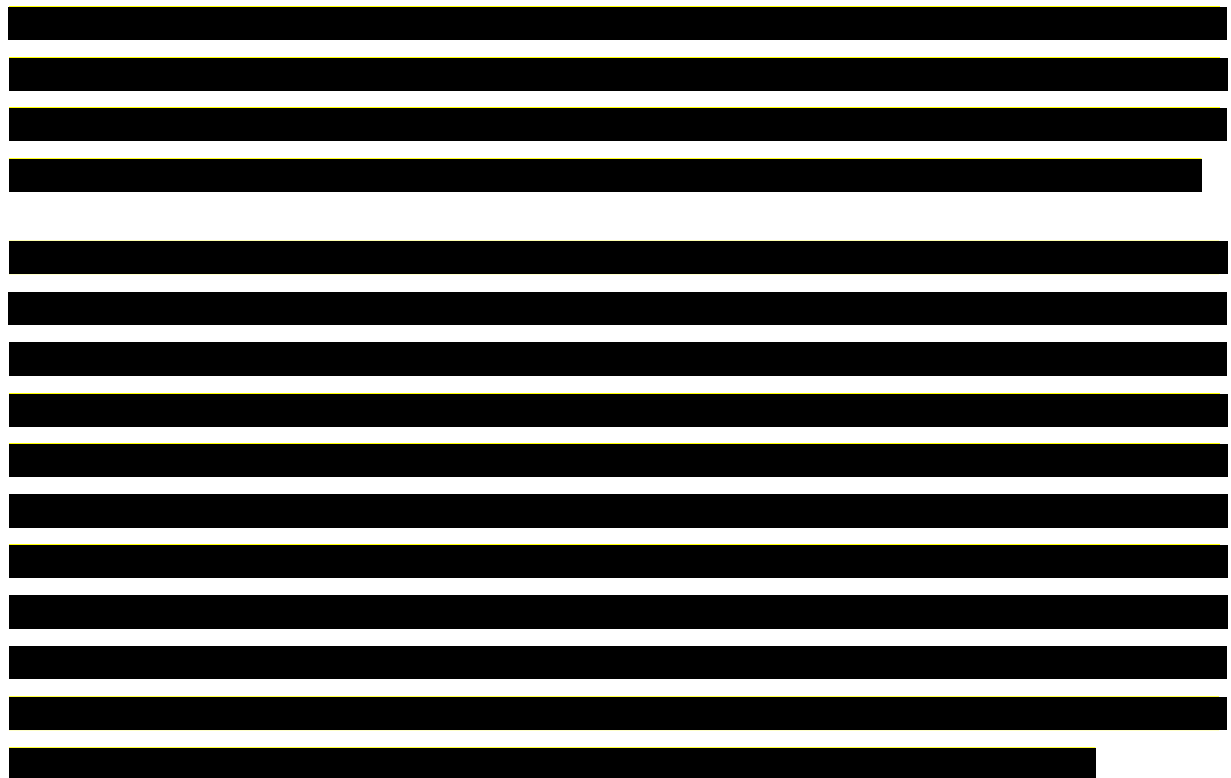
11.3. Walidacja zewnętrzna

Niniejszą analizę przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów, w której przyjęto, iż oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością i porównywalnym profilem bezpieczeństwa. W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa rozpatrywanych terapii, a

analizę oparto jedynie na danych kosztowych (porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia). Ze względu na uwzględnienie w analizie jedynie danych kosztowych, odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

12. Ograniczenia

Skuteczność leku Coatoris® (połączenie ezetymibu i atorwastatyny w jednej tabletkie) w porównaniu do stosowania ezetymibu i atorwastatyny w oddzielnych tabletkach jest w dużej mierze równoważna pod względem klinicznym. Wynika to z faktu, że lek Coatoris® zawiera te same substancje czynne (ezetymib i atorwastatynę) w takich samych dawkach, jak w przypadku stosowania ich osobno. Kluczowe różnice dotyczą raczej wygody stosowania i przedstawionych korzyści farmakoekonomicznych, a nie różnic w skuteczności klinicznej czy bezpieczeństwie. W niniejszej analizie przyjęto to samo założenia dla wszystkich składowych komparatora łącznego, a więc również dla porównania leku Coatoris® ze stosowaniem monoterapii najwyższymi dawkami statyn.



Założono także, że każdy chory będący na aktywnej terapii statynami (z lub bez ezetymibu) zużywa 1 tabl. danej substancji czynnej (lub 1 tabl. złożoną) na dobę. Wpływa to na ograniczenie wykorzystania liczby zrefundowanych tabl., jako podstawowej jednostki skalującej się wraz z wielkością populacji, gdyż część chorych stosujących większe dawki statyn może przyjmować więcej niż 1 tabl. dziennie, np. chory wymagający 80 mg ATO mógłby

przyjmować 2 tabl. po 40 mg. W związku z powyższym w analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty zużycia statyn w populacji wnioskowanej.

Brak uwzględnienia *compliance* w niniejszej analizie stanowi jej ograniczenie - zarówno w kontekście szacowania kosztów leków, jak i decyzji o nieuwzględnianiu, w ramach kategorii kosztowych, kosztów leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych, których występowanie jest skorelowane z *compliance* statyn i ezetymibu. Aspekt ten omówiono w dyskusji (rozdział 14.).

W związku z tym, że w analizie wybrano technikę minimalizacji kosztów zdecydowano się na wybór krótkiego horyzontu czasowego, w którym zostaną uchwycone różnice ponoszonych kosztów w leczeniu analizowanymi technologiami. Przyjęto roczny horyzont czasowy analizy. Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni. W analizie przyjęto założenie, że długość trwania wszystkich rozpatrywanych terapii jest porównywalna.

Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

Dodatkowe ograniczenia analizy kosztów-użyteczności

Pomimo braku uzyskania istotnej statystycznie różnicy dla zmiany poziomu LDL-C w badaniu OCTIVUS ($p=0,29$), w niniejszej analizie przyjęto, że zastosowanie terapii lekiem Coatoris® pozwoli na zmniejszenie poziomu LDL-C o 0,1 mmol/l w porównaniu z zastosowaniem monoterapii statyną (rozdział 5.3.1.).

Konserwatywnie nie uwzględniano oszczędności wynikających z uniknięcia zdarzeń sercowo-naczyniowych, pomimo wykazania przewagi względem komparatora w kontekście liczby unikniętych zdarzeń sercowo-naczyniowych (rozdział 5.3.).

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania leku Coatoris® względem komparatora (EZE+statyna w oddzielnych tabletkach; EZE+ ATO z kopreskrypcją ATO; statyna w monoterapii) w leczeniu chorych we wskazaniu określonym stanem klinicznym: zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych, hipercholesterolemia, homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. Wykorzystano technikę analityczną minimalizacji kosztów (CMA) polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej

interwencji i komparatora łącznego przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. W przypadku porównania wnioskowanej technologii z monoterapią statyną wykorzystano technikę analityczną użyteczności kosztów (CUA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszty pozostałych leków oszacowano na podstawie *Danych NFZ, Wykazu leków refundowanych* [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w rocznym horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Obecnie chorzy w Polsce mogą otrzymać preparaty złożone zawierające ezetymib + statyny, tj. preparaty zawierające ezetymib + rozuwastatynę oraz inne niż Coatoris® preparaty zawierające ezetymib + atorwastatynę. Należy jednak podkreślić, iż w przeciwieństwie do leku Coatoris® obecnie refundowane preparaty zawierające ezetymib + atorwastatynę nie zawierają połączenia w dawce 10 mg + 80 mg. W przypadku obecnie refundowanych leków złożonych zawierających ezetymib + atorwastatynę lub ezetymib + rozuwastatynę obecnie problem stanowi ich refundacja jedynie u chorych z kontrolą choroby stosujących jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Coatoris® będzie udostępnienie chorym preparatu zawierającego ezetymib + atorwastatynę w nowym

połączeniu, w dawce 10 mg + 80 mg i zwiększenie ich szans na skuteczne leczenie w analizowanym wskazaniu.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatorów w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.1. W przeglądzie nie odnaleziono publikacji zgodnych z kryteriami włączenia.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości wraz z analizą scenariuszy, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w analizie.

W publikacji *Pęksa 2022* wykazano, że w populacji stosującej terapię statyną i ezetymibem w jednej tabletkie (SPC) cechuje się większym *compliance*, niż populacja chorych, którym przepisano te leki w postaci dwóch oddzielnych tabletek. Wyniki badań *Zambon 2024* i *Rea 2021* wskazują jednoznacznie, iż uproszczenie leczenia, poprzez zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek wpływa na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych; przestrzeganie zaleceń na wysokim poziomie raportowano u odpowiednio 35,5-44,5% chorych stosujących leczenie skojarzone z 2 tabletek EZE + statyna i u 56,8-68,2% chorych stosujących lek złożony (różnica istotna statystycznie).

W badaniu *Rea 2021* u chorych otrzymujących leczenie złożone, zaobserwowano zależność niższego o 45% ryzyka zgonu i hospitalizacji w przypadku przestrzegania zaleceń terapeutycznych na wysokim poziomie. W badaniu *Zambon 2024* wykazano, iż u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, odsetek chorych, którzy po roku leczenia osiągnęli cel terapeutyczny (stężenie LDL-C <55 mg/dl) był istotnie statystycznie wyższy, jeśli chorzy stosowali leczenie złożone, w porównaniu z leczeniem skojarzonym (35,4% vs 23,8%). Podobne zależności wykazano w ocenie chorych z wysokim ryzykiem oraz z niskim/umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Co więcej, w kontekście obciążenia ekonomicznego dla systemu ochrony zdrowia, leczenie złożone (1 tabletki) generowało istotnie niższe koszty w porównaniu z leczeniem skojarzonym (2 tabletki), co wynikało zarówno z kosztów bezpośrednich leczenia, jak i hospitalizacji wynikających m.in. z powikłań sercowo-naczyniowych. Analiza regresji, opisana w publikacji *Zambon 2024*, wskazuje na generowanie oszczędności wynoszących średnio ok. 290 EUR

(318 EUR), w przeliczeniu na rok leczenia jednego chorego we Włoszech, w przypadku przestrzegania zaleceń terapeutycznych na wysokim poziomie vs częściowego przestrzegania (nie przestrzegania).

Terapia lekiem Coatoris® może zatem powodować większe zużycie³ (tabl./rok) leku, natomiast z punktu widzenia płatnika publicznego wyższe *compliance* jest korzystne z uwagi na zwiększenie skuteczności leczenia, uniknięcie hospitalizacji, będących skutkiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, a nawet wydłużenie przeżycia chorych. Opinię tę potwierdzają polscy eksperci kliniczni [Dane od Wnioskodawcy] oraz opublikowane rekomendacje polskich ekspertów [PTL 2025].

³ Większe zużycie tabl., które powodowałyby w ramieniu interwencji większe koszty w kategorii koszty leków

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** pełny zakres zarejestrowanych wskazań dla leku Coatoris®: chorzy w zapobieganiu występowania incydentów sercowo naczyniowych; hipercholesterolemii; homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH);
 - **interwencja:** preparat złożony ezetymib+atorwastatyna;
 - **komparatory:**
 - terapia skojarzona prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami (w dwóch tabletkach) zawierającymi ezetymib i najwyższe refundowane dawki statyn;
 - monoterapia najwyższymi refundowanymi dawkami statyn;
 - lek złożony, zawierający ezetymib i atorwastatynę w jednej tabletkce (SPC) plus kopreskrycja ATO;
 - **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.
-

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 15.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	2 037 751	139 095
#2	Ezetimibe AND Atorvastatin	585	515
#3	#1 AND #2	46	19

Data ostatniego wyszukiwania: 19.12.2025

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 16.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Coatoris	0
2	Ezetimibe AND Atorvastatin	0

Data ostatniego wyszukiwania: 19.12.2025

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

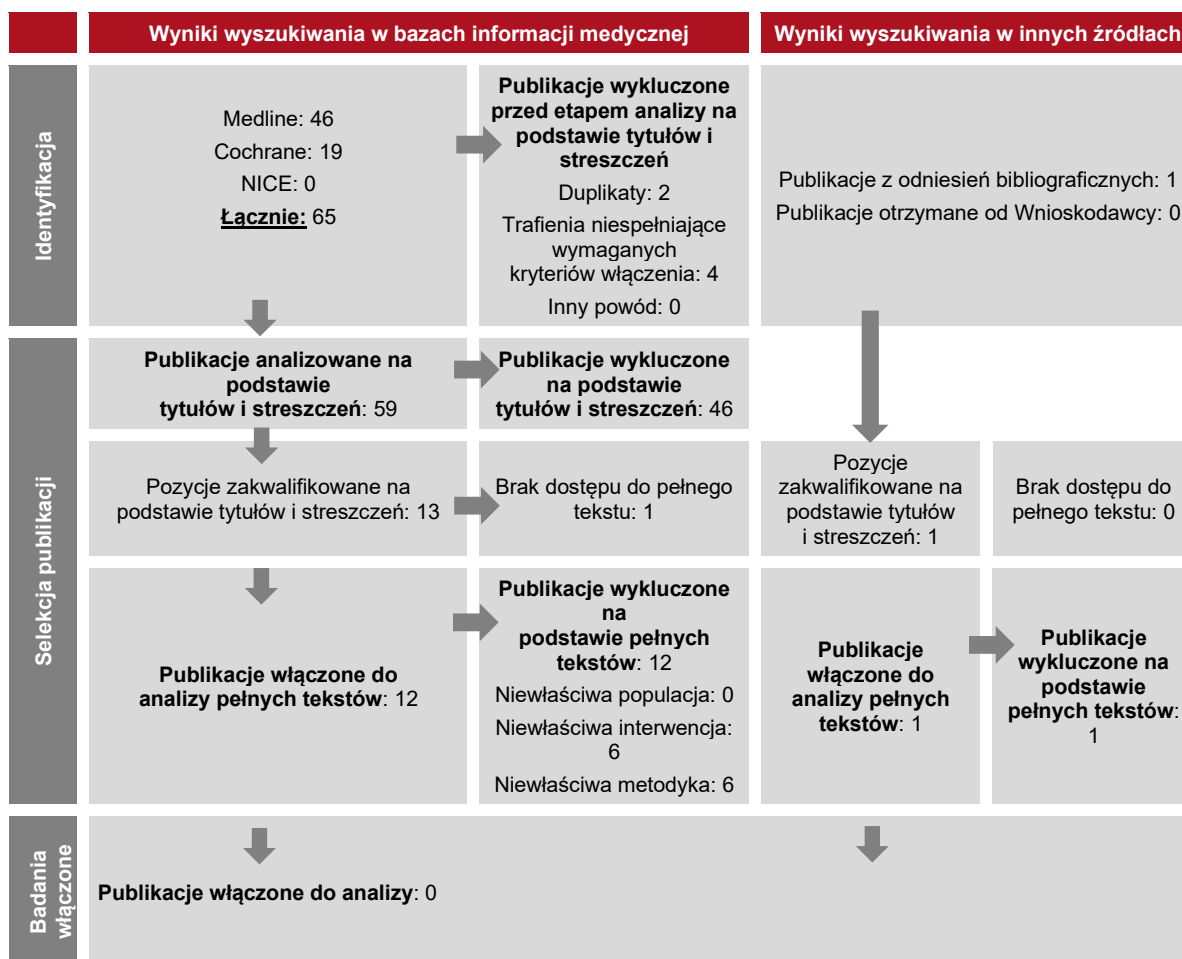
15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.1.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



15.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 65 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 46 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 19 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 0 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorem uwzględnionym w niniejszej analizie we wskazaniu określonym stanem klinicznym dla leku Coatoris®, tj. zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych, hipercholesterolemia, homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

15.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 17.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 8.1
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 8.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 8.1

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 8.1
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	TAK, rozdział 8.
8.2.	oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 8.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 8.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 9.	TAK, rozdział 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności o których mowa w pkt 13.1.	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	■
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	n/d
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16. Spis tabel

Tabela 1. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	25
Tabela 2. Ceny wnioskowanego leku (PLN)	27
Tabela 3. Koszty leków uwzględnione w analizie w ramieniu komparatora (PLN).....	28
Tabela 4. Zużycie zasobów przyjęte w analizie podstawowej	28
Tabela 5. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	29
Tabela 6. Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu – 1 rok (PLN)	30
Tabela 7. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	31
Tabela 8. Koszty generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego.....	33
Tabela 9. Koszty generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej.....	34
Tabela 10. Wyniki analizy CMA – wariant z perspektywy płatnika publicznego	34
Tabela 11. Wyniki analizy CMA – wariant z perspektywy wspólnej.....	34
Tabela 12. Wyniki analizy CUA – porównanie z monoterapią statyną.....	35
Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania EZE+ATO vs komparator uśredniony w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie płatnika publicznego	37
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania EZE+ATO vs komparator uśredniony w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie w perspektywie wspólnej.....	38

Tabela 15. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	50
Tabela 16. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	50
Tabela 17. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	54

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą52

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Coatoris® (ezetymib i atorwastatyna) we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych, Hipercholesterolemia, Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, co odpowiada pełnemu zakresowi zarejestrowanych wskazań, <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2025
Analiza problemu decyzyjnego	Coatoris® (ezetymib i atorwastatyna) we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych, Hipercholesterolemia, Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, co odpowiada pełnemu zakresowi zarejestrowanych wskazań, <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2025
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Coatoris® (ezetymib i atorwastatyna) we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych, Hipercholesterolemia, Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, co odpowiada pełnemu zakresowi zarejestrowanych wskazań, <i>Analiza wpływu na system ochrony zdrowia</i> , MAHTA 2025
AOTMiT 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Mizetam (ezetymib + atorwastatyna) we wskazaniu: zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. CHD, Coronary Heart Disease) i ostrym zespołem wieńcowym (ang. ACS, Acute Coronary Syndrome) w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym), Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.423.0.23.2023, Warszawa 2023
ChPL Coatoris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Coatoris®
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej; [REDACTED]
Dane NFZ	NFZ, Komunikat o refundacji aptecznej / Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (liczby opakowań leków w okresie maj 2019 r. - sierpień 2025 r).
Diagram PRISMA	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 08.09.2025 r.)
Hougaard 2020	Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P i in. <i>Influence of Ezetimibe on Plaque Morphology in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Assessed by Optical Coherence Tomography: An OCTIVUS Sub-Study</i> . Cardiovasc Revasc Med. 2020 Nov;21(11):1417-1424.
Kazi 2016	Kazi D.S., Moran A.E., Coxson P.G. i in., <i>Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i> . JAMA. 2016;316(7):743–753

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Khan 2020	Khan S.U., Michos E.D. <i>Cardiovascular mortality after intensive LDL-Cholesterol lowering: Does baseline LDL-Cholesterol really matter?</i> Am J Prev Cardiol. 2020;1:100013
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2025 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2021–2023
Pęksa 2022	Pękas J., Ezetymib – jeden z kluczowych leków w terapii hipercholesterolemii, Lekarz POZ 4/2022
PTL 2025	Banach M., Surma S., Bielecka-Dąbrowa A., i in., Miejsce leczenia skojarzonego opartego na rosuwastatinie (z kwasem acetylosalicylowym lub ezetymibem) w postępowaniu z chorymi z wysokim oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w Polsce, Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego 2025
Rea 2021	Rea F, Savaré L, Corrao G, Mancina G. Adherence to Lipid-Lowering Treatment by Single-Pill Combination of Statin and Ezetimibe. Adv Ther. 2021 Oct;38(10):5270-5285
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Yu 2020	Yu S., Jin J., Chen Z., Luo X. <i>High-intensity statin therapy yields better outcomes in acute coronary syndrome patients: a meta-analysis involving 26,497 patients</i> . Lipids Health Dis. 2020;19:194

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zambon 2024	Zambon A., Liberopoulos E., Dovizio M., i in., A real-world analysis of adherence, biochemical outcomes, and healthcare costs in patients treated with rosuvastatin/ezetimibe as single-pill combination vs. free combination in Italy. Eur Heart J Open. 2024 Aug 28;4(5):oeae074