

Ezetymib + atorwastatyna (Mizetam[®]) w terapii pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie

Analiza ekonomiczna

Warszawa, listopad 2023

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]

Konsultacje

[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Polpharma SA
ul. Bobrowiecka 6
00-728 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę Polpharma SA.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy.....	7
1.2 Komparatory	7
1.3 Populacja	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej	8
1.5 Perspektywa	8
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie.....	8
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	9
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	9
1.9 Ustalanie ceny progowej.....	9
2 Metodyka analizy	11
2.1 Opis modelu	11
2.2 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	11
2.3 Struktura zużycia zasobów i koszty	11
2.3.1 Mizetam.....	11
2.3.2 Koszt technologii opcjonalnych.....	12
2.4 Zestawienie parametrów.....	13
2.5 Zakres analizy wrażliwości	14
2.6 Walidacja modelu	15
2.6.1 Walidacja wewnętrzna.....	15
2.6.2 Walidacja zewnętrzna.....	15
2.6.3 Walidacja konwergencji	15
3 Wyniki	16
3.1 Wyniki analizy podstawowej.....	16
3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości	19
4 Ograniczenia	24
5 Dyskusja	25
6 Wnioski końcowe	26
Aneks 1. Przegląd użyteczności	27
Metodyka przeglądu	27
Wyniki przeglądu	28
Omówienie włączonych badań	29
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych	31
Metodyka przeglądu	31

Wyniki przeglądu	32
Aneks 3. Zestawienie parametrów	35
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel	36
Spis rysunków	38
Spis tabel	39
Bibliografia	40

Wykaz skrótów i akronimów

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

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia zakresu finansowania w ramach środków publicznych preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam®). W chwili obecnej Mizetam jest refundowany we wskazaniu:

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

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego o:

- leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym 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.

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

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

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

Metodyka

W analizie założono rozszerzenie finansowania preparatu Mizetam® (skojarzenie ezetymibu i atorwastatyny w jednej tabletkie) w katalogu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej – grupa 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego, przy wysokości limitu finansowania [redacted] w przypadku wszystkich wnioskowanych prezentacji preparatu Mizetam® (cena zbytu netto [redacted] w przypadku wszystkich wnioskowanych prezentacji preparatu). [redacted]

Ze względu na porównywalną skutecznością oraz porównywalny profil bezpieczeństwa terapii jedną tabletką zawierającą dwie substancje (ezetymib + atorwastatyna) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame dwie substancje, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). W nawiązaniu do informacji przedstawionych powyżej, w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii skojarzonej ezetymibem i atorwastatyną stosowanymi w jednej tabletkie oraz terapii za pomocą dwóch oddzielnych tabletek ezetymibu i atorwastatyny, a analizę oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia. Przeprowadzono oszacowanie ilorazu kosztu i efektu, w którym przyjęto tożsame założenia jak w analizie minimalizacji kosztów, tj. porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo obu ocenianych interwencji. Szacunki ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności specyficznych dla polskiej populacji. W modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. koszty monitorowania leczenia), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii. Analiza wrażliwości opiera się na różnym podejściu do szacowania kosztów terapii opcjonalnej (dane MZ lub

NFZ) oraz wpływu zmiany wartości użyteczności w poszczególnych grupach wiekowych w populacji europejskiej.

Wyniki

[REDAKCE]

[REDAKCE]

Interpretując wyniki analizy dla perspektywy płatnika publicznego, należy zwrócić uwagę, że wnioskowane wskazanie dla Mizetam® jest szersze od wskazań dla refundowanych prezentacji ezetymibu. Warto podkreślić, że obecne wskazania refundacyjne dla ezetymibu całkowicie odstają od wytycznych klinicznych i znacznie ograniczają dostęp do tej terapii. Jednocześnie, w ramach analizy nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie proporcji pacjentów, którzy stosują ezetymib w zakresie wnioskowanych wskazań.

Podsumowanie

[REDAKCE]

Jednocześnie, zwracamy uwagę, że ułomna refundacja ezetymibu (warunek LDL>130 mg%) stanowi istotne ograniczenie w dostępie do skutecznej i zalecanej w wytycznych terapii skojarzonej statyn i ezetymibu. Wnioskowane lekarstwo, jest drugim preparatem, który, obok refundowanego już połączenia rozuwastatyny i ezetymibu, daje dostęp pacjentom z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (w tym zgonu) do terapii o udowodnionej w wielu badaniach klinicznych skuteczności i zalecanej we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia zakresu finansowania w ramach środków publicznych preparatu złożonego zawierającego ezetymib i atorwastatynę (Mizetam®) o:

- leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym 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.

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

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

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

1.2 Komparatory

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

- leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą, u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nie-rodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą **atorwastatyny i ezetymibu** które są podawane w takich samych dawkach.
- leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych 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.

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

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

1.3 Populacja

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

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

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego o:

- leczenie substytucyjne, stosowane w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych 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 dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta w całym zakresie zarejestrowanych wskazań oraz wskazaniu dodatkowym.

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

1.4 Typ analizy ekonomicznej

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

1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami, [Rozporządzenie MZ 2021] analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie przyjęto 30-dniowy horyzont analizy. Wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora

(te same substancje czynne). Przyjęty 30-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań preparatu Mizetam® (tj. 30 tabletek).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [Rozporządzenie MZ 2021], jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W niniejszej analizie zastosowano 30-dniowy horyzont, z tego względu nie dyskutowano ani efektów, ani kosztów.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

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

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

Jak wyjaśniono szczegółowo w APD, w ramach analizy podstawowej uwzględniono rozszerzenie refundacji preparatu Mizetam® w ramach istniejącej grupy limitowej, tj. grupa 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. [APD Mizetam]. Ceny wszystkich wnioskowanych prezentacji zostały zaczerpnięte z aktualnego obwieszczenia MZ (obwieszczenie z dnia 24.08.2023). – patrz Tab. 1.

Tab. 1. Ceny preparatu Mizetam®.

Kategoria	Mizetam, 10 mg/10 mg x 30 tab.	Mizetam, 10 mg/20 mg x 30 tab.	Mizetam, 10 mg/40 mg x 30 tab.
Cena zbytu netto [PLN]	■	■	■
Urzędowa cena zbytu [PLN]	■	■	■
Cena hurtowa brutto [PLN]	■	■	■
Cena detaliczna [PLN]	■	■	■
Wysokość limitu finansowania [PLN]	■	■	■
Odpłatność (%)	■	■	■
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	■	■	■
Koszt NFZ [PLN]	■	■	■

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka



1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (terapia skojarzona ezetymibem i atorwastatyną w jednej

tabletki), przy której całkowity koszt terapii wnioskowaną interwencją zrówna się z kosztem terapii ezetymibem i atorwastatyną podawanymi w dwóch oddzielnych tabletkach.

Należy zwrócić uwagę, że przy istniejących regulacjach prawnych nie ma możliwości obliczenia ceny progowej dla preparatów Mizetam® w analizie wykonywanej z perspektywy płatnika publicznego, w przypadku gdy koszt terapii uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi jest wyższy niż maksymalna możliwa dopłata NFZ do preparatów Mizetam®, tj. ████████, gdyż limit finansowania preparatów Mizetam® nie zależy od ceny zbytu netto preparatów Mizetam®, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatów Mizetam® może być (teoretycznie) dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny).

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ceny progowe wyznaczono dla wszystkich analizowanych wariantów (w tym wszystkich uwzględnionych prezentacji preparatu Mizetam®) z perspektywy wspólnej oraz dla jednej prezentacji preparatu Mizetam® 10 mg/10 mg z perspektywy płatnika publicznego. W przypadku perspektywy płatnika publicznego nie wyznaczono ceny progowej dla preparatu Mizetam 10 mg/20 mg oraz 10 mg/40 mg, ponieważ koszt terapii preparatami opcjonalnymi był wyższy niż maksymalna możliwa dopłata NFZ do preparatów Mizetam®.

W przypadku cen progowych szacowanych z perspektywy NFZ, ze względu na fakt, że w analizie wykorzystano dane sprzedażowe zawarte w raporcie NFZ za sierpień 2023 r., z powodu braku ceny zbytu netto preparatów Mizetam® w przypadku tej opcji, najpierw wyznaczono koszt NFZ dla preparatów Mizetam®, przy którym koszt terapii wnioskowaną interwencją zrówna się z kosztem terapii ezetymibem i atorwastatyną podawanymi w dwóch oddzielnych tabletkach, a następnie w oparciu o koszt NFZ oszacowano progowe ceny zbytu netto.

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

Wyliczenia ceny progowej przedstawiano w arkuszu „Analiza podstawowa”.

2 Metodyka analizy

2.1 Opis modelu

Ze względu na porównywalną skutecznością oraz porównywalny profil bezpieczeństwa terapii jedną tabletką zawierającą dwie substancje (ezetymib + atorwastatyna) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame dwie substancje, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii skojarzonej ezetymibem i atorwastatyną stosowanymi w jednej tabletkie oraz terapii za pomocą dwóch oddzielnych tabletek ezetymibu i atorwastatyny, a analizę oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia. Dodatkowo przeprowadzono również analizę ilorazu kosztu i efektu, w której przyjęto tożsame założenia jak w analizie minimalizacji kosztów dotyczące porównywalnej skuteczności wnioskowanej interwencji i uwzględnionej technologii opcjonalnej. Szacunki ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności specyficznych dla polskiej populacji. W modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. kosztów monitorowania leczenia), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

2.2 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

W publikacji De Smedt 2013 średnia wartość użyteczności dla ogólnej populacji Polski z chorobą niedokrwienną serca wynosi [■]. Założono taką samą wartość dla chorych z ostrym zespołem wieńcowym.

2.3 Struktura zużycia zasobów i koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

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

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

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

2.3.1 Mizetam

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

- Mizetam, 10 mg + 10 mg x 30 tab.;

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

Ceny zbytu netto preparatów Mizetam® przyjęto zgodnie z cenami z aktualnego obwieszczenia MZ (obwieszczenie z dnia 20.10.2023). Jak przedstawiono w rozdziale 1.7, w ramach analizy uwzględniono rozszerzenie refundacji preparatów Mizetam® w ramach istniejącej grupy limitowej, tj. grupy 48.0 Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 20.10.2023), podstawą limitu w grupie 48.0 jest preparat Ezoleta, tabl. powł., 10 mg (kod EAN: 05909991311407). Średni ważony koszt za tabletkę z perspektywy wspólnej oszacowano na podstawie aktualnego obwieszczenia (obwieszczenie z dnia 20.10.2023 r.), natomiast z perspektywy płatnika publicznego oparto się na danych sprzedażowych za sierpień 2023 r. z raportu NFZ [Raport NFZ]. W Tab. 2 przedstawiono ceny i odpłatności produktu Mizetam®.

Tab. 2. Koszt preparatów Mizetam® – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 48.0.

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Koszt za tabletkę, NFZ [PLN] (dane sprzedażowe)	Koszt za tabletkę, wspólna [PLN] (dane z obwieszczenia)
Mizetam, 10 mg/10 mg x 30 tab.	■	■	■	■	■	■	■	■
Mizetam, 10 mg/20 mg x 30 tab.	■	■	■	■	■	■	■	■
Mizetam, 10 mg/40 mg x 30 tab.	■	■	■	■	■	■	■	■

2.3.2 Koszt technologii opcjonalnych

W przypadku technologii opcjonalnych, w analizie podstawowej uwzględniono średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji, tj. koszt ważony udziałem w rynku wszystkich preparatów zawierających daną substancję w oparciu o dane sprzedażowe. Dane sprzedażowe dla poszczególnych preparatów przyjęto na podstawie informacji z raportu NFZ za sierpień 2023 [Raport NFZ] – dane sprzedażowe za sierpień 2023. Uwzględniono dane z sierpnia 2023 roku tj. po wejściu przepisów nowelizacji ustawy refundacyjnej z dnia 13 lipca 2023 r, w których określono warunki refundacji leków dla populacji 65+, a zatem należy przyjąć że uwzględniono również fakt odmiennej refundacji leków w grupie 65+.

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

- średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane z raportu NFZ (rzeczywisty koszt ponoszony na refundację preparatów ezetymibu i atorwastatyny).

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące scenariusze:

- średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ (z obwieszczenia 20.10.2023 r.).

2.3.2.1 Ezetymib

Koszt ezetymibu oszacowano dla dawki 10 mg. W analizie podstawowej koszt oszacowano na podstawie danych sprzedażowych zawartych w raporcie NFZ za sierpień 2023 r.

W ramach analiz wrażliwości testowano następujące opcje:

- średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ (z obwieszczenia 20.10.2023 r.).

W Tab. 3 zestawiono wykorzystane w analizie szacunki kosztu ezetymibu (koszty wyrażono jako koszt 1 tabletki).

Tab. 3. Koszt ezetymibu (koszt za 1 tabletkę).

Dawka ezetymibu	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna
	Analiza podstawowa [PLN]	Analiza wrażliwości [PLN]	Analiza podstawowa [PLN]
10 mg	■	■	■

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

2.3.2.2 Atorwastatyna

Koszt atorwastatyny oszacowano oddzielnie dla dawki 10 mg, 20 mg oraz dawki 40 mg. Jak wspomniano w rozdziale 2.3.2, w analizie podstawowej koszt oszacowano na podstawie danych sprzedażowych zawartych w raporcie NFZ za sierpień 2023 r.

W ramach analiz wrażliwości testowano następujące opcje:

- średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ (z obwieszczenia 20.10.2023 r.).

W Tab. 4 zestawiono wykorzystane w analizie szacunki kosztu atorwastatyny (koszty wyrażono jako koszt 1 tabletki).

Tab. 4. Koszt atorwastatyny (koszt za 1 tabletkę).

Dawka atorwastatyny	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna
	Analiza podstawowa [PLN]	Analiza wrażliwości [PLN]	Analiza podstawowa [PLN]
10 mg	■	■	■
20 mg	■	■	■
40 mg	■	■	■

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

2.4 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.5 Zakres analizy wrażliwości

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

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

- wpływ wartości użyteczności;
- dane kosztowe dla uwzględnionych technologii opcjonalnych oraz Mizetamu, tj. koszt za tabletkę.

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

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego (w modelu należy użyć przycisku „Wariant podstawowy” przy nietestowanych parametrach analizy) . W Tab. 5 zestawiono parametry testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

Tab. 5. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A (Średnia cena z obwieszczenia, scenariusz wpływający jedynie na wyniki analizy z perspektywy NFZ)	Parametry wpływające na koszt technologii opcjonalnej oraz Mizetamu.			W analizie podstawowej ceny preparatów uwzględnionych w ramach technologii opcjonalnych oraz Mizetamu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z raportu NFZ sierpień 2023. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne źródło, tj. koszty oszacowane na podstawie danych raportowanych w aktualnym obwieszczeniu MZ. Testowane zmiany wpływają jedynie na wyniki analizy z perspektywy NFZ.
B (Użyteczności wiek <50)	Wpływ wartości użyteczności.			
C (Użyteczności wiek 50-59)	Wpływ wartości użyteczności.			

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
D (Użyteczności wiek 60-69)	Wpływ wartości użyteczności.			W analizie podstawowej została użyta wartość użyteczności dla ogólnej populacji pacjentów z chorobą niedokrwienną z Polski z publikacji De Smedt 2013. W tej samej publikacji przedstawione zostały wartości użyteczności dla populacji europejskiej z chorobą niedokrwienną serca w poszczególnych kategoriach wiekowych. Na podstawie tych danych przeprowadzono analizę wrażliwości.
E (Użyteczności wiek >70)	Wpływ wartości użyteczności.			

MZ – Ministerstwo Zdrowia.

2.6 Walidacja modelu

2.6.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

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

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

2.6.2 Walidacja zewnętrzna

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

2.6.3 Walidacja konwergencji

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

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text block containing the main body of the report, consisting of multiple paragraphs of blacked-out content.]

Tab. 6. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ.

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

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

Tab. 7. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.

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

Preparaty	Analiza minimalizacji kosztów			Analiza ilorazu kosztu i efektu			
	Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	Koszt preparatu Mizetam [PLN]	Różnica kosztów (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]	QALY	CUR preparatów oddzielnych [PLN]	CUR preparatu Mizetam [PLN]	Różnica CUR (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]
10 mg + 10 mg							■
10 mg + 20 mg							■
10 mg + 40 mg							■

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

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku perspektywy NFZ, niezależnie od przyjętych założeń, koszty terapii Mizetam® w prezentacji produktu 10mg/40mg, zawsze pozostają niższe od kosztów terapii preparatami ezetymibu i atorwastatyny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym.

W przypadku perspektywy wspólnej, niezależnie od przyjętych założeń, koszty terapii Mizetam® w każdej prezentacji produktu, zawsze pozostają niższe od kosztów terapii preparatami ezetymibu i atorwastatyny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym.

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

Szczegółowe dane z przeprowadzonych analiz wrażliwości podsumowano w Tab. 8, Tab. 9, Tab. 10 oraz Tab. 11.

Tab. 8. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA – perspektywa NFZ.

Scenariusz	Preparaty	Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	Koszt preparatu Mizetam [PLN]	Różnica kosztów (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]
Podstawowy	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
A (Średnia cena z obwieszczenia)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
B (Użyteczności wiek <50)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
C (Użyteczności wiek 50-59)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
D (Użyteczności wiek 60-69)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
E (Użyteczności wiek >70)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■

Tab. 9. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR – perspektywa NFZ.

Scenariusz	Preparaty	QALY	CUR preparatów oddzielnych [PLN]	CUR preparatu Mizetam [PLN]	Różnica CUR (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]
Podstawowy	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
A (Średnia cena z obwieszczenia)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
B (Użyteczności wiek <50)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
C (Użyteczności wiek 50-59)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
D (Użyteczności wiek 60-69)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
E (Użyteczności wiek >70)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■

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

Tab. 10. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA – perspektywa wspólna.

Scenariusz	Preparaty	Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	Koszt preparatu Mizetam [PLN]	Różnica kosztów (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]
Podstawowy	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
A (Średnia cena z obwieszczenia)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
B (Użyteczności wiek <50)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
C (Użyteczności wiek 50-59)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
D (Użyteczności wiek 60-69)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■
E (Użyteczności wiek >70)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■

Tab. 11. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR – perspektywa wspólna.

Scenariusz	Preparaty	QALY	CUR preparatów oddzielnych [PLN]	CUR preparatu Mizetam [PLN]	Różnica CUR (Mizetam vs preparaty osobne) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]
Podstawowy	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
A (Średnia cena z obwieszczenia)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
B (Użyteczności wiek <50)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
C (Użyteczności wiek 50-59)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
D (Użyteczności wiek 60-69)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■
E (Użyteczności wiek >70)	10 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 20 mg	■	■	■	■	■
	10 mg + 40 mg	■	■	■	■	■

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

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie proporcji pacjentów, którzy stosują ezetymib w zakresie wskazań zdefiniowanych dla wnioskowanego leku. W analizie przyjęto dane dostarczone przez czołową firmę monitorującą rynek leków (IQVIA).
- Ze względu na oparcie obliczeń na realnych danych o wartości refundacji oraz faktu, że zarówno wnioskowana technologia jak i technologie opcjonalne dostępne są na liście 65+, nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie cen progowych dla perspektywy NFZ. W analizie przedstawiono bardzo konserwatywne podejście, w którym cena progowa wnioskowanej technologii nie uwzględnia faktu, że lek ten będzie również refundowany na liście 65+ (co sztucznie zawyża koszt technologii wnioskowanej przy której koszty jej stosowania zrównują się z kosztami technologii opcjonalnych).
- Arbitralny wybór krótkiego horyzontu obserwacji. Hipercholesterolemia jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 1 miesiąc, jednak należy podkreślić, że wybór horyzontu obserwacji nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora (te same substancje czynne stosowane w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego). Przyjęty 30-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań preparatu Mizetam® (tj. 30 tabletek).
- W ramach analizy ilorazu kosztu i efektu założono wartość użyteczności dla populacji polskich pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Nie zakładano wartości użyteczności dla ostrego zespołu wieńcowego. Jest to jednak naszym zdaniem nieistotne ograniczenie, ponieważ wnioskowana technologia a nie wpływa inkrementalnie lub dekrementalnie na użyteczność stanu zdrowia w porównaniu do technologii opcjonalnych (założenie stanowiące podstawę zasadności przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów).

5 Dyskusja

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

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

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

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

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

Należy zwrócić uwagę, że wnioskowane wskazanie dla Mizetam® jest szersze od wskazań dla refundowanych prezentacji ezetymibu. Warto podkreślić, że obecne wskazania refundacyjne dla ezetymibu całkowicie odstają od wytycznych klinicznych i znacznie ograniczają dostęp do tej terapii. Jednocześnie, w ramach analizy nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie proporcji pacjentów, którzy będą stosowali wnioskowaną technologię w zakresie wskazań zdefiniowanych dla obecnie refundowanych preparatów ezetymibu.

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

6 Wnioski końcowe



Jednocześnie, zwracamy uwagę, że ułomna refundacja ezetymibu (warunek LDL>130 mg%) stanowi istotne ograniczenie w dostępie do skutecznej i zalecanej w wytycznych terapii skojarzonej statyn i ezetymibu. Wnioskowane lekarstwo, jest drugim preparatem, który, obok refundowanego już połączenia rozuwastatyny i ezetymibu, daje dostęp pacjentom z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (w tym zgonu) do terapii o udowodnionej w wielu badaniach klinicznych skuteczności i zalecanej we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 10.11.2023. – pacjenci z chorobą niedokrwienną serca.

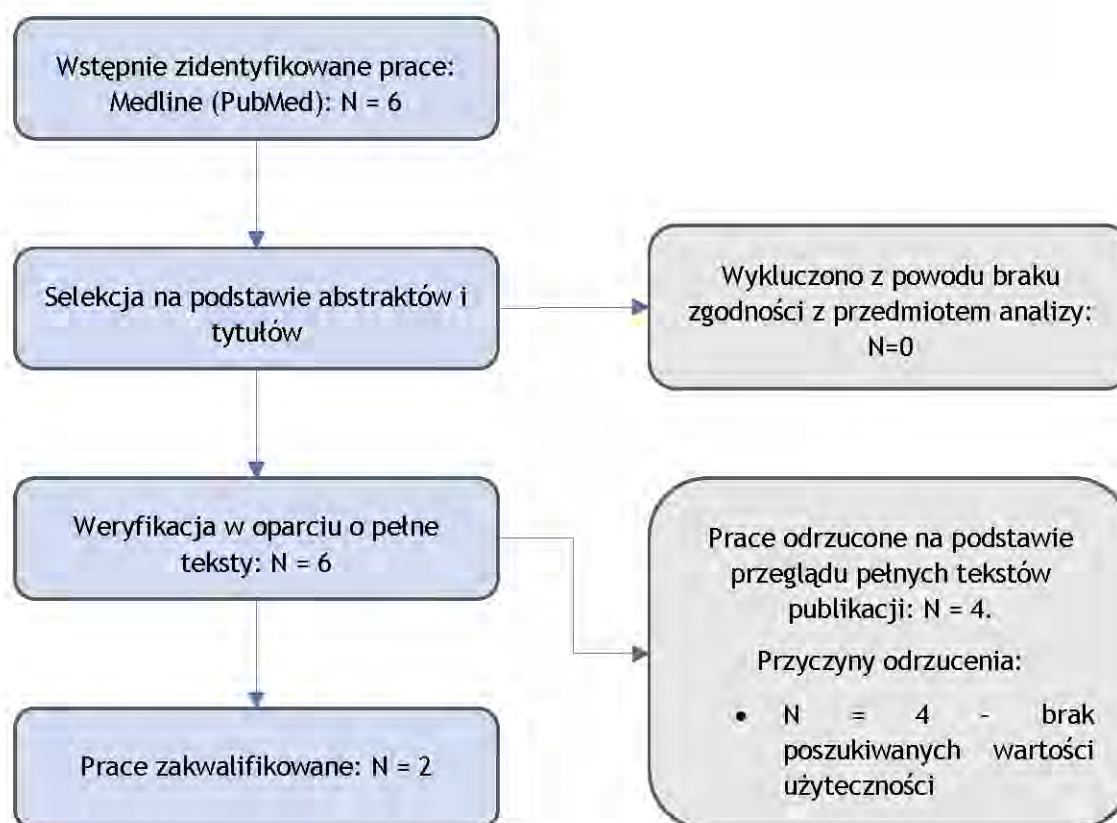
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Coronary Disease [MeSh]	237 550
#2	Coronary Disease [Text word]	142 104
#3	Coronary Diseases [Text word]	694
#4	Coronary Heart Disease* [Text word]	57 073
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	270 358
#6	Euroqol [Text Word]	8 436
#7	EQ-5D [Text Word]	12 890
#8	#6 OR #7	16 617
#9	#5 AND #8	150
#10	Europe [Text word]	218 634
#11	European [Text word]	269 909
#12	#10 Or #11	29 293
#13	#9 AND #12	6

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 6 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono 2 prace.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 1.

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



W Tab. 13 oraz Tab. 14 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Tab. 13. Prace włączone do przeglądu wartości użyteczności.

Kod badania	Publikacja
De Smedt 2013	De Smedt D, Clays E, Doyle F, Kotseva K, Prugger C, Pająk A, Jennings C, Wood D, De Bacquer D; EUROASPIRE Study Group. Validity and reliability of three commonly used quality of life measures in a large European population of coronary heart disease patients. <i>Int J Cardiol.</i> 2013 Sep 1;167(5):2294-9.
De Smedt 2014	De Smedt D, Clays E, Annemans L, De Bacquer D. EQ-5D versus SF-12 in coronary patients: are they interchangeable? <i>Value Health.</i> 2014 Jan-Feb;17(1):84-9.

Tab. 14. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Lenzen 2007	Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Pedersen SS, Boersma E, Maier W, Widimsky P, Simoons ML, Mercado NF, Wijns W; Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. The additional value of patient-reported health status in predicting 1-year mortality after invasive coronary procedures: a report from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularisation. Heart. 2007 Mar;93(3):339-44.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
De Smedt 2013a	De Smedt D, Clays E, Annemans L, Doyle F, Kotseva K, Pająk A, Prugger C, Jennings C, Wood D, De Bacquer D. Health related quality of life in coronary patients and its association with their cardiovascular risk profile: results from the EUROASPIRE III survey. Int J Cardiol. 2013 Sep 30;168(2):898-903.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
De Smedt 2015	De Smedt D, Clays E, Annemans L, Pardaens S, Kotseva K, De Bacquer D. Self-reported health status in coronary heart disease patients: a comparison with the general population. Eur J Cardiovasc Nurs. 2015 Apr;14(2):117-25.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
De Smedt 2020	De Smedt D, Kotseva K, De Backer G, Wood D, Van Wilder L, De Bacquer D. EQ-5D in coronary patients: what are they suffering from? Results from the ESC EORP European Survey of Cardiovascular Disease Prevention and Diabetes (EUROASPIRE IV) Registry. Qual Life Res. 2020 Apr;29(4):1037-1046.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 2 badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy pod względem raportowanych wartości użyteczności.

Zidentyfikowany przegląd został przeprowadzone w co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE, The Cochrane Library) oraz zawiera wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

W Tab. 15 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanym badaniu.

Tab. 15. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Opracowanie pierwotne		
De Smedt 2013	Pacjenci z chorobą niedokrwienną serca z krajów Europy zachodniej, północnej i południowej (w tym z Polski). Kwestionariusz: EQ-5D, HADS i SF-12v2.	Wyniki raportowane w formie mediany. Pacjenci z chorobą niedokrwienną serca z Polski: 0,73

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
	N= 8745 (Polska= 502) Analizy oparto na danych zebranych w ramach badania EUROASPIRE III. Wyniki raportowane w formie mediany.	
De Smedt 2014	Pacjenci z chorobą niedokrwienną serca z krajów europejskich. Kwestionariusz: <u>EQ-5D</u> i SF-6D N= 7472 Analizy oparto na danych European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events III (EUROASPIRE III), przekrojowego badania przeprowadzonego w latach 2006-2007 w Europie. Wyniki raportowane w formie mediany i IQR.	Wyniki raportowane w formie mediany i IQR. Pacjenci z chorobą niedokrwienną serca z Europy: 0,80 (0,69-1,00)

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); EQ-5D - EuroQol pięciowymiarowy; SF-6D - sześciowymiarowa klasyfikacja stanu zdrowia; HADS - Szpitalna Skala Lęku i Depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*); SF-12v2 - skrócona ankieta zdrowotna składająca się z 12 pozycji.

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

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

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

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

Ekstrahowano dane dotyczące:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 16 i Tab. 17.

Tab. 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 10.11.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Ezetimibe[MeSH Terms]	2 601
#2	Ezetimibe [Text Word]	4 477
#3	#1 OR #2	4 477
#4	Atorvastatin[MeSH Terms]	7 474

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	Atorvastatin[Text Word]	11 424
#6	#4 OR #5	11 424
#7	#3 AND #6	520
#8	Economics[MeSH Terms]	666 736
#9	Economic*[Text Word]	806 050
#10	cost*[Text Word]	910 092
#11	#8 OR #9 OR #10	1 654 959
#12	#7 AND #11	38

Tab. 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 10.11.2023.

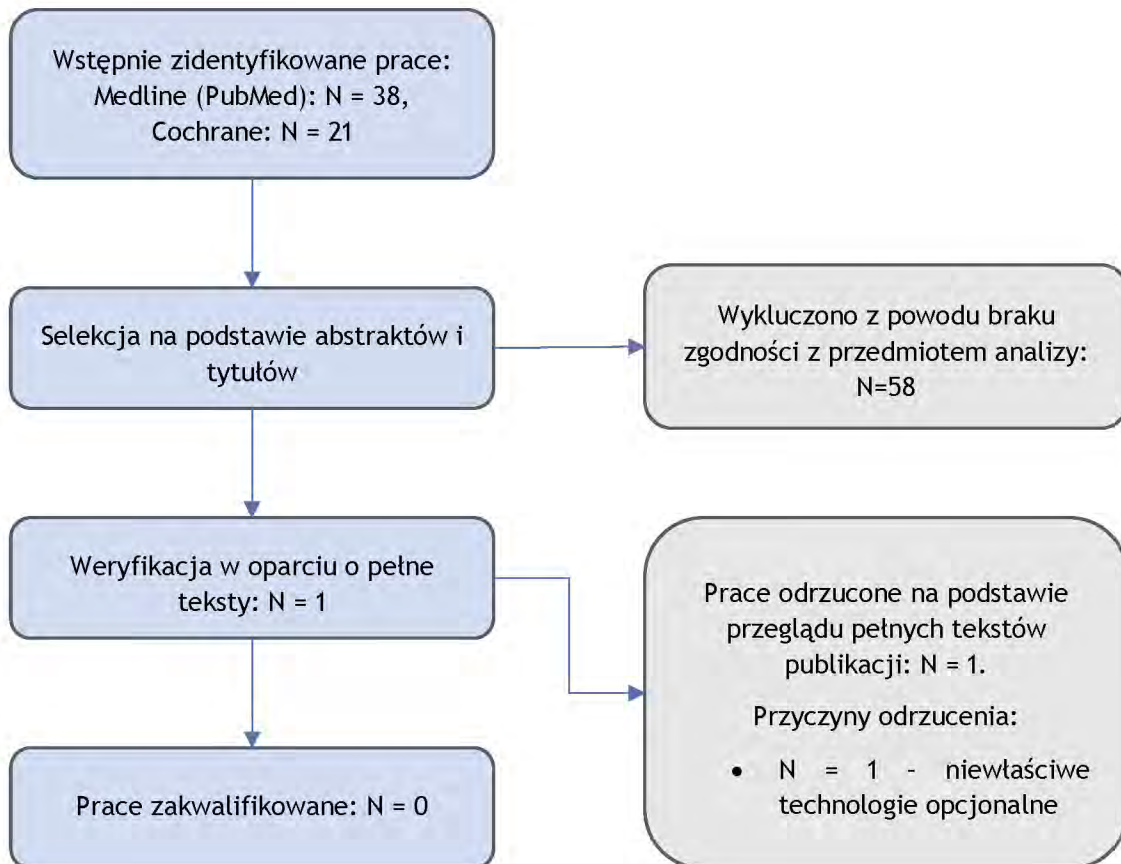
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Ezetimibe] explode all trees	913
#2	Ezetimibe	1978
#3	#1 OR #2	1978
#4	MeSH descriptor: [Atorvastatin] explode all trees	2122
#5	Atorvastatin	6039
#6	#4 OR #5	6039
#7	#3 AND #6	475
#8	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	18359
#9	Economic*	40451
#10	cost*	101904
#11	#8 OR #9 OR #10	118739
#12	#7 AND #11	21

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 59 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

W wyniku systematycznego przeglądu baz danych nie zidentyfikowano żadnej opublikowanej analizy ekonomicznej, w której oceniano by koszty i efekty terapii lekiem złożonym ezetymib/atorwastatyna na tle terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (ezetymib i atorwastatyna) zarówno w populacji wskazanej we wniosku, jak i w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (strategii przeszukiwania nie zawężano do populacji docelowej). Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 2.

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



W Tab. 18 zestawiono prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 18. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

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

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 19. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	[REDACTED]	Nie	Rozporządzenie MZ 2021, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	[REDACTED]	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	[REDACTED]	Nie	Wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora, rozdział 1.6
Populacja	[REDACTED]	Nie	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, rozdział 1.3
Wartości użyteczności			
Wartość użyteczności dla populacji leczonej	[REDACTED]	Tak	Wartość raportowana w publikacji De Smedt 2013 dla populacji polskiej z chorobą niedokrwienną serca, rozdział 2.2
Zużycie zasobów i koszty			
Koszt preparatu Mizetam® (cena za tabletkę)	[REDACTED]	Tak	Dane sprzedażowe z raportu NFZ sierpień 2023 oraz koszty z aktualnego obwieszczenia MZ, refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej, rozdział 2.3.1
Koszt ezetymibu (cena za tabletkę)	[REDACTED]	Tak	Dane sprzedażowe z raportu NFZ sierpień 2023 oraz koszty z aktualnego obwieszczenia MZ, rozdział 2.3.2
Koszt atorwastatyny (cena za tabletkę)	[REDACTED]	Tak	Dane sprzedażowe z raportu NFZ sierpień 2023 oraz koszty z aktualnego obwieszczenia MZ, rozdział 2.3.2

MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

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

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

Model zawiera arkusze podzielone na 5 głównych grup:

- arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem białym):
 - „Start” – arkusz startowy;
 - „Wprowadzenie” – arkusz zawierający skrócony opis modelu, informacje na temat kodowania kolorów komórek, tj. informacje dotyczące tego, które komórki są modyfikowalne oraz informacje odnośnie do sposobu nawigacji po całym modelu;
- arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem szarym):
 - „Ustawienia” – arkusz, w którym definiuje się podstawowe ustawienia analizy;
 - „Dane kosztowe” – oszacowanie kosztów związanych z kosztem analizowanych substancji czynnych;
 - „Kalkulator ceny Mizetam” – kalkulacja kosztów ponoszonych na wnioskowaną prezentację preparatu Mizetam®;
 - „Użyteczności” – podsumowanie wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;
- arkusze wynikowe (oznaczone kolorem niebieskim):
 - „Analiza podstawowa” – wyniki analizy podstawowej minimalizacji kosztów oraz analizy podstawowej ilorazu kosztu i efektu;
 - „Analiza scenariuszy” – wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów;
- arkusze pomocnicze (oznaczone kolorem granatowym):
 - „Dane DGL” – podsumowanie danych odnośnie do liczby sprzedanych opakowań preparatów refundowanych w ramach katalogu aptecznego styczeń-maj 2023;
 - „Mechanizm” – arkusz z danymi źródłowymi do list rozwijanych.

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

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

Scenariuszowa analiza wrażliwości

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

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	28
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	33

Spis tabel

Tab. 1. Ceny preparatu Mizetam®.	9
Tab. 2. Koszt preparatów Mizetam® – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 48.0.	12
Tab. 3. Koszt ezetymibu (koszt za 1 tabletkę).	13
Tab. 4. Koszt atorwastatyny (koszt za 1 tabletkę).	13
Tab. 5. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	14
Tab. 6. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ.....	17
Tab. 7. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.....	17
Tab. 8. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA – perspektywa NFZ.....	20
Tab. 9. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR – perspektywa NFZ.....	21
Tab. 10. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA – perspektywa wspólna.....	22
Tab. 11. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR – perspektywa wspólna.....	23
Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 10.11.2023. – pacjenci z chorobą niedokrwienną serca.	27
Tab. 13. Prace włączone do przeglądu wartości użyteczności.....	28
Tab. 14. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.....	29
Tab. 15. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.	29
Tab. 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 10.11.2023.	31
Tab. 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 10.11.2023.	32
Tab. 18. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.....	34
Tab. 19. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	35

Bibliografia

- AEK Mizetam** Ezetymib + atorwastatyna (Mizetam®) w terapii pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2023.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- APD Mizetam** Ezetymib + atorwastatyna (Mizetam®) w terapii pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023.
- AWA Atozet** Wniosek o objęcie refundacją leku Atozet (ezetymib + atorwastatyna) we wskazaniu: „Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza weryfikacyjna, Warszawa 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/139/AWA/AW_OT_4350_10_%20Atozet_AWA_2016.07.29.pdf, dostęp online: 2023.11.10.
- AWA Valtricom** Wniosek o objęcie refundacją leku Valtricom (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Analiza weryfikacyjna, Warszawa 2020. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/005/AWA/OT.433_0.2.2020_Valtricom_BIP.pdf, dostęp online: 2023.10.11.
- ChPL Mizetam** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mizetam®; dostęp online na stronie: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- De Smedt 2013** De Smedt D, Clays E, Doyle F, Kotseva K, Prugger C, Pająk A, Jennings C, Wood D, De Bacquer D; EUROASPIRE Study Group. Validity and reliability of three commonly used quality of life measures in a large European population of coronary heart disease patients. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 1;167(5):2294-9.
- De Smedt 2014** De Smedt D, Clays E, Annemans L, De Bacquer D. EQ-5D versus SF-12 in coronary patients: are they interchangeable? *Value Health.* 2014 Jan-Feb;17(1):84-9.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r.
- Raport NFZ** Raport refundacyjny styczeń-sierpień 2023r.; dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8502.html>
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784).