

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

Analiza wpływu na budżet



Warszawa
Lipiec 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

- [REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Cel analizy	10
2 Uzasadnienie kwalifikacji do grupy limitowej	11
3 Metodyka	12
3.1 Populacja.....	12
3.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	12
3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	18
3.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	20
3.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	20
3.2 Horyzont czasowy analizy	21
3.3 Perspektywa analizy.....	22
3.4 Analizowane koszty	22
3.4.1 Koszt substancji czynnych.....	22
3.5 Scenariusze.....	26
3.5.1 Scenariusz obecny	26
3.5.2 Scenariusze nowe.....	27
4 Wyniki	29
4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii.....	29
4.2 Scenariusz obecny	30
4.3 Scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny	31
4.4 Scenariusz nowy minimalny.....	33
4.5 Scenariusz nowy maksymalny.....	35

5	Podsumowanie	38
6	Dyskusja.....	40
7	Wnioski.....	42
	Aneks 1. Minimalne wymagania wobec analiz HTA.....	43
	Spis tabel.....	45
	Spis rycin	46
	Piśmiennictwo	47

Skróty i akronimy

ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
FH	Rodzinna hipercholesterolemia
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika refundacji preparatu złożonego Atozet® (ezetymib/atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów (LDL-C > 130 mg/dl), utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej. Analizę kosztów terapii lekiem złożonym Atozet® przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib i atorwastatyna) w dawkach identycznych jak w preparacie Atozet®.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków. Nie analizowano innych kosztów ze względu na fakt, iż oceniane technologie nie różnią się między sobą w zakresie podania leczenia i monitorowania, a tym samym koszty te nie będą wpływać na budżet płatnika. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz obecny, w którym przedstawiono koszty związane z finansowaniem ezetymibu oraz atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z wprowadzeniem refundacji 3 prezentacji produktu Atozet® (ezetymib/atorwastatyna): 10/20 mg, 10/40 mg i 10/80 mg. Definicje poszczególnych obecnych scenariuszy różnią się prognozą liczebności populacji docelowej, prognozą rozwoju rynku oraz danymi kosztowymi (kosztem refundacji atorwastatyny). Koszty terapii ezetymibem i atorwastatyną szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 29.06.2016. W analizie przedstawiono dwa warianty obliczeń – wariant w którym Atozet® jest refundowany w grupie 48.0 (Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego) oraz wariant w którym Atozet® jest refundowany w nowej grupie limitowej.

Wyniki

Refundacja w grupie limitowej 48.0

Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, oszczędności budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Atozet® w analizowanym wskazaniu wyniosą 195 133 zł i 379 506 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Dla scenariusza **minimalnego**, oszczędności budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Atozet® w analizowanym wskazaniu wyniosą 171 259 zł i 333 076 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Dla scenariusza **maksymalnego**, oszczędności budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Atozet® w analizowanym wskazaniu wyniosą 356 862 zł i 379 590 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Refundacja w nowej grupie limitowej

Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Atozet® w analizowanym wskazaniu wyniosą 62 247 zł i 117 697 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Dla scenariusza **minimalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Atozet® w analizowanym wskazaniu wyniosą 54 727 zł i 103 480 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Dla scenariusza **maksymalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Atozet® w analizowanym wskazaniu wyniosą 114 326 zł i 117 614 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Wnioski

Analiza wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego objęcie refundacją preparatu Atozet®, w grupie limitowej 4B.0 przyniesie istotne oszczędności w porównaniu do refundacji terapii skojarzonej przy użyciu ezetymibu i atorwastatyny w osobnych preparatach dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym.

Oszczędności dla budżetu NFZ, wynikają z faktu, że koszt terapii lekiem złożonym dla wnioskowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto jest niższy niż koszt obecnie refundowanych w tym wskazaniu preparatów ezetymibu i atorwastatyny.

Należy równocześnie podkreślić, że oszczędności dla budżetu NFZ rosną wprost proporcjonalnie do wysycenia populacji docelowej pacjentów stosujących preparat Atozet®.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją preparatu złożonego Atozet® (ezetymib/atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów (LDL-C > 130 mg/dl), utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiologicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej. Analizę kosztów terapii lekiem złożonym Atozet® przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) w dawkach identycznych jak w preparacie Atozet®.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

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

2 Uzasadnienie kwalifikacji do grupy limitowej

Mimo że brakuje ustawowych przesłanek do kwalifikacji preparatu Atozet® do którejkolwiek z obecnych grup limitowych dla leków stosowanych w hipercholesterolemii (brakuje dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy) mając na uwadze kasus refundacji preparatu Egiramlon® (ramipryl + amlodypina), który w obwieszczeniu MZ z dnia 22 października 2014 roku zakwalifikowano do grupy limitowej 41.0 (Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny), pomimo że definicja tej grupy nie obejmuje preparatów złożonych, wskazuje się, że produkt Atozet® może być refundowany w grupie 48.0 (Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego), w której refundowany jest preparat ezetymib (refundacja obejmuje wskazanie tożsame z wnioskowanym tj. hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej).

W analizie przedstawiono dwa warianty obliczeń - wariant w którym Atozet® jest refundowany w grupie 48.0 (Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego) oraz wariant w którym Atozet® jest refundowany w nowej grupie limitowej.

3 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań do tyjących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy W analizie zdefiniowano scenariusz obecny, oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdział 3.5).

3.1 Populacja

3.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej w wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Atozet® zarejestrowany jest:

- do stosowania jako leczenie wspomagające 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:
 - o pacjenci z nieodpowiednią kontrolą choroby przyjmujący statyny w monoterapii;
 - o pacjenci leczeni już statynami i ezetymibem.
- do stosowania jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą u osób dorosłych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza lipoprotein o małej gęstości [LDL]).¹

Precyzyjne oszacowanie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest trudne ze względu na szeroki zakres wskazań rejestracyjnych i brak wiarygodnych danych epidemiologicznych.

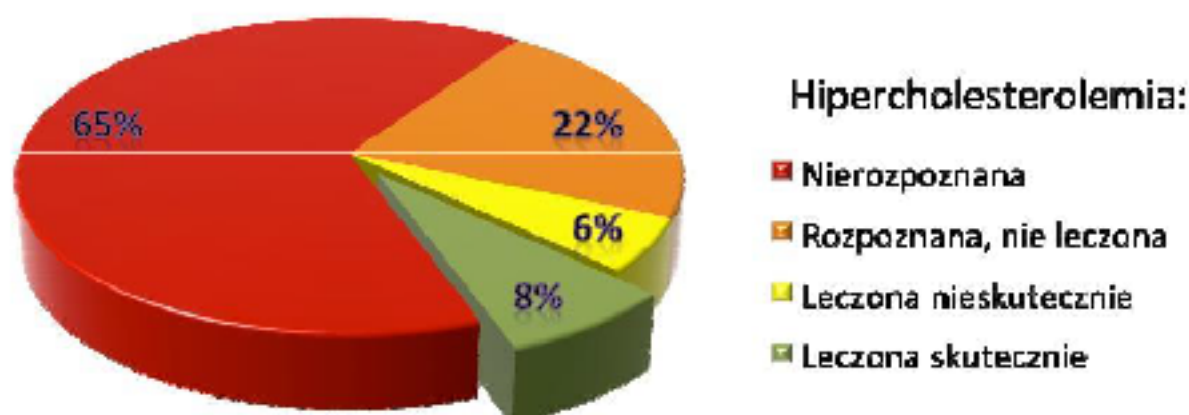
Wysoki poziom cholesterolu jest powszechnym problemem na całym świecie. Zgodnie z szacowaniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) w 2008 r. ok. **39% osób powyżej 25 roku życia (37% kobiet i 40% mężczyzn)** miało podwyższony poziom cholesterolu (definiowany, jako stężenie cholesterolu całkowitego we krwi $\geq 5,0$ mmol/l).²

Zaburzenia lipidowe są szeroko rozpowszechnione w populacji polskiej. W Polsce głównym źródłem informacji na temat rozpowszechnienia zaburzeń lipidowych są dane pochodzące z programów NATPOL PLUS, WOBASZ i WOBASZ SENIOR.³

Zgodnie z wynikami badania NATPOL 2011 przeprowadzonego w grupie reprezentatywnej dla populacji ogólnopolskiej (2 413 osób) stężenie LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg%) występuje u **57,8% dorosłych Polaków** (wiek 18-79 lat), w tym u **58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet**.⁴ Wyniki badania wskazują, że częstość występowania stężenia LDL-C ≥ 190 mg/dl lub stosowania leków hipoglikemizujących w Polsce wynosi około **61% (61,1% w mężczyzn i 60,7% u kobiet)**. Mimo że korzyści wynikające z obniżania stężenia cholesterolu są znane od dawna, to cele terapeutyczne zalecane przez towarzystwa naukowe nadal często nie są osiągane w praktyce klinicznej. Wyniki badania NATPOL 2011 wskazują, że jedynie 8% Polaków z hipercholesterolemią osiąga zalecane stężenie cholesterolu.^{5,6}

Zgodnie z wynikami badania NATPOL 2011 w Polsce 65% stanowi hipercholesterolemia nierozpoznana, 22% rozpoznana, ale nieleczona, 6% leczona nieskutecznie, a 8% leczona skutecznie (patrz poniższy rysunek).⁷

Rysunek 1 Kontrola hipercholesterolemii w Polsce na podstawie wyników badania NATPOL 2011.⁷



W badaniu NATPOL-PLUS (2002 rok, obejmującym ponad 3 000 osób w wieku 18-94 lat, odsetek osób z hipercholesterolemią wyniósł **60% wśród mężczyzn i 62% wśród kobiet**.⁹

W Wieloośrodkowym Badaniu Stanu Zdrowia Ludności (WOBASZ), przeprowadzonym w latach 2003-2005 w populacji 6 392 mężczyzn i 7 153 kobiet, podwyższone stężenie cholesterolu (TC \geq 5 mmol/l lub LDL-C \geq 3 mmol/l) notowano u **67% mężczyzn i 64% kobiet** w wieku 20-74 lat, natomiast ciężką hipercholesterolemię (TC \geq 8 mmol/l lub LDL-C \geq 6 mmol/l) odpowiednio u 2% i 3%.^{9,10} W badaniu wykazano, że częstość występowania hipercholesterolemii w różnych województwach Polski jest zróżnicowana (mężczyźni: od 54% w woj. dolnośląskim do 76% w woj. pomorskim; kobiety: od 48% w woj. dolnośląskim do 77% w woj. pomorskim).⁹

Zgodnie z wynikami badania WOBASZ 76% mężczyzn i 69% kobiet nie było poinformowanych o występowaniu hipercholesterolemii. Dalsze 14% mężczyzn i 18% kobiet było poinformowanych o podwyższonym stężeniu cholesterolu we krwi, jednak nie stosowało diety i nie przyjmowało leków celem jego obniżenia. 7% mężczyzn i 11% kobiet z hipercholesterolemią stosowało leczenie dietą lub środkami farmakologicznymi, jednak nie osiągnęło celu leczenia. Tylko u 3% mężczyzn i u 2% kobiet z hipercholesterolemią osiągnięto cel leczenia, stosując dietę lub środki farmakologiczne. Stwierdzono pewne różnice pomiędzy województwami, dotyczące częstości leczenia i jego skuteczności, jednak odsetek osób z hipercholesterolemią, u których osiągnięto cel leczenia, był niski we wszystkich województwach i wynosił najwyżej 6% u mężczyzn (województwo dolnośląskie) i 10% u kobiet (województwo świętokrzyskie). Wśród osób leczonych 38% u mężczyzn i 52% u kobiet było leczonych tylko dietą. Wśród pozostałych, którzy przyjmowali leki obniżające stężenie cholesterolu, 44% mężczyzn i 49% kobiet nie stosowało diety.⁹

W ramach Wieloośrodkowego Ogólnopolskiego Badania Stanu Zdrowia Ludności WOBASZ-SENIOR, przebadano w roku 2007 reprezentatywną próbę 1 013 mieszkańców całej Polski (511 mężczyzn i 502 kobiety) w wieku powyżej 74 lat. Częstość występowania hipercholesterolemii oszacowano na 42% u mężczyzn i 62% u kobiet.¹¹

W poniższej tabeli przedstawiono częstości występowania hipercholesterolemii (LDL > 3 mmol/l) w Polsce na podstawie wyników badań NATPOL PLUS, WOBASZ, WOBASZ SENIOR i PONS (obliczenia własne).^{5,12}

Tabela 2. Występowanie hipercholesterolemii (LDL > 115 mg/dl) w Polsce na podstawie wyników badań NATPOL PLUS, WOBASZ i WOBASZ SENIOR oraz danych z PONS.

NATPOL PLUS		WOBASZ		WOBASZ SENIOR		PONS	
Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
55%	55%	60%	55%	51%	42%	63,2% (73,2%*)	62,5% (73,3%*)

* suma pacjentów z LDL > 3 mmol/l (leczonych i nieleczonych) oraz leczonych z LDL < 3 mmol/l

Hipercholesterolemia rodzinna występuje u ok. 0,2% osób w populacji ogólnej. Na świecie żyje ok. 10 mln ludzi obciążonych FH. Szacuje się, że w Polsce problem FH dotyczy od 80 tys. do 160 tys. chorych. Jest to jedna z najczęstszych monogenowych chorób, dziedziczona autosomalnie dominująco. Wyróżnia się dwie postacie choroby: postać heterozygotyczną występującą w populacji z częstością **1: 500-700 żywych urodzeń** oraz homozygotyczną z częstością **1: 1 000 000 urodzeń**.^{4,13,14}

Całkowitą liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano w oparciu dane z cytowanych wcześniej badań (tabela powyżej) skorygowane o dane z badania PONS (arkusz „populacja”).¹² Przyjmując założenie, że nieskuteczne leczenie jest definiowane jako LDL > 115 mg%, docelowa populacja może wynieść od 1 462 644 do 2 280 998 (patrz tabela poniżej). Przyjmując założenie, że nieskuteczne leczenie jest definiowane jako LDL > 100 mg%, docelowa populacja może wynieść od 2 151 043 do 3 356 160 (patrz tabela poniżej).

Szacując populację docelową można również uwzględnić liczebność populacji obecnie leczonej statynami i ezetymibem. Liczbę tę oszacowano w oparciu o raporty DGL dla liczby zrefundowanych opakowań produktu Ezetrol 10 mg, 28 tabl. EAN: 5909990221066. Liczba ta w ostatnich 2 latach wahała się od około 6 tys. do około 7,5 tys. (patrz rycina poniżej).

Wreszcie szacując populację docelową można również uwzględnić liczebność populacji z FH tj. około 80-160 tys. osób, przy czym populacja ta, ze względu na metodykę obliczeń jest już uwzględniona w szacunkach przedstawionych w tabeli poniżej.

Rysunek 2. Liczba zrefundowanych opakowań produktu Ezetrol w latach 2014-2015 (dane DGL).

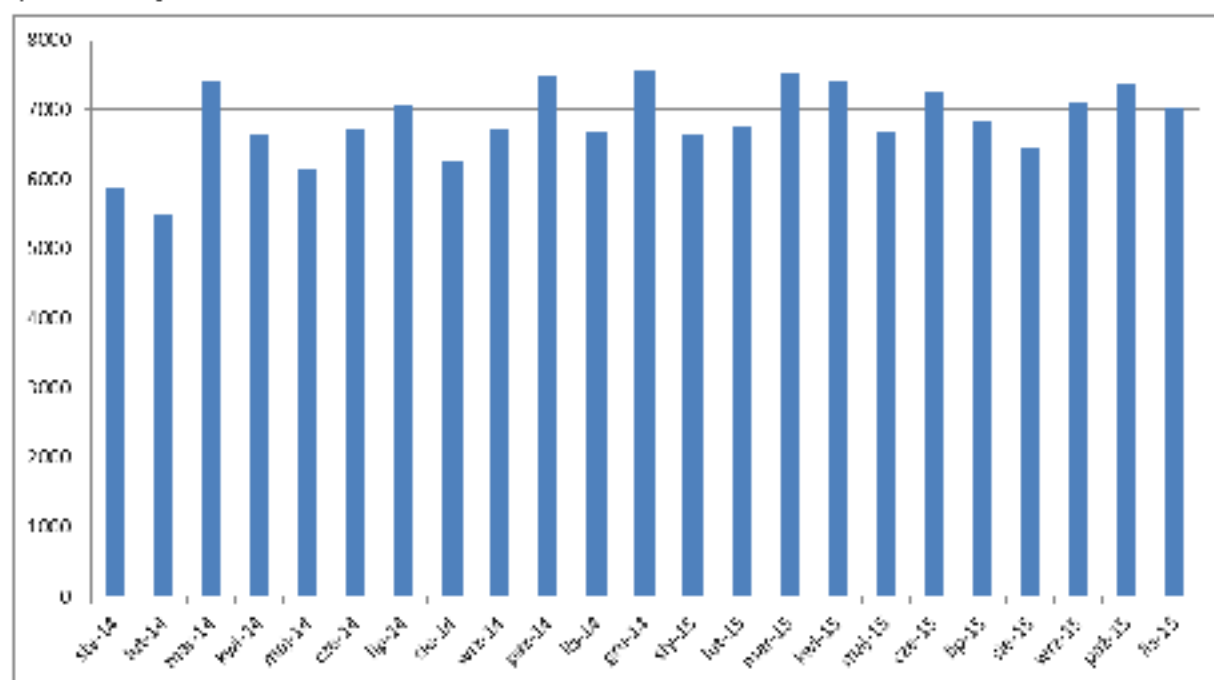


Tabela 3. Szacowanie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Parametr	Mężczyźni i kobiety	Kobiety	Mężczyźni	Źródło
A Populacja Polski	38 483 957	19 860 916	18 623 041	GUS
B Odssetek z hiperlipidemią (maks.)		73,2%	73,3%	NATPOL PLUS, WOBASZ, WOBASZ SENIOR, PONS
C Odssetek z hiperlipidemią (min.)		51,0%	42,0%	NATPOL PLUS, WOBASZ, WOBASZ SENIOR, PONS
D Populacja z hipercholesterolemią (maks.)	28 189 660	14 542 917	13 646 944	A ^B
E Populacja z hipercholesterolemią (min.)	17 950 744	10 129 067	7 821 677	A ^C
F Leczenie farmakologiczne		22,3%	22,2%	PCOG
G Populacja z leczoną hipercholesterolemią (maks.)	6 263 933	3 239 579	3 024 255	D ^F
H Populacja z leczoną hipercholesterolemią (min.)	3 989 714	2 256 365	1 733 349	E ^F
I Leczenie nieskuteczne (LDL>115)		39,9%	33,8%	PCOG
J Populacja z nieskutecznie (LDL>115) leczoną hipercholesterolemią (maks.)	2 280 998	1 258 951	1 022 047	G ^I
K Populacja z nieskutecznie (LDL>115) leczoną hipercholesterolemią (min.)	1 462 644	876 899	685 786	H ^I
L Leczenie nieskuteczne (LDL>100)		56,9%	50,0%	PCOG
M Populacja z nieskutecznie (LDL>100) leczoną hipercholesterolemią (maks.)	3 356 180	1 844 033	1 512 127	G ^L
N Populacja z nieskutecznie (LDL>100) leczoną hipercholesterolemią (min.)	2 151 043	1 284 389	966 674	H ^L

3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest tożsama z obecnie refundowanym wskazaniem dla ezetymibu tj. dorośli pacjenci z hipercholesterolemią, LDL-C powyżej 130 mg/dl, utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w ChPL, co ma na celu zapewnienie dostępu do terapii chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia (chorzy z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym). Proponowane ograniczenie populacji może zapewnić lepszą kontrolę budżetu płatnika oraz zapewnienie dostępu do terapii najbardziej potrzebującym chorym.

Szacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku oparto o dane z cytowanych wcześniej badań (NATPOL PLUS, WOBASZ i WOBASZ SENIOR) skorygowane o dane z badania PONS oraz dane NFZ (statystyki JGP) (arkusz „Populacja”). W tabeli poniżej przedstawiono algorytm i obliczenia populacji docelowej wskazanej we wniosku. Oszacowana populacja docelowa to od 406 048 do 645 610. Populacja ta może być dodatkowo większa o maksymalnie o 80-160 tys. pacjentów z FH. Należy przy tym podkreślić, że przedstawione szacunki są prawdopodobnie zawyżone, co wynika z nakładania się na siebie populacji z powikłaniami (u pacjentów często występuje więcej niż jedno powikłanie hipercholesterolemii np. u pacjent z zawałem serca może być również po amputacji kończyn z powodu miażdżycy etc.).

Tabela 4. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku

	Parametr	Mężczyźni i kobiety	Kobiety	Mężczyźni	Źródło
A	Populacja Polski	38 483 957	19 980 916	18 523 041	GUS
B	Odstępek z hipercholesterolemią (maks.)		73,2%	73,3%	NATPOL PLUS, WOBASZ, WOBASZ SENIOR, PCNS
C	Odstępek z hipercholesterolemią (min.)		51,0%	42,0%	NATPOL PLUS, WOBASZ, WOBASZ SENIOR, PCNS
D	Populacja z hipercholesterolemią (maks.)	28 189 660	14 542 917	13 646 944	A ^a B
E	Populacja z hipercholesterolemią (min.)	17 950 744	10 129 067	7 821 677	A ^a C
F	Leczenie farmakologiczne		22,3%	22,2%	PCNS
G	Populacja z leczoną hipercholesterolemią (maks.)	6 263 933	3 239 579	3 024 255	D ^a F
H	Populacja z leczoną hipercholesterolemią (min.)	3 989 714	2 256 365	1 733 349	E ^a F
I	Leczenie nieskuteczne (LDL>130)		26,5%	24,9%	PCNS
J	Populacja z nieskutecznie (LDL>130) leczoną hipercholesterolemią (maks.)	1 608 053	858 272	749 781	G ^a I
K	Populacja z nieskutecznie (LDL>130) leczoną hipercholesterolemią (min.)	1 027 522	597 796	429 736	H ^a I
L	Populacja go zawału		21,0%	23,1%	PCNS
M	Populacja go rewalaryzacji mięśnia sercowego		9,7%	12,0%	Statystyki JCF + PCNS ^a
N	Populacja go rewalaryzacji okolicy z powodu miażdżycy		3,4%	4,9%	Statystyki JCF + PCNS ^a
O	Populacja go anginy (z powodu miażdżycy)		1,0%	1,3%	Statystyki JCF + PCNS ^a
P	Populacja z nieskutecznie (LDL>130) leczoną hipercholesterolemią (go wldlaniamt (maks.)	645 610	291 999	353 622	(L+M+N+O) ^a
R	Populacja z nieskutecznie (LDL>130) leczoną hipercholesterolemią (go wldlaniamt (min.)	406 049	203 370	202 679	(L+M+N+O) ^a

^a w obliczeniach wykorzystano dane z badania PCNS dla zawału (L), które skorelowano względnie częstością hospitalizacji z powodu innych go wldlaniamt hipercholesterolemii (M, N, O)

3.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę. Wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana w Polsce (liczebność populacji = 0 pacjentów).

3.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o dane sprzedażowe produktu Ezetrol 10 mg, 28 tabl. EAN: 5909990221066 oraz atorwastatyny. Przyjęte podejście uzasadnia fakt, że Ezetrol jest obecnie refundowany jedynie, jako leczenie skojarzone ze statynami. Ponieważ wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu Atozet jest tożsame ze wskazaniem dla produktu Ezetrol.

Należy się spodziewać, że liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją i będzie generowała oszczędności z punktu widzenia NFZ, będzie zawierać się w populacji obecnie leczonej skojarzeniem ezetimibu i atorwastatyn.

Dla potrzeb oszacowania populacji założono trzy warianty, które stanowią podstawę analizy scenariuszowej.

W wariantcie maksymalnym, przyjęto założenie, że Atozet od razu od momentu objęcia refundacją przejmie część rynku ezetimibu proporcjonalnie do udziału rynku wszystkich refundowanych atorwastatyn w rynku statyn (54,0% rynku Ezetrolu - patrz arkusz „Rynek leków”).

W wariantcie minimalnym, przyjęto założenie, że Atozet stopniowo (liniowo) przejmie część rynku ezetimibu proporcjonalnie do udziału rynku refundowanych atorwastatyn w dawkach odpowiadających tym zawartych we wnioskowanym produkcie tj. 20 mg, 40 mg i 80 mg w rynku statyn (47,6% rynku Ezetrolu - patrz arkusz „Rynek leków”). W wariantcie tym przyjęto, że stopniowe przejęcie rynku będzie polegało na osiągnięciu docelowego poziomu w ciągu 12 miesięcy od wprowadzenia refundacji - założenie to wynika z analizy rozwoju rynku dla leków złożonych z grupy 41.0 (ramipril+amlodypiny), która wskazuje, że rynek leku rozwija się stopniowo przez 12 miesięcy od wprowadzenia refundacji - patrz rycina poniżej.

W wariantcie najbardziej prawdopodobnym, przyjęto, że Atozet stopniowo przejmie część rynku ezetyminy proporcjonalnie do udziału rynku wszystkich refundowanych atorwastatyn w rynku statyn, osiągając docelowy poziom w ciągu 12 miesięcy od wprowadzenia refundacji.

W tabeli poniżej zestawiono szacowaną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (populacja obliczona, jako średnia w danym roku i dla założenia, że dobowy dawka Atozet wynosi 1 tabl. a miesiąc leczenia to 30 dni - patrz obliczenia w arkuszu „BIA obliczenia”).

Rysunek 3. Rozwój rynku leków w złożonych ramipril+amlodypina.

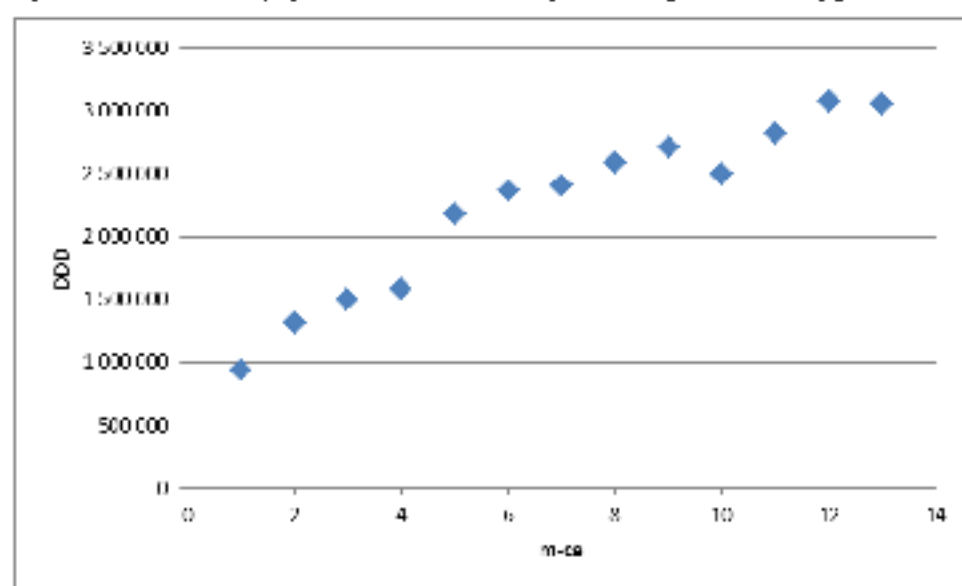


Tabela 5. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Scenariusz	1. rok	2. rok
Najbardziej prawdopodobny	2360	4568
Minimalny	2081	4027
Maksymalny	4319	4568

3.2 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji (104 tygodnie). Przyjęty 2 letni horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej tj. 2 lata. Biorąc

pod uwagę czas składania wniosku i ustawowy czas na jego rozpatrzenie przyjęto, że horyzont analizy obejmuje lata 2017 i 2018.

3.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Mając na uwadze wymagania stawiane analizom oceny technologii medycznych, które wyraźnie definiują perspektywę analizy wpływu na budżet: *Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (...)* (Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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; §6 ust. 1), brakuje przesłanek wskazujących na konieczność wykonania analizy wpływu na budżet dla innej perspektywy niż ta przyjęta w niniejszym dokumencie.

3.4 Analizowane koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie liczebności populacji docelowej (patrz rozdział 3.1.4) oraz kosztów nabycia substancji czynnej. Nie analizowano innych kosztów ze względu na fakt, iż oceniane technologie nie różnią się między sobą w zakresie podania leczenia i monitorowania, a tym samym koszty te nie będą wpływać na budżet płatnika.

W analizie nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych ze względu na brak dowodów pochodzących z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych w zakresie różnic w bezpieczeństwie leczenia pomiędzy ocenianymi technologiami.

3.4.1 Koszt substancji czynnych

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

kluczowych w zakresie różnic w bezpieczeństwie leczenia pomiędzy ocenianymi technologiami (patrz rozdział 4.1.2 - Analiza efektywności klinicznej¹⁵).

3.4.1.1 Atozet®

Koszt preparatu Atozet® oparto na informacji o cenie zbytu netto dostarczonej przez producenta oraz założeniu, że preparat Atozet® będzie refundowany w ramach grupy limitowej: 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego, z limitem refundacji ustalonym do DDD ezetymibu (wariant I) lub w nowej grupie limitowej (wariant II). Założenie, że Atozet® będzie refundowany w ramach grupy limitowej 48.0 wynika z faktu, że aktualnie ezetymib refundowany jest w ramach wnioskowanego wskazania (Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się mimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej).¹⁹

Dla wariantu I obliczeń (refundacja w grupie 48.0) ceny detaliczne oraz limit refundacji ustalono w oparciu o preparat wyznaczający limit w grupie 48.0 tj. Ezetrol 10 mg, 28 tabl. EAN: 5909990221066 (na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 29.06.2016).¹⁹

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

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

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2016 roku ustalono w wysokości 1 850 PLN.¹⁶ Preparat Atozet®, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni oraz jego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy, przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (92,50 PLN) i wynosi dla refundacji w grupie 48.0: [REDACTED]

[REDACTED] dla refundacji w nowej grupie limitowej odpowiednio dla preparatu Atozet®: 10 mg + 20 mg, 10 mg + 40 mg i 10 mg + 80 mg - patrz tabela poniżej.

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

Zgodnie z ChPL zalecana dawka produktu leczniczego Atozet® wynosi 1 tabletkę na dobę.¹⁷ W związku z powyższym w analizie przyjęto założenie, że dawka dobową niezależnie od wnioskowanego preparatu wynosi 1 tabletkę/dobę.

Tabela 6. Koszty preparatu Atozet®

Atozet® (ezetymib/ atorwastatyna)	Liczba tabl.	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit detaliczny [PLN]	Poziom odpłatności	Refundacja NFZ [PLN]	Odpłatność pacjent [PLN]
Grupa limitowa 43.0								
10 rog + 20 rog	30	████	████	████	████	██	████	██
10 rog + 40 rog	30	████	████	████	████	██	████	██
10 rog + 80 rog	30	████	████	████	████	██	████	██
Nowa grupa limitowa								
10 rog + 20 rog	30	████	████	████	████	██	████	██
10 rog + 40 rog	30	████	████	████	████	██	████	██
10 rog + 80 rog	30	████	████	████	████	██	████	██

3.4.1.2 Ezetymib i atorwastatyna podawane oddzielnie

Koszt preparatów ezetymibu i atorwastatyny podawanych oddzielnie oparto na danych z obwieszczenia MZ z dn. 29.06.2016, oraz danych NFZ dotyczących sprzedaży leków refundowanych w okresie styczeń - marzec 2016 (arkusz: „DGL sty-mar 2016”).^{18,19} Na podstawie powyższych danych przyjęto cenę detaliczną oraz kwotę refundacji NFZ dla ezetymibu (grupa limitowa 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego - obecnie w ramach niniejszej grupy refundowany jest tylko jeden preparat - Ezetrol® 10 mg, 28 tabl EAN: 5909990221066.) oraz oszacowano średnią, ważoną wielkością sprzedaży cenę detaliczną oraz kwotę refundacji dla atorwastatyny (grupa limitowa 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA). W analizie przyjęto cenę stanowiącą średnią, ważoną wielkością sprzedaży (osobno dla każdej dawki atorwastatyny uwzględnionej w analizie tj.: 20, 40 i 80 mg). Szacowanie średniej wartości, ważonej sprzedażą jest uzasadnione tym, że miesięczna sprzedaż poszczególnych preparatów atorwastatyny jest różna (arkusz: „Atorwastatyna”). W związku z niepewnością tego parametru (rynek leków z grupy 46.0 zmienia się w czasie i trudno przewidzieć wiarygodnie jego rozwój), przeprowadzono analizę wrażliwości dla tego parametru. W analizie scenariuszowej (patrz rozdział 3.5) wykorzystano ceny atorwastatyny reprezentujące wartość minimalną i maksymalną. Przedstawienie wyników opartych na wartości minimalnej i maksymalnej adresuje możliwie szeroko niepewność tego parametru (w zakresie dostępnych danych nie jest możliwe bardziej wiarygodne testowanie tego parametru).

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

Tabela 7. Koszty ezetymibu i atorwastatyny (koszt za mg).

Substancja czynna	Wariant kosztu	Perspektywa NFZ (PLN)
Ezetymib	-	0,3594
Atorwastatyna		
20 mg	Średnia ważona sprzedażą	0,0095
	Minimalna	0,0095
	Maksymalna	0,0096
40 mg	Średnia ważona sprzedażą	0,0095
	Minimalna	0,0095
	Maksymalna	0,0095
80 mg	Średnia ważona sprzedażą	0,0095

Substancja czynna	Wariant kosztu	Perspektywa NFZ (PLN)
	Minimalna	0,0095
	Maksymalna	0,0095

3.5 Scenariusze

3.5.1 Scenariusz obecny

W scenariusz obecnym przedstawiono prognozę kosztów refundacji ezetymibu i atorwastatyny przy założeniu, że utrzymane zostaną obecne trendy sprzedaży refundowanych preparatów obu tych substancji. Ponieważ wskazanie refundacyjne ezetymibu jest tożsame ze wskazaniem wnioskowanego leku (Atozet®), można uznać, że scenariusz obecny w zakresie kosztów ezetymibu odpowiada ilościowej prognozie liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.

W przypadku atorwastatyny, której wskazanie refundacyjne jest szersze niż to dla wnioskowanego leku (Atozet®), zdecydowano o przedstawieniu całkowitych kosztów refundacji preparatów atorwastatyny w dawkach odpowiadających tym w poszczególnych prezentacjach wnioskowanego leku (Atozet®) tj. 20 mg, 40 mg i 80 mg. Stąd w zakresie kosztów atorwastatyny scenariusz obecny nie odzwierciedla ilościowej prognozy liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją. Stanowi to ograniczenie analizy, nie mniej nie wpływa to na oszacowania wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W scenariuszu obecnym uwzględniono niepewność oszacowania dotyczące kosztu refundacji atorwastatyny (patrz rozdział 3.4.1.2). Wykorzystano ceny atorwastatyny stanowiącą średnią, ważoną wielkością sprzedaży (osobno dla każdej dawki atorwastatyny uwzględnionej w analizie tj.: 20, 40 i 80 mg) oraz wartości minimalną i maksymalną (patrz rozdział 3.4.1.2).

3.5.2 Scenariusze nowe

W scenariuszu nowym przedstawiono prognozę kosztów refundacji dla wnioskowanego leku (Atozet®) oraz prognozę kosztów refundacji ezetymibu i atorwastatyny dla założeń dotyczących szacowanej rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (patrz rozdział 3.1.4). Ponieważ wskazanie refundacyjne ezetymibu jest tożsame ze wskazaniem wnioskowanego leku (Atozet®), można uznać, że scenariusz obecny w zakresie kosztów ezetymibu i wnioskowanego leku (Atozet®) odpowiada ilościowej prognozie liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

W przypadku atorwastatyny, której wskazanie refundacyjne jest szersze niż to dla wnioskowanego leku (Atozet®), i podobnie jak w scenariuszu obecnym zdecydowano o przedstawieniu całkowitych kosztów refundacji preparatów atorwastatyny w dawkach odpowiadających tym w poszczególnych prezentacjach wnioskowanego leku (Atozet®) tj. 20 mg, 40 mg i 80 mg. Stąd w zakresie kosztów atorwastatyny scenariusz obecny nie odzwierciedla ilościowej prognozy liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. Stanowi to ograniczenie analizy, nie mniej nie wpływa to na oszacowania wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W scenariuszu nowym uwzględniono niepewność oszacowania dotyczącego kosztu refundacji atorwastatyny (patrz rozdział 3.4.1.2) oraz szacunki dotyczące rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (patrz rozdział 3.1.4). Wykorzystano ceny atorwastatyny stanowiącą średnią, ważoną wielkością sprzedaży (osobno dla każdej dawki atorwastatyny uwzględnionej w analizie tj.: 20, 40 i 80 mg) oraz wartości minimalną i maksymalną (patrz rozdział 3.4.1.2). Zdefiniowano 3 scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny. Założenia scenariuszy zestawiono w tabeli poniżej. W każdym ze scenariuszy przyjęto założenie, że 1 tabl. Atozet® odpowiada 1 tabl. ezetymibu i 1 tabl. atorwastatyny w dawkach identycznych jak we wnioskowanych prezentacjach Atozet® (np. 1 tabl. Atozet 10/20 mg odpowiada 1 tabl. ezetymibu a 10 mg i 1 tabl. atorwastatyny a 20 mg). Przyjęto założenie że udział w rynku prezentacji Atozet® 10/20 mg, 10/40 mg i 10/80 mg odpowiada udziałowi prezentacji

atorwastatyny odpowiednio 20 mg, 40 i 80 mg (przedstawiono w arkuszu „Rynek leków”). Założeni to uzasadnia fakt, że tylko atorwastatyna jest substancją różnicującą poszczególne prezentacje Atozet® i można wnioskować, że obecny udział atorwastatyny powinien odzwierciedlać udział wnioskowanych prezentacji Atozet®.

Tabela 8. Założenia analizy scenariuszowej.

Zmienna testowana	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Docelowe przejęcie rynku ezetymitbu	54,0%	47,6%	54,0%	Wartości odpowiadające udziałowi atorwastatyn (wszystkich lub w dawkach 20, 40 i 80 mg) w rynku statyn – patrz rozdział 3.1.4
Czas do uzyskania docelowego rynku	12 m-cy	12 m-cy	0 m-cy (od momentu objęcia refundacją)	Założenia arbitralne. Dla scenariusza minimalnego i najbardziej prawdopodobnego założenie uzasadnione obserwacją rynku leków złożonych ramipril+amlodypiny. Dla scenariusza maksymalnego hipotetyczne natychmiastowe przejęcie rynku pozwala oszacować maksymalny wpływ na budżet płatnika.
Koszt atorwastatyny	Średnia ważona	Minimalna	Maksymalna	Zakres cen atorwastatyny – patrz rozdział 3.4.1.2

4 Wyniki

4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii

Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ograniczono do oszacowania kosztów refundacji leczenia stosowanego obecnie we wnioskowanym wskazaniu. Podejście to uzasadnia fakt, że brak jest wiarygodnych oszacowań kosztów leczenia pacjentów z hipercholesterolemią innych niż koszty leków. Oszacowania kosztów refundacji leczenia stosowanego obecnie we wnioskowanym wskazaniu oparto na założeniu, że wszyscy pacjenci otrzymują ezetymib w skojarzeniu ze statyną, a przeciętny koszt statyny odpowiada średniemu kosztowi statyn oszacowanemu na podstawie danych DGL (dane NFZ dotyczących sprzedaży leków refundowanych w okresie styczeń - marzec 2016 - patrz arkusz: „DGL sty-mar 2016” oraz „Rynek leków”).¹⁹

Aktualne obciążenia budżetowe związane z leczeniem skojarzonym za pomocą oddzielnie stosowanych preparatów zawierających ezetymib i statynami oszacowano na 9 701 354 zł - patrz tabela poniżej.

Tabela 9. Aktualny roczny koszt refundacji leczenia skojarzonego za pomocą oddzielnie stosowanych preparatów zawierających ezetymib i statynę we wnioskowanym wskazaniu.

	2015
Statyny	493 764 zł
Ezetymib	9 207 591 zł
Razem	9 701 354 zł

Koszt refundacji Atozet® we wnioskowanym wskazaniu

Ponieważ preparat Atozet® nie jest obecnie refundowany w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, koszty aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie preparatem Atozet® pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą 0 zł.

4.2 Scenariusz obecny

Ze względu na fakt, że w analizie scenariuszowej (patrz rozdział 3.5.1) założono różny sposób szacowania kosztu atorwastatyny, każdemu ze scenariuszy nowych odpowiada inny scenariusz obecny pod względem kosztu atorwastatyny (minimalnego, maksymalnego lub średnio-ważonego). Oszacowane roczne koszty terapii przedstawiono w tabeli poniżej. Szacowany roczny koszt refundacji ezetymibu niezależnie od wariantu scenariusza wyniesie 10 276 830 zł i 10 844 235 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku. Łączne szacowane koszty refundacji ezetymibu i atorwastatyny w oddzielnie stosowanych preparatach w dawkach 20, 40 i 80 mg w zależności od wariantu scenariusza wyniosą od 110 175 194 zł do 110 239 583 zł w 2017 i od 114 914 146 zł do 114 980 447 zł w 2018 roku. W scenariuszu obecnym, ze względu na brak refundacji, koszty refundacji Atozet wyniosą 0 zł w 2017 i 2018.

Tabela 10 Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz obecny.

	2017	2018
Scenariusz obecny - najbardziej prawdopodobny		
Atorwastatyna 20 mg	62 025 102 zł	63 500 877 zł
Atorwastatyna 40 mg	35 228 721 zł	37 371 286 zł
Atorwastatyna 80 mg	2 687 001 zł	3 241 243 zł
Ezetymib	10 276 830 zł	10 844 235 zł
Atozet 10 mg + 20 mg	0 zł	0 zł
Atozet 10 mg + 40 mg	0 zł	0 zł
Atozet 10 mg + 80 mg	0 zł	0 zł
Atozet-razem	0 zł	0 zł
RAZEM	110 217 655 zł	114 957 641 zł
Scenariusz obecny - minimalny		
Atorwastatyna 20 mg	61 983 290 zł	63 458 070 zł
Atorwastatyna 40 mg	35 228 073 zł	37 370 598 zł
Atorwastatyna 80 mg	2 687 001 zł	3 241 243 zł
Ezetymib	10 276 830 zł	10 844 235 zł
Atozet 10 mg + 20 mg	0 zł	0 zł
Atozet 10 mg + 40 mg	0 zł	0 zł
Atozet 10 mg + 80 mg	0 zł	0 zł
Atozet-razem	0 zł	0 zł
RAZEM	110 175 194 zł	114 914 146 zł
Scenariusz obecny - maksymalny		
Atorwastatyna 20 mg	62 037 424 zł	63 513 492 zł
Atorwastatyna 40 mg	35 238 328 zł	37 381 477 zł
Atorwastatyna 80 mg	2 687 001 zł	3 241 243 zł
Ezetymib	10 276 830 zł	10 844 235 zł
Atozet 10 mg + 20 mg	0 zł	0 zł
Atozet 10 mg + 40 mg	0 zł	0 zł

Atozet 10 mg + 80 mg	0 zł	0 zł
Atozet-razem	0 zł	0 zł
RAZEM	110 239 583 zł	114 980 447 zł

4.3 Scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny

Dla wariantu I refundacji (refundacja w grupie 48.0) szacowany roczny koszt refundacji preparatu Atozet® wyniesie ██████████ zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku. Szacowany roczny koszt refundacji ezetymibu wyniesie ██████████ odpowiednio w 2017 i 2018 roku, co oznacza redukcję kosztów refundacji ezetymibu równą ██████████ odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Łączne szacowane koszty refundacji preparatu Atozet®, ezetymibu i atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg w wyniosą ██████████ odpowiednio w 2017 i 2018 roku, co oznacza redukcję całkowitych kosztów refundacji preparatu Atozet®, ezetymibu i atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg o 195 133 zł i 379 506 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku - patrz tabela poniżej. Na redukcję wydatków refundacyjnych składa się opisana wyżej redukcja kosztów refundacji ezetymibu oraz redukcja kosztów refundacji atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg, która wyniesie ██████████ odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny - wariant I.

	2017	2018
Scenariusz nowy – najbardziej prawdopodobny		
Atorwastatyna 20 mg	████████	████████
Atorwastatyna 40 mg	████████	████████
Atorwastatyna 80 mg	████████	████████
Atorwastatyna - razem	████████	████████
Ezetymib	████████	████████
Atozet 10 mg + 20 mg	████████	████████
Atozet 10 mg + 40 mg	████████	████████
Atozet 10 mg + 80 mg	████████	████████
Atozet - razem	████████	████████
RAZEM	████████	████████
Różnica vs scenariusz obecny		
Atorwastatyna 20 mg	████████	████████
Atorwastatyna 40 mg	████████	████████
Atorwastatyna 80 mg	████████	████████
Atorwastatyna - razem	████████	████████
Ezetymib	████████	████████
Atozet 10 mg + 20 mg	████████	████████

Atozet 10 mg + 40 mg		
Atozet 10 mg + 80 mg		
Atozet-razem		
RAZEM	-195 133 zł	-379 506 zł

Dla wariantu II refundacji (refundacja w nowej grupie limitowej) szacowany roczny koszt refundacji preparatu Atozet® wyniesie [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku. Szacowany roczny koszt refundacji ezetymidu wyniesie [redacted] [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku, co oznacza redukcję kosztów refundacji ezetymidu równą [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Łączne szacowane koszty refundacji preparatu Atozet®, ezetymidu i atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg w wyniosą [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku, co oznacza wzrost całkowitych kosztów refundacji preparatu Atozet®, ezetymidu i atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg o 62 247 zł i 117 697 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku - patrz tabela poniżej. Wzrost wydatków refundacyjnych jest w większości równoważony przez opisaną wyżej redukcję kosztów refundacji ezetymidu oraz redukcję kosztów refundacji atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg, która wyniesie [redacted] [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Tabela 12 Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny - wariant II.

	2017	2018
Scenariusz nowy - najbardziej prawdopodobny		
Atorwastatyna 20 mg	[redacted]	[redacted]
Atorwastatyna 40 mg	[redacted]	[redacted]
Atorwastatyna 80 mg	[redacted]	[redacted]
Atorwastatyna - razem	[redacted]	[redacted]
Ezetymid	[redacted]	[redacted]
Atozet 10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]
Atozet 10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]
Atozet 10 mg + 80 mg	[redacted]	[redacted]
Atozet - razem	[redacted]	[redacted]
RAZEM	[redacted]	[redacted]
Różnica vs scenariusz obecny		
Atorwastatyna 20 mg	[redacted]	[redacted]
Atorwastatyna 40 mg	[redacted]	[redacted]
Atorwastatyna 80 mg	[redacted]	[redacted]
Atorwastatyna - razem	[redacted]	[redacted]
Ezetymid	[redacted]	[redacted]
Atozet 10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]
Atozet 10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]

Atozet 10 mg + 80 mg		
Atozet-razem		
RAZEM	62 247 zł	117 697 zł

4.4 Scenariusz nowy minimalny

Dla wariantu I refundacji (refundacja w grupie 48.0) szacowany roczny koszt refundacji preparatu Atozet® wyniesie [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku. Szacowany roczny koszt refundacji ezetymibu wyniesie [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku, co oznacza redukcję kosztów refundacji ezetymibu równą [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Łączne szacowane koszty refundacji: preparatu Atozet®, ezetymibu i atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg w wyniosą [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku, co oznacza redukcję całkowitych kosztów refundacji dla: preparatu Atozet®, ezetymibu i atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg o 171 259 zł i 333 076 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku - patrz tabela poniżej. Na redukcję wydatków refundacyjnych składa się opisana wyżej redukcja kosztów refundacji ezetymibu oraz redukcja kosztów refundacji atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg, która wyniesie [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny minimalny - wariant I.

	2017	2018
Scenariusz nowy - minimalny		
Atorwastatyna 20 mg	[redacted]	[redacted]
Atorwastatyna 40 mg	[redacted]	[redacted]
Atorwastatyna 80 mg	[redacted]	[redacted]
Atorwastatyna - razem	[redacted]	[redacted]
Ezetymib	[redacted]	[redacted]
Atozet 10 mg + 20 mg	[redacted]	[redacted]
Atozet 10 mg + 40 mg	[redacted]	[redacted]
Atozet 10 mg + 80 mg	[redacted]	[redacted]
Atozet-razem	[redacted]	[redacted]
RAZEM	[redacted]	[redacted]
Różnica vs scenariusz obecny		
Atorwastatyna 20 mg	[redacted]	[redacted]
Atorwastatyna 40 mg	[redacted]	[redacted]
Atorwastatyna 80 mg	[redacted]	[redacted]
Atorwastatyna - razem	[redacted]	[redacted]
Ezetymib	[redacted]	[redacted]

Atozet 10 mg + 20 mg			
Atozet 10 mg + 40 mg			
Atozet 10 mg + 80 mg			
Atozet-razem			
RAZEM		-171 259 zł	-333 076 zł

Dla wariantu II refundacji (refundacja w nowej grupie limitowej) szacowany roczny koszt refundacji preparatu Atozet[®] wyniesie [redacted] zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku. Szacowany roczny koszt refundacji ezetymibu wyniesie [redacted] [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku, co oznacza redukcję kosztów w refundacji ezety-
mibu równą [redacted] [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Łączne szacowane koszty refundacji preparatu Atozet[®], ezetymibu i atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg w wyniosą [redacted] [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku, co oznacza wzrost całkowitych kosztów refundacji preparatu Atozet[®], eze-
tymibu i atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg o 54 727 zł i 103 480 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku - patrz tabela poniżej. Wzrost wydatków refundacyjnych jest w więk-
szości równoważony przez opisaną wyżej redukcję kosztów refundacji ezetymibu oraz redukcję kosztów w refundacji atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg, która wyniesie [redacted] [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny minimalny - wariant II.

	2017	2018
Scenariusz nowy - minimalny		
Atorwastatyna 20 mg		
Atorwastatyna 40 mg		
Atorwastatyna 80 mg		
Atorwastatyna - razem		
Ezetymib		
Atozet 10 mg + 20 mg		
Atozet 10 mg + 40 mg		
Atozet 10 mg + 80 mg		
Atozet-razem		
RAZEM		
Różnica vs scenariusz obecny		
Atorwastatyna 20 mg		
Atorwastatyna 40 mg		
Atorwastatyna 80 mg		
Atorwastatyna - razem		
Ezetymib		

Atozet 10 mg + 20 mg			
Atozet 10 mg + 40 mg			
Atozet 10 mg + 80 mg			
Atozet-razem			
RAZEM		54 727 zł	103 480 zł

4.5 Scenariusz nowy maksymalny

Dla wariantu I refundacji (refundacja w grupie 48.0) szacowany roczny koszt refundacji preparatu Atozet® wyniesie [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku. Szacowany roczny koszt refundacji ezetymibu wyniesie [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku, co oznacza redukcję kosztów refundacji ezetymibu równą [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Łączne szacowane koszty refundacji: preparatu Atozet®, ezetymibu i atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg w wyniosą [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku, co oznacza redukcję całkowitych kosztów refundacji dla: preparatu Atozet®, ezetymibu i atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg o 356 862 zł i 379 590 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku - patrz tabela poniżej. Na redukcję wydatków refundacyjnych składa się opisana wyżej redukcja kosztów refundacji ezetymibu oraz redukcja kosztów refundacji atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg, która wyniesie [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny maksymalny - wariant I.

	2017	2018
Scenariusz nowy - maksymalny		
Atorwastatyna 20 mg		
Atorwastatyna 40 mg		
Atorwastatyna 80 mg		
Atorwastatyna - razem		
Ezetymib		
Atozet 10 mg + 20 mg		
Atozet 10 mg + 40 mg		
Atozet 10 mg + 80 mg		
Atozet-razem		
RAZEM		
Różnica vs scenariusz obecny		
Atorwastatyna 20 mg		
Atorwastatyna 40 mg		
Atorwastatyna 80 mg		
Atorwastatyna - razem		

Ezetymib			
Atozet 10 mg + 20 mg			
Atozet 10 mg + 40 mg			
Atozet 10 mg + 80 mg			
Atozet-razem			
RAZEM		-356 862 zł	-379 590 zł

Dla wariantu II refundacji (refundacja w nowej grupie limitowej) szacowany roczny koszt refundacji preparatu Atozet® wyniesie [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku. Szacowany roczny koszt refundacji ezetymibu wyniesie [redacted] [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku, co oznacza redukcję kosztów refundacji ezetymibu równą [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Łączne szacowane koszty refundacji preparatu Atozet®, ezetymibu i atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg w wyniosą [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku, co oznacza wzrost całkowitych kosztów refundacji preparatu Atozet®, ezetymibu i atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg o 114 326 zł i 117 614 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku - patrz tabela poniżej. Wzrost wydatków refundacyjnych jest w większości równoważony przez opisaną wyżej redukcję kosztów refundacji ezetymibu oraz redukcję kosztów refundacji atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg, która wyniesie [redacted] [redacted] odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Tabela 16 Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny maksymalny - wariant II.

	2017	2018
Scenariusz nowy - maksymalny		
Atorwastatyna 20 mg		
Atorwastatyna 40 mg		
Atorwastatyna 80 mg		
Atorwastatyna - razem		
Ezetymib		
Atozet 10 mg + 20 mg		
Atozet 10 mg + 40 mg		
Atozet 10 mg + 80 mg		
Atozet-razem		
RAZEM		
Różnica vs scenariusz obecny		
Atorwastatyna 20 mg		
Atorwastatyna 40 mg		
Atorwastatyna 80 mg		
Atorwastatyna - razem		
Ezetymib		

Atozet® w leczeniu hipercholesterolemii – analiza wpływu na budżet

Atozet 10 mg + 20 mg			
Atozet 10 mg + 40 mg			
Atozet 10 mg + 80 mg			
Atozet-razem			
RAZEM		114 326 zł	117 614 zł

5 Podsumowanie

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją preparatu złożonego Atozet® (ezetymib/atorwastatyna) w leczeniu hipercholesterolemii u dorosłych pacjentów (LDL-C > 130 mg/dl), utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiologicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej.

Analizę przeprowadzono w porównaniu do kosztów terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib + atorwastatyna) stosowanych w oddzielnych preparatach w dawkach identycznych jak w preparacie Atozet®.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 kolejnych lat. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków. Nie analizowano innych kosztów ze względu na fakt, iż oceniane technologie nie różnią się między sobą w zakresie podania leczenia i monitorowania, a tym samym koszty te nie będą wpływać na budżet płatnika.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusze obecne (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono koszty związane z finansowaniem ezetymibu oraz atorwastatyny w dawkach 20, 40 i 80 mg, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z wprowadzeniem refundacji 3 prezentacji produktu Atozet® (ezetymib/atorwastatyna): 10/20 mg, 10/40 mg i 10/80 mg. Koszty terapii ezetymibem i atorwastatyną szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 29.06.2016. W analizie przedstawiono dwa warianty obliczeń - wariant w którym Atozet® jest refundowany w grupie 48.0 (Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego) oraz wariant w którym Atozet® jest refundowany w nowej grupie limitowej.

Definicje poszczególnych scenariuszy różnią się prognozą liczebności populacji docelowej, prognozą tempa rozwoju rynku oraz danymi dotyczącymi kosztów refundacji atorwastatyny (w ujęciu odpowiednio kosztu średnio-ważonego, minimalnego i maksymalnego).

Wyniki przeprowadzonej analizy, wykazały, że w wariantcie refundacji Atozet® w grupie limitowej 48.0:

Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, oszczędności budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Atozet® w analizowanym wskazaniu wyniosą 195 133 zł i 379 506 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Dla scenariusza **minimalnego**, oszczędności budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Atozet® w analizowanym wskazaniu wyniosą 171 259 zł i 333 076 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Dla scenariusza **maksymalnego**, oszczędności budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Atozet® w analizowanym wskazaniu wyniosą 356 862 zł i 379 590 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

W wariantcie refundacji Atozet® w nowej grupie limitowej:

Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Atozet® w analizowanym wskazaniu wyniosą 62 247 zł i 117 697 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Dla scenariusza **minimalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Atozet® w analizowanym wskazaniu wyniosą 54 727 zł i 103 480 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

Dla scenariusza **maksymalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Atozet® w analizowanym wskazaniu wyniosą 114 326 zł i 117 614 zł odpowiednio w 2017 i 2018 roku.

6 Dyskusja

Biorąc pod uwagę dostępny zakres danych rynkowych i danych udostępnianych przez NFZ, należy podkreślić, że do ograniczeń przeprowadzonej analizy, należy niepewność związana z szacowaniem wielkości i dynamiki rozwoju rynku Atozet[®]. W związku z powyższym przeprowadzono analizę scenariuszową uwzględniającą zmienność tych parametrów, która wskazuje, że wielkość uzyskiwanych przez NFZ oszczędności rośnie wprost proporcjonalnie do wzrostu dynamiki rozwoju rynku Atozet[®].

Pewnym ograniczeniem analizy jest również brak możliwości prognozy cen atorwastatyny w horyzoncie 2 kolejnych lat. Niepewność tego parametru została uwzględniona w analizie scenariuszowej, w której poza średnią ważonym kosztem refundacji uwzględniono minimalny i maksymalny jej koszt. Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak wiarygodnych danych, pozwalających na ocenę względnego udziału w rynku poszczególnych prezentacji wnioskowanego preparatu złożonego (ezetymib/atorwastatyna: 10/20 mg, 10/40 mg i 10/80 mg). W analizie przyjęto założenie, że udział ten będzie odwzorowaniem udziału w rynku poszczególnych prezentacji atorwastatyny (20 mg, 40 mg i 80 mg). W analizie nie testowano bezpośrednio zmienności tego parametru. Niemniej jednak należy podkreślić, że analiza minimalizacji kosztów wykazała, że oszczędności dla płatnika publicznego są najniższe dla prezentacji 10/20 mg, która w analizie ma największy udział w rynku. Należy uznać, że przedstawione szacunki dotyczące względnego udziału w rynku poszczególnych prezentacji wnioskowanego leku są konserwatywne dla wyników analizy wpływu na budżet.

Kolejnym ograniczeniem zaadresowanym na życzenie analityków AOTMiT w analizie jest niepewność związana z warunkami refundacji Atozet[®], tj. kwalifikacją do grupy limitowej. W opinii wnioskodawcy oraz analityków przygotowujących niniejszą analizę, wariantem podstawowym jest założenie, że Atozet[®] będzie refundowane w grupie limitowej 480 (Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego) za czym przemawiają dane historyczne dotyczące refundacji leków złożonych oraz fakt, że analiza wykazała korzystniejszy wpływ na budżet NFZ w przypadku przyjęcia takiego rozwiązania. Wydaje się, że prawdopodobieństwo refundacji Atozet[®] w nowej grupie limitowej jest stosunkowo niskie, nie mniej należy podkreślić, że nawet w przypadku stworzenia nowej grupy limitowej, w której preparatem wyznaczającym limit były Atozet[®] nie spowoduje istotnego wzrostu wydatków w refundacyjnych.

Ostatnim ograniczeniem, bardziej formalnym niż merytorycznym, jest fakt, że w przypadku atorwastatyny, której wskazanie refundacyjne jest szersze niż to dla wnioskowanego leku (Atozet[®]), zdecydowano o przedstawieniu całkowitych kosztów w refundacji preparatów atorwastatyny w dawkach odpowiadających tym w poszczególnych prezentacjach wnioskowanego leku (Atozet[®]) tj. 20 mg, 40 mg i 80 mg. Stąd w zakresie kosztów atorwastatyny analiza nie odzwierciedla ilościowej prognozy liczby chorych i rocznych

wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Stanowi to ograniczenie analizy, nie mniej nie wpływa to na oszacowania wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

7 Wnioski

Refundacja produktu Atozet® w grupie limitowej 48.0 wiąże się z oszczędnościami dla budżetu NFZ, co wynika z faktu, że koszt terapii lekiem złożonym dla wnioskowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto jest niższy niż łączny koszt obecnie refundowanych w tym wskazaniu preparatów ezetyminy i atorwastatyny. W przypadku refundacji produktu Atozet® w nowej grupie limitowej, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ będą stosunkowo niskie, tj. nie przekroczą kwoty 120 tys. zł rocznie.

Aneks 1. Minimalne wymagania wobec analiz HTA

	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczby osób populacji:		
1	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczby osób populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, a ile występuje?	4.1	
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4.2	
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4.3, 4.4, 4.5	
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozą, o której mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.3, 4.4, 4.5	
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6?	4.4, 4.5	
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań?	3	
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2	
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie w wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	Tak	Dokument dostarczony w postaci odrębnego arkusza Excel
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszym niż 2 lata)?	3.2	Założono 2-letni horyzont czasowy analizy.
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczby osób populacji?	Nie	Szacunki oparte na danych sprzedażowych
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczby osób populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne?	Tak	Szacunki oparte na danych sprzedażowych
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 1-7), zostały przedstawione w następujących wariantach:		

	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	-	Nie dotyczy.
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	-	Nie dotyczy.
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy.
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	
Długość adnotacje			
Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:			
17	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji	Pisma	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Pisma	

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.	10
Tabela 2. Występowanie hipercholesterolemii (LDL>115 mg/dl) w Polsce na podstawie wyników badań NATPOL PLUS, WOBASZ i WOBASZ SENIOR oraz danych z PONS.	15
Tabela 3. Szacowanie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	17
Tabela 4. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.	19
Tabela 5. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	21
Tabela 6. Koszty preparatu Atozet®.	24
Tabela 7. Koszty ezetymibu i atorwastatyny (koszt za mg).	25
Tabela 8. Założenia analizy scenariuszowej.	28
Tabela 9. Aktualny roczny koszt refundacji leczenia skojarzonego za pomocą oddzielnie stosowanych preparatów zawierających ezetymib i statynę we wnioskowanym wskazaniu.	29
Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz obecny.	30
Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny – wariant I.	31
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny – wariant II.	32
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny minimalny – wariant I.	33
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny minimalny – wariant II.	34
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny maksymalny – wariant I.	35
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny maksymalny – wariant II.	36

Spis rycin

Rysunek 1. Kontrola hipercholesterolemii w Polsce na podstawie wyników badania NATPOL 2011 ⁷	14
Rysunek 2. Liczba zrefundowanych opakowań produktu Ezetrol w latach 2014-2015 (dane DGL)	16
Rysunek 3. Rozwój rynku leków złożonych ramipril+amlodypina	21

Piśmiennictwo

¹ Atozet. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34664> [dostęp 13.01.2016 r.].

² World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Raised cholesterol Situation and trends http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/ [dostęp 21.01.2016 r.]

³ Matyjaszczyk P. Czynniki ryzyka chorób układu sercowo - naczyniowego na podstawie badań pacjentów poradni POZ. Rozprawa doktorska. Poznań 2013. <http://www.wbc.poznan.pl/Content/270951/index.pdf> [dostęp 21.01.2016 r.]

⁴ Interna Szczeklika 2015. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.

⁵ Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandosz P. i wsp. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol* 2013; 71: 381-92

⁶ Jankowski P. Leczenie hipercholesterolemii w 2013 roku. *Choroby Serca i Naczyń* 2013, tom 10, nr 3, 141-50.

⁷ Zdrojewski T. Zaburzenia lipidowe a społeczne determinanty zdrowia w populacji polskiej. Gdański Uniwersytet Medyczny. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. www.termedia.pl/pobierz/b4acb76fb8f615e5c5087ff127235d65/ [dostęp 21.01.2016 r.]

⁸ Syngowska E, Waśkiewicz A. Sposób żywienia osób z hipercholesterolemią stosujących odpowiednią dietę i nies stosujących diety. *Bromat. Chem. Toksykol XLV*, 2012, 3, str. 608-13

⁹ PFP. Wytyczne Rady Redakcyjnej PFP dotyczący dyslipidemii (Aktualizacja 03.2012). <http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wytlipidy2> [stan na 08.01.2016 r.].

¹⁰ Pająk A., Wiercińska E., Polakowska M., Kozakiewicz K., Kaczmarczyk-Chałas K., Tykarski A., Gaździk D., Zdrojewski T. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20-74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kard Pol*, 2005; 63 (supl IV): 620-625.

¹¹ Hoffmann K. Rozpowszechnienie wybranych czynników ryzyka chorób sercowo - naczyniowych w populacji osób młodych. Rozprawa doktorska. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Wydział Lekarski I. Poznań 2010 <http://www.wbc.poznan.pl/Content/177765/index.pdf> [dostęp 21.01.2016 r.]

¹² http://www.projectpons.pl/pl_pages.html,14,1,pobierz?PHPSESSID=fa9bb8270621a5bb3964c0f51def7b21

¹³ Węgrzyn A, Lewandowski P, Taszner M. i wsp. Hipercholesterolemia rodzinna - problemy diagnostyczne i terapeutyczne chorych z bardzo wysokim ryzykiem. Przewodnik Lekarza 2011; 1: 30-37.

¹⁴ Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, Filipiak KJ, Guzik T, Idzior Waluś B, Imiela J, Janowski P, Kłosiewicz Latoszek L, Limon J, Myśliwiec M, Opolski G, Steciwno A, Stępińska J, Zdrojewski T. Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. Kardiologia Polska 2013;71(1):107-11.

¹⁵ Szoka B., Wójcik P., Chudziak D., Macioch T., Niewada M. Preparat złożony ezetymib + atorwastatyna (Atozet®) w leczeniu hipercholesterolemii - analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2016.

¹⁶ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2016 r.

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

¹⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego Atozet®, dostęp online:

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

¹⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68). Dostęp on-line: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>

¹⁹ Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do marca 2016 r. Dostęp on-line:

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