

DicloDuo Combi[®] w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, 2018 – aktualizacja

Autorzy**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/ fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez VP VALEANT POLSKA sp. z o.o. sp. j.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy	7
1.2 Komparatory	7
1.3 Populacja	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej	9
1.5 Perspektywa	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii	9
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	11
1.9 Ustalanie ceny progowej	12
2 Metodyka analizy	13
2.1 Ogólna charakterystyka	13
2.2 Koszty leków	13
2.2.1 DicloDuo Combi	14
2.2.2 Diklofenak	14
2.2.3 Omeprazol	16
2.3 Inne koszty	20
2.4 Zestawienie parametrów	20
2.5 Zakres analizy wrażliwości	20
2.6 Walidacja modelu	21
3 Wyniki	23
3.1 Efekty zdrowotne	23
3.2 Wariant bez RSS	24
3.2.1 Analiza podstawowa	24
3.2.2 Analiza wrażliwości – scenariusz A	25
3.2.3 Analiza wrażliwości – scenariusz B	26
3.2.4 Analiza wrażliwości – scenariusz C	27
3.3 Wariant z RSS	28
3.3.1 Analiza podstawowa	28
3.3.2 Analiza wrażliwości – scenariusz A	29
3.3.3 Analiza wrażliwości – scenariusz B	29
3.3.4 Analiza wrażliwości – scenariusz C	30
4 Ograniczenia	32
5 Dyskusja	33

6	Wnioski końcowe	35
7	Aneks – przegląd analiz ekonomicznych	36
7.1	Metodyka przeglądu	36
7.2	Wyniki przeglądu	38
8	Aneks – trendy w strukturze stosowania poszczególnych opakowań – [REDACTED]	41
9	Aneks – omówienie załączonych plików MS Excel.....	43
	Spis rysunków	44
	Spis tabel	45
	Bibliografia	46

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChZS	choroba zwyrodnieniowa stawów
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
IPP	inhibitory pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitor</i>)
██████████	██
MZ	Ministerstwo Zdrowia / Minister Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i>)
PLN	polski złoty
RM	Rada Ministrów
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku DicloDuo Combi® (złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol) finansowaniem ze środków publicznych w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Metodyka

Porównano koszty leczenia DicloDuo Combi® z kosztami leczenia komparatorem, tj. terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych w osobnych tabletkach w dawkach identycznych jak w produkcie leczniczym DicloDuo Combi®. Dobór komparatora wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego opartych na analizie wytycznych, praktyki klinicznej i opinii eksperta. Z uwagi na wyniki analizy klinicznej, które wykazały biorównoważność między analizowaną interwencją a komparatorem, niniejsze porównanie przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Jak wskazano w dokumencie Analizy Klinicznej na podstawie przeglądu systematycznego literatury, stosowanie złożonych produktów leczniczych w sposób statystycznie istotny poprawia stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza (ang. *compliance*), przez co w praktyce klinicznej może korzystnie oddziaływać na uzyskiwane efekty leczenia. W tym sensie wybór analizy minimalizacji kosztów jest konserwatywny: w praktyce oczekujemy większych efektów terapeutycznych dla DicloDuo Combi® niż dla komparatora.

W analizie założono finansowanie leku DicloDuo Combi® (diklofenak 75 mg / omeprazol 20 mg) w ramach istniejącej grupy limitowej: 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postacie farmaceutyczne”, w refundacji aptecznej. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), przyjmując 30-dniowy horyzont analizy (wg opinii eksperta klinicznego). W analizie uwzględniono koszty leków będących przedmiotem analizy tj. koszty produktu leczniczego DicloDuo Combi® oraz koszty diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS), oraz z uwzględnieniem RSS [

]. Przeprowadzono analizę wrażliwości w trzech scenariuszach testując wpływ uwzględnienia różnych konkretnych produktów stanowiących komparator (tj. kosztów diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie) na wyniki.

Wyniki

W przypadku scenariusza podstawowego, w wariantcie bez RSS, koszty 30-dniowej terapii złożonym produktem leczniczym DicloDuo Combi® są niższe o [] z perspektywy płatnika publicznego i wyższe o [] z perspektywy wspólnej od kosztów terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego złożonego produktu leczniczego (diklofenak + omeprazol), w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym. Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od wariantu rozważanej ceny produktów diklofenaku i omeprazolu, DicloDuo Combi® jest zawsze tańszą opcją terapeutyczną dla płatnika publicznego, zaś w perspektywie wspólnej DicloDuo Combi® dla analizowanych cen produktów diklofenaku i omeprazolu jest opcją droższą.

Wnioski

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego produkt leczniczy DicloDuo Combi®, jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii złożonej przy użyciu diklofenaku i omeprazolu w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym. Z tego powodu objęcie refundacją produktu leczniczego DicloDuo Combi® jest uzasadnione ekonomicznie.

Przeprowadzone porównanie nie wymagało przyjęcia trudnych do weryfikacji założeń, więc przedstawione wyniki należy traktować z dużą dozą zaufania. Zmniejszenie kosztu z perspektywy płatnika wynika z mechanizmu obliczania dopłat do leków, który w przypadku złożonych produktów leczniczych efektywnie powoduje, że jedna z substancji nie generuje dla płatnika żadnych dodatkowych kosztów (tzw. zasada 1 + 1 = 1).

Uwzględniając dodatkowo wnioski z analizy klinicznej, można stwierdzić, że finansowanie leku DicloDuo Combi® (diklofenak 75 mg / omeprazol 20 mg) zmniejszy koszty płatnika publicznego przy zachowaniu co najmniej tych samych korzyści klinicznych (dodatkowe korzyści mogą wynikać w praktyce klinicznej z poprawionego stosowania się pacjenta do zaleceń lekarza).

Podawanie obu substancji w jednej tabletkie zwiększa wygodę ich stosowania. Co istotne refundacja nowej opcji terapeutycznej nie wymusi na pacjencie ponoszenia tego większego kosztu – pacjent w porozumieniu z lekarzem będzie mógł wybrać dotychczas dostępny schemat leczenia diklofenakiem i omeprazolem podawanymi oddzielnie. W przypadku decyzji o stosowaniu DicloDuo Combi® dodatkowy koszt nie jest znaczny (także z uwagi na krótki czas terapii).

Reasumując, zasadne jest objęcie produktu DicloDuo Combi® finansowaniem zgodnie z wnioskiem.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku DicloDuo Combi® (złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol) finansowaniem ze środków publicznych w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS) i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Podmiot Odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach istniejącej grupy limitowej, 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postaci farmaceutyczne”, w refundacji aptecznej.

Rozważano wprowadzenie finansowania przedmiotowego leku w następującej prezentacji: DicloDuo Combi®, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg + 20 mg, 30 kaps. w blistrach, kod EAN 5909991220600.

1.2 Komparatory

Jako komparator przyjęto terapię złożoną z produktów składowych analizowanego złożonego produktu leczniczego (diklofenak + omeprazol), podawanymi oddzielnie, w dawkach identycznych jak w produkcie leczniczym DicloDuo Combi®, zgodnie z wnioskami z Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) [APD DicloDuo Combi 2017]. Dobór komparatora wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego opartych na analizie wytycznych, praktyki klinicznej i opinii eksperta.

W analizie rozważono następujące prezentacje diklofenaku:

- Diclac 75 Duo®, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 10 szt. (1 blist. po 10 szt.), EAN 5909990957729,
- Diclac 75 Duo®, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 20 szt. (2 blist. po 10 szt.), EAN 5909990957712,
- DicloDuo®, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 30 szt. (3 blist. po 10 szt.), EAN 5909990752010,
- Naklofen Duo®, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 20 szt., EAN 5909990487714,
- Olfen 75 SR®, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 30 szt. (3 blist. po 10 szt.), EAN 5909990974122.

W analizie rozważono następujące prezentacje omeprazolu:

- Agastin 20 mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 szt., EAN 5909990068425,
- Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg, 14 szt. (1 poj. po 14 szt.), EAN 5909990880218,

- Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg, 28 szt. (1 poj. po 28 szt.), EAN 5909990880225,
- Gasec-20 Gastrocaps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg, 28 szt., EAN 5909991272418,
- Gasec-20 Gastrocaps, kaps., 20 mg, 28 szt., EAN 5909990420537,
- Gasec-20 Gastrocaps, kaps., 20 mg, 56 szt., EAN 5909990420544,
- Goprazol 20 mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 szt. (4 blist. po 7 szt.), EAN 5909990077663,
- Helicid 20, kaps., 20 mg, 14 szt. (but. 20 ml), EAN 5909990420612,
- Helicid 20, kaps., 20 mg, 28 szt. (but. 40 ml), EAN 5909990420629,
- Helicid 20, kaps., 20 mg, 90 szt. (but. 70 ml), EAN 5909990422654,
- Heligen, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 szt., EAN 5909990889600,
- Loseprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 szt. (4 blist. po 7 szt.), EAN 5909991100926,
- Omeprazol Aurobindo, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 szt., EAN 5909990920747,
- Omeprazol Farmax, kaps. dojelitowe, 20 mg, 28 szt., EAN 5909991189020,
- Omeprazole Genoptim, kaps., 20 mg, 28 szt., EAN 5909990668779,
- Omeprazolium 123ratio, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 1 but.po 28 szt., EAN 5909990659456,
- Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg, 28 szt. (4 blist. po 7 szt.), EAN 5909990613205,
- Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg, 56 szt. (8 blist. po 7 szt.), EAN 5909990615230,
- Polprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 szt. (4 blist. po 7 szt.), EAN 5909990772667,
- Prazol, kaps., 20 mg, 14 szt. (1 poj. po 14 szt.), EAN 5909990772919,
- Prazol, kaps., 20 mg, 28 szt. (1 poj. po 28 szt.), EAN 5909990772933,
- Prazol, kaps., 20 mg, 7 szt. (1 poj. po 7 szt.), EAN 5909990772926,
- Prenome, kaps. dojelitowe, twarde, 20 mg, 28 szt., EAN 5909991272753,
- Progestim, kaps. dojel., 20 mg, 1 but. po 28 szt., EAN 5909990635450,
- Ultop, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 szt., EAN 5909990796298,
- Ultop, kaps. dojel., 20 mg, 56 tabl., EAN 5909990796359.

Z uwagi na wielość dostępnych produktów leczniczych zawierających diklofenak w dawce 75 mg i omeprazol w dawce 20 mg w ramach scenariuszy niniejszej analizy rozważano różne możliwości na temat, które konkretne produkty składają się na komparator.

1.3 Populacja

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. obejmuje pacjentów z RZS, ChZS lub ZSSK z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy NLPZ.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W przeprowadzonej analizie klinicznej wykazano biorównoważność między złożonym produktem leczniczym diklofenaku i omeprazolu a terapią złożoną z produktów składowych analizowanego złożonego produktu leczniczego (diklofenak + omeprazol). Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012], wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [AOTMiT 2016] oraz w oparciu o wyniki analizy klinicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*).

Jednocześnie należy odnotować, że – jak wskazano w dokumencie analizy klinicznej na podstawie przeglądu systematycznego literatury – stosowanie preparatów złożonych w sposób statystycznie istotny poprawia stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza (ang. *compliance*): OR=1,21; 95% CI=(1,03; 1,43) p=0,02 [Gupta 2010], RR=1,44; 95% CI=(1,26; 1,65) [Bahiru 2017]. W praktyce klinicznej może to korzystnie oddziaływać na uzyskiwane efekty leczenia. W tym sensie wybór analizy minimalizacji kosztów jest konserwatywny: w praktyce oczekujemy większych efektów terapeutycznych dla DicloDuo Combi® niż dla komparatora.

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] oraz wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie przyjęto 30-dniowy horyzont, który ze względu na czas stosowania wnioskowanej technologii medycznej (zgodnie z opinią eksperta klinicznego, nieprzekraczający 30 dni) jest właściwy dla niniejszej analizy minimalizacji kosztów. Wybór horyzontu czasowego analizy, ze względu na charakter niniejszej analizy oraz stałe w czasie koszty stosowania porównywanych technologii medycznych, nie ma wpływu na wyniki analizy (tj. kierunek zmian kosztów – wzrost lub spadek – nie zależy od horyzontu, zaś sama różnica kosztów w perspektywie wspólnej zmienia się proporcjonalnie do horyzontu). Założony horyzont czasowy nie przekracza roku, w związku z tym nie dyskontowano efektów oraz kosztów.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują dołączenie do istniejącej grupy limitowej, 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwpalne do stosowania doustnego – produkty jedno-

składnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postaci farmaceutyczne”, w ramach katalogu A1, „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”, przy wysokości limitu finansowania na poziomie iloczynu kosztu DDD podstawy limitu i liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, z uwzględnieniem urzędowej marży detalicznej. Uzasadnienie dołączenia przedmiotowego produktu do tejże grupy limitowej przedstawiono w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego.

W ramach grupy limitowej objętej analizą wnioskodawca wnioskuje o ustalenie ceny zbytu netto (CZN) na poziomie ██████████. W grupie 141.1 podstawę limitu wyznacza produkt Me-loxistad[®], opakowanie 20 szt. (2 blist. po 10 szt.), którego cena detaliczna wynosi 10,25 PLN [Obwieszczenie MZ]. W analizie założono, że nie zmieni się produkt wyznaczający podstawę limitu. Wykorzystując ww. informacje o grupie limitowej oraz liczbę DDD dla diklofenaku (100 mg wg WHOCC diklofenak) w produkcie DicloDuo Combi[®], limit finansowania dla produktu DicloDuo Combi[®] oszacowano na ██████████. Oszacowana cena detaliczna wynosi ██████████. Wszystkie ceny oraz koszty refundacji wnioskowanego produktu leczniczego przedstawiono w Tab. 1. Z uwagi na obowiązujący w Polsce mechanizm ustalania limitu finansowania dla produktów złożonych, efektywnie nie występuje dopłata płatnika publicznego do omeprazolu zawartego w preparacie DicloDuo Combi[®].

Przyjęto, że poziom odpłatności dla wnioskowanego produktu leczniczego wyniesie 50% (zgodnie z praktyką w obrębie wnioskowanej grupy limitowej, 141.1), co jest zgodne z zapisami art. 14, ust. 1, pkt 3 ustawy o objęciu refundacją [Ustawa refundacyjna 2011]. Słuszność powyższego założenia potwierdza również czas stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, który według opinii eksperta klinicznego nie przekracza 30 dni. Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 15 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2018 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2018 roku ustalono na 2100 PLN [Rozporządzenie RM 2017]. Produkt leczniczy DicloDuo Combi[®] wymaga stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz jego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy, przy odpłatności 50% limitu finansowania, nie przekracza 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę (630 PLN) i wynosi ██████████ – patrz tabela poniżej.

Zachodzą przesłanki art. 13, ust. 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r [Ustawa refundacyjna 2011] – nie wykazano w ramach randomizowanych badań z grupą kontrolną istotnej statystycznie przewagi analizowanej interwencji nad komparatorem (analizowaną interwencję należy uznać za równoważną pod względem skuteczności teoretycznej i najprawdopodobniej bardziej skuteczną pod względem skuteczności praktycznej). Z uwagi na powyższe zapisy art. 13.3. sprowadzają się do porównania kosztu płatnika publicznego stosowania interwencji i najtańszej refundowanej technologii (przyjmując konserwatywnie jednakowe efekty stosowania interwencji i komparatora). Jedyne refundowane opcjonalne technologie medyczne to diklofenak i omeprazol podawane w osobnych tabletkach, w dawkach identycznych jak w produkcie leczniczym DicloDuo Combi[®]. Porównywany koszt stosowania (wnioskowanej interwencji z najtańszą refundowaną technologią) – jak pokazuje rozdział 3.3.2. – jest niższy dla produktu leczniczego DicloDuo Combi[®].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [ChPL DicloDuo Combi] dawkowanie złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol wynosi jedną kapsułkę na dobę (diklofenak 75 mg / omeprazol 20 mg).

Tab. 1. Ceny rozważanego leku bez RSS.

Lp.	Kategoria	DicloDuo Combi®
1	Cena zbytu netto, PLN	■
2	Urzędowa cena zbytu, PLN	■
3	Cena hurtowa brutto, PLN	■
4	Cena detaliczna, PLN	■
5	Wysokość limitu finansowania, PLN	■
6	Odpłatność, %	■
7	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	■
8	Koszt NFZ, PLN	■
9	Liczba dni terapii w opakowaniu	■
10	Koszt dnia terapii z perspektywy NFZ, PLN	■
11	Koszt dnia terapii z perspektywy wspólnej, PLN	■

Objaśnienia wycień:

[2] = [1] + VAT (8% * [1])

[3] = [2] + marża (5% z [2])

[4] = [3] + marża detaliczna (naliczana od ceny hurtowej leku, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej)

[5] – na podstawie podstawy limitu w grupie

[6] – wg wniosku

[7] = [4] - [5] + [5] * 30%

[8] = [4] - [7]

[10] = [8] / [9]

[11] = [4] / [9]

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

Wnioskodawca, po uwzględnieniu potrzeb racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia i biorąc pod uwagę oczekiwania Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*). Propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Ustawa refundacyjna 2011].



Tab. 2. Ceny rozważanego leku z RSS.

Lp.	Kategoria	DicloDuo Combi®
1	Cena zbytu netto, PLN	■

2	Urzędowa cena zbytu, PLN		■
3	Cena hurtowa brutto, PLN		■
4	Cena detaliczna, PLN		■
5	Wysokość limitu finansowania, PLN		■
6	Odpłatność, %		■
7	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN		■
8	Koszt NFZ, PLN		■
9	Liczba dni terapii w opakowaniu		■
10	Koszt dnia terapii z perspektywy NFZ, PLN		■
11	Koszt dnia terapii z perspektywy wspólnej, PLN		■

Objaśnienia wyliczeń:

$$[2] = [1] + \text{VAT } (8\% * [1])$$

$$[3] = [2] + \text{marża } (5\% \text{ z } [2])$$

[4] = [3] + marża detaliczna (naliczana od ceny hurtowej leku, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej)

[5] – na podstawie podstawy limitu w grupie

[6] – wg wniosku

$$[7] = [4] - [5] + [5] * 30\%$$

$$[8] = [4] - [7]$$

$$[10] = [8] / [9]$$

$$[11] = ([7] + [8]) / [9]$$

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

1.9 Ustalanie ceny progowej

Celem analizy progowej było wyznaczenie ceny zbytu netto prowadzącej do zrównania całkowitego kosztu leczenia w przypadku interwencji w porównaniu z komparatorem. Ze względu na mechanizm limitowania dopłat płatnika, to zrównanie kosztów nie nastąpi z perspektywy płatnika dla żadnej ceny zbytu netto. Innymi słowy, niezależnie od wnioskowanej ceny zbytu netto objęcie finansowaniem złożonego produktu leczniczego wiąże się zawsze z oszczędnościami po stronie NFZ. W związku z powyższym cenę progową wyznaczono jedynie dla perspektywy wspólnej, zarówno dla scenariusza podstawowego, jak i analizy wrażliwości. Cenę progową obliczono odrębnie dla wariantu bez RSS oraz dla wariantu uwzględniającego występowanie RSS.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol jest biorównoważny z terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych w oddzielnych produktach [AKL DicloDuo Combi 2017]. Z tego względu, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, zdecydowano się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów, w której nie analizowano efektów zdrowotnych, por. rozdz. 1.4.

W analizie oszacowano całkowity koszt leczenia, uwzględniając koszty leków. Koszty monitorowania nie różnią się dla porównywanych technologii, więc zostały pominięte. Analizę przeprowadzono dla 30-dniowego horyzontu czasowego (równego dla interwencji i komparatora). Schematy dawkowania leków przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków. Ponieważ nie wykorzystywano żadnych parametrów klinicznych lub parametrów dotyczących użyteczności, nie przeprowadzono przeglądu systematycznego w tym zakresie.

2.2 Koszty leków

W analizie uwzględniono tylko koszty leków będących przedmiotem analizy, tj. koszty produktu leczniczego DicloDuo Combi® oraz koszty diklofenaku i omeprazolu podawanych osobno. Koszty produktów diklofenaku i omeprazolu podawanych w oddzielnych produktach ustalono na podstawie obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ] z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Aby uśrednić koszty stosowania różnych dostępnych produktów, wykorzystano [REDACTED]

Na podstawie powyższych danych oszacowano średni koszt stosowania diklofenaku i omeprazolu, ważony wielkością sprzedaży poszczególnych opakowań (wyrażony liczbą mg substancji). Ten średni koszt przyjęto jako koszt stosowania komparatora w analizie podstawowej.

Z uwagi na brak wyraźnych trendów w strukturze stosowania poszczególnych opakowań, przyjęto, że średni koszt stosowania komparatora nie zmienia się w czasie (por. rozdz. 8).

W analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo:

- minimalny koszt diklofenaku i omeprazolu,

- koszt diklofenaku i omeprazolu o największym udziale w rynku sprzedaży ([REDACTED]), który odpowiada rzeczywistej praktyce stosowania tych produktów leczniczych,
- średni koszt stosowania diklofenaku i omeprazolu, ważony wielkością sprzedaży poszczególnych opakowań (wyrażony liczbą mg substancji) na podstawie danych NFZ [dane NFZ] o wartości refundacji poszczególnych produktów w okresie styczeń-październik 2017 r.

2.2.1 DicloDuo Combi

Koszty produktu leczniczego DicloDuo Combi® oparto na informacji o cenie zbytu netto dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny oraz na założeniu, że produkt leczniczy DicloDuo Combi® będzie refundowany w ramach grupy limitowej 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postacie farmaceutyczne”, przy warunkach omówionych w rozdziale 1.7.

Koszty opakowania złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol dla wariantu bez RSS przedstawiono w rozdziale 1.7 (por. Tab. 1), natomiast dla wariantu z RSS w rozdziale 1.8 (por. Tab. 2).

2.2.2 Diklofenak

W niniejszej analizie przyjęto, że przez cały czas trwania terapii pacjenci będą stosować diklofenak w takiej samej dawce jak dawka zawarta w złożonym produkcie leczniczym (tj. 75 mg raz na dobę). W Tab. 3 przedstawiono liczbę zrefundowanych (wg [REDACTED] NFZ) opakowań jednostkowych diklofenaku w dawce 75 mg. Zawarto w niej również oszacowaną średnią ważoną wielkością sprzedaży (wg [REDACTED] NFZ), minimalną oraz produktu o największym udziale w rynku sprzedaży cenę detaliczną za miligram substancji z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Tab. 3. Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych diklofenaku w dawce 75 mg oraz jego koszty.

Nazwa leku	Kod EAN	mg substancji w opakowaniu	Dane NFZ*			[REDAKTOWANE]			Koszt za mg substancji, PLN	
			Liczba opakowań	Sprzedaż mg	Udział w sprzedaży, %	Liczba opakowań	Sprzedaż mg	Udział w sprzedaży, %	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Diclac 75 Duo	5909990957729	750	56 045	42 033 750	1,39%	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	0,0026	0,0070
Diclac 75 Duo	5909990957712	1500	201 843	302 763 750	10,04%	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	0,0026	0,0070
DicloDuo	5909990752010	2250	597 567	1 344 526 500	44,60%	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	0,0026	0,0065
Naklofen Duo	5909990487714	1500	105 994	158 991 000	5,27%	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	0,0026	0,0062
Olfen 75 SR	5909990974122	2250	518 329	1 166 240 550	38,69%	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	0,0026	0,0067
średnia ważona cen ([REDAKTOWANE])									[REDAKTOWANE]‡	[REDAKTOWANE]‡
cena minimalna									0,0026	0,0062
cena produktu o największej sprzedaży (Olfen 75 SR)									0,1920‡	0,4630‡
średnia ważona cen (wg danych NFZ)									0,0026	0,0067
									0,1920‡	0,5017‡
średnia ważona cen (wg danych NFZ)									0,0026	0,0066
									0,1920‡	0,4967‡

* dane NFZ na temat liczby zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-październik 2017 r.

‡ koszt dnia terapii, PLN – obliczony jako iloczyn kosztu za miligram substancji i dziennej dawki substancji (75 mg) [REDAKTOWANE]; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty.

2.2.3 Omeprazol

W niniejszej analizie przyjęto, że przez cały czas trwania terapii pacjenci będą stosować omeprazol w takiej samej dawce jak dawka zawarta w złożonym produkcie leczniczym (tj. 20 mg raz na dobę). W Tab. 4 przedstawiono liczbę zrefundowanych opakowań jednostkowych (wg ██████████ NFZ) omeprazolu w dawce 20 mg. Zawarto w niej również oszacowaną średnią ważoną wielkością sprzedaży (wg ██████████ NFZ), minimalną oraz produktu o największym udziale w rynku cenę detaliczną za miligram substancji z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Tab. 4. Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych omeprazolu w dawce 20 mg oraz jego koszty.

Nazwa leku	Kod EAN	mg substancji w opakowaniu	Dane NFZ*			[Redacted]			Koszt za mg substancji, PLN	
			Liczba opakowań	Sprzedaż mg	Udział w sprzedaży, %	Liczba opakowań	Sprzedaż mg	Udział w sprzedaży, %	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Agastin	5909990068425	560	182 232	102 050 060	4,21%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0104	0,0207
Bioprazol	5909990880218	280	7 555	2 115 400	0,09%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0119	0,0398
Bioprazol	5909990880225	560	400 194	224 108 640	9,25%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0119	0,0360
Gasec-20 Gastrocaps	5909991272418	560	30 693	17 188 080	0,71%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0101	0,0202
Gasec-20 Gastrocaps	5909990420537	560	116 346	65 153 760	2,69%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0119	0,0344
Gasec-20 Gastrocaps	5909990420544	1120	90 607	101 479 840	4,19%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0119	0,0286
Goprazol	5909990077663	560	286 495	160 436 920	6,62%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0108	0,0217
Helicid 20	5909990420612	280	18 644	5 220 320	0,22%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0119	0,0371
Helicid 20	5909990420629	560	421 207	235 875 920	9,73%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0119	0,0369
Helicid 20	5909990422654	1800	281 287	506 316 600	20,89%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0119	0,0271
Heligen	5909990889600	560	87 405	48 946 800	2,02%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0102	0,0204
Loseprazol	5909991100926	560	15 613	8 743 280	0,36%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0119	0,0247
Omeprazol Aurobindo	5909990920747	560	17 821	9 979 480	0,41%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0093	0,0186
Omeprazol Farmax	5909991189020	560	7 716	4 320 960	0,18%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0094	0,0187
Omeprazole Genoptim	5909990668779	560	117 965	66 060 540	2,73%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	0,0104	0,0207

Nazwa leku	Kod EAN	mg substancji w opakowaniu	Dane NFZ*						Koszt za mg substancji, PLN	
			Liczba opakowań	Sprzedaż mg	Udział w sprzedaży, %	Liczba opakowań	Sprzedaż mg	Udział w sprzedaży, %	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Omeprazolom 123ratio	5909990659456	560	25 930	14 521 040	0,60%				0,0108	0,0216
Ortanol 20 Plus	5909990613205	560	139 970	78 382 920	3,23%				0,0119	0,0352
Ortanol 20 Plus	5909990615230	1120	106 915	119 745 200	4,94%				0,0119	0,0311
Polprazol	5909990772667	560	947 055	530 350 800	21,88%				0,0119	0,0373
Prazol	5909990772919	280	1 912	535 360	0,02%				0,0119	0,0462
Prazol	5909990772933	560	135 514	75 887 980	3,13%				0,0119	0,0335
Prazol	5909990772926	140	57	7 980	0,00%				0,0119	0,0490
Prenome	5909991272753	560	41 464	23 219 840	0,96%				0,0094	0,0188
Progastim	5909990635450	560	6 519	3 650 640	0,15%				0,0119	0,0263
Uitop	5909990796298	560	22 052	12 349 120	0,51%				0,0119	0,0297
Uitop	5909990796359	1120	6 533	7 316 400	0,30%				0,0119	0,0273
średnia ważona cen ()										
cena minimalna									0,0093 0,1864[‡]	0,0186 0,3729[‡]
cena produktu o największej sprzedaży (Polprazol)									0,0119 0,2375[‡]	0,0373 0,7450[‡]
średnia ważona cen (wg danych NFZ)									0,0116 0,2322[‡]	0,0309 0,6181[‡]

* dane NFZ na temat liczby zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-październik 2017 r.

Nazwa leku	Kod EAN	mg substancji w opakowaniu	Dane NFZ*			[REDAKTOWANE]			Koszt za mg substancji, PLN	
			Liczba opakowań	Sprzedaż mg	Udział w sprzedaży, %	Liczba opakowań	Sprzedaż mg	Udział w sprzedaży, %	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

* koszt dnia terapii, PLN – obliczony jako iloczyn kosztu za miligram substancji i dziennej dawki substancji (75 mg) [REDAKTOWANE]; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty.

2.3 Inne koszty

Koszty podania leczenia nie występują w przypadku ocenianych technologii (leki podawane doustnie). Monitorowanie leczenia nie różni się dla analizowanych technologii. Z tego względu pominięto te kategorie kosztów.

W analizie nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych z uwagi na biorównoważność wykazaną w analizie klinicznej oraz porównywalny profil bezpieczeństwa ocenianych technologii. W praktyce klinicznej stosowanie DicloDuo Combi® może wiązać się z większym bezpieczeństwem dzięki spodziewanej poprawie w stosowaniu się pacjentów do zaleceń lekarza i niepomijaniu dawki omeprazolu w trakcie terapii diklofenakiem. Efekt ten jest jednak trudno do ilościowego uchwycenia i został konserwatywnie pominięty w niniejszej analizie.

2.4 Zestawienie parametrów

Poniżej zestawiono wartości parametrów wykorzystywanych w analizie minimalizacji kosztów w wariantcie podstawowym (por. Tab. 5).

Tab. 5. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
horyzont analizy, liczba dni		30	konsultacje z ekspertem klinicznym
koszt dnia terapii DicloDuo Combi® (bez RSS), PLN	██████	██████	dane od podmiotu odpowiedzialnego
koszt dnia terapii DicloDuo Combi® (z RSS), PLN	██████	██████	dane od podmiotu odpowiedzialnego
koszt mg diklofenaku, PLN	0,0026	0,0066	oszacowanie własne*
koszt mg omeprazolu, PLN	0,0116	0,0313	oszacowanie własne*

* oszacowanie na podstawie obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ] oraz ██████████; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

2.5 Zakres analizy wrażliwości

Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ parametrów obarczonych największą niepewnością na wyniki analizy. Z uwagi na prosty schemat obliczeniowy i niewykorzystywanie parametrów dot. skuteczności szacowanych z badań, nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. Poniżej zdefiniowano wariant analizy wrażliwości, który wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia oraz wartości parametrów.

Niniejsza analiza minimalizacji kosztów ogranicza się do porównania kosztów leku będącego przedmiotem wniosku (DicloDuo Combi®, złożony produkt leczniczy zawierający 75 mg diklofenaku i 20 mg omeprazolu) z kosztami diklofenaku w dawce 75 mg i omeprazolu

w dawce 20 mg przyjmowanymi oddzielnie. Mając na uwadze powyższe w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ niepewnych parametrów, jakimi są koszty komparatora (tj. koszt diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie). W ramach analizy scenariuszowej przyjęto trzy alternatywne założenia dotyczące kosztów komparatora:

- scenariusz A: wartość minimalna ceny za miligram diklofenaku i omeprazolu – w celu porównania do najtańszej interwencji, spośród tych stanowiących aktualną praktykę medyczną,
- scenariusz B: wartość ceny za miligram diklofenaku i omeprazolu produktów leczniczych o największym udziale w rynku sprzedaży (odpowiednio dla diklofenaku i omeprazolu, wg [REDAKT]) – w celu porównania się do pojedynczej terapii najbardziej odpowiadającej rzeczywistej praktyce medycznej,
- scenariusz C: wartość średniej, ważonej wielkością sprzedaży poszczególnych opakowań (wyrażony liczbą mg substancji) na podstawie najnowszych danych NFZ, ceny za miligram diklofenaku i omeprazolu.

Należy podkreślić, że tym samym przedstawienie wyników opartych na powyższych założeniach odnośnie ceny za miligram substancji czynnej adresuje możliwie szeroko niepewność parametru kosztu komparatora.

W Tab. 6 zestawiono parametry ulegające zmianie w analizie wrażliwości względem analizy podstawowej.

Tab. 6. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości		Źródło danych, uzasadnienie zakresu
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Scenariusz A			
koszt mg diklofenaku, PLN	0,0026	0,0062	oszacowanie własne*
koszt mg omeprazolu, PLN	0,0093	0,0186	oszacowanie własne*
Scenariusz B			
koszt mg diklofenaku, PLN	0,0026	0,0067	oszacowanie własne*
koszt mg omeprazolu, PLN	0,0119	0,0373	oszacowanie własne*
Scenariusz C			
koszt mg diklofenaku, PLN	0,0026	0,0066	oszacowanie własne†
koszt mg omeprazolu, PLN	0,0116	0,0309	oszacowanie własne†

* oszacowanie na podstawie obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ] oraz [REDAKT]

† oszacowanie na podstawie obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ] oraz danych NFZ [dane NFZ] [REDAKT]; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty.

2.6 Walidacja modelu

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),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatora, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych.

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku zrównania wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatora w scenariuszu C analizy wrażliwości (średnia ważona cen za miligram substancji czynnych wg danych NFZ) oraz w scenariuszu A w wariancie z RSS (minimalna cena za miligram substancji czynnych wg [REDACTED]) występuje różnica (wynosząca 0,01 PLN) dla wartości wynikowych. Wynika ona z braku zaokrągleń dla ceny za miligram substancji wyliczanej z danych NFZ [REDACTED] i nie stanowi ograniczenia niniejszej analizy.

Z uwagi na specyfikę podejścia analitycznego (analiza minimalizacji kosztów, a nie analiza kosztów-efektywności) uznano, że walidacja konwergencji oraz walidacja zewnętrznej nie są wymagane i ich nie przeprowadzono.

Tab. 8. Wyniki – bezpieczeństwo.

Punkt końcowy	Wynik porównania: OR (95% CI), p	
	na czczo	po posiłku
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p.

3.2 Wariant bez RSS

3.2.1 Analiza podstawowa

W Tab. 9 przedstawiono wyniki uzyskane dla scenariusza podstawowego w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Koszty terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie oparto na średniej cenie za miligram substancji czynnych, ważonej udziałem w rynku (wg ██████████) poszczególnych refundowanych produktów leczniczych.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ, w wariantcie bez RSS, wykazano, że koszty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są niższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o ██████████.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej, w wariantcie bez RSS, wykazano, że koszty złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są wyższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o ██████████.

Jak wspomniano w rozdziale 1.9, w przypadku analizy wykonanej z perspektywy płatnika publicznego, nie istnieje cena progowa dla produktu leczniczego DicloDuo Combi®. Dla perspektywy wspólnej, w wariantcie bez RSS, cena zbytu netto, przy której koszty terapii produktem leczniczym DicloDuo Combi® zrównują się z kosztami leczenia diklofenakiem i omeprazolem podawanymi w oddzielnych tabletkach jest niższa od ceny wnioskowanej i wynosi ██████████.

Tab. 9. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez RSS.

Kategoria	DicloDuo Combi®	Diklofenak i omeprazol podawane oddzielnie	Intervencja vs komparator
Perspektywa NFZ			
Koszty leków (koszty całkowite)	■	■	■
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	n.d.	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty leków (koszty całkowite)	■	■	■
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	■	n.d.	n.d.

Koszty, CZN w PLN.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

3.2.2 Analiza wrażliwości – scenariusz A

W Tab. 10 przedstawiono wyniki uzyskane dla scenariusza A analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Koszty terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie oparto na minimalnej cenie za miligram substancji czynnych refundowanych produktów leczniczych.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ, w wariantcie bez RSS, wykazano, że koszty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są niższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o ■.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej, w wariantcie bez RSS, wykazano, że koszty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są wyższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o ■.

Jak wspomniano w rozdziale 1.9, w przypadku analizy wykonanej z perspektywy płatnika publicznego, nie istnieje cena progowa dla produktu leczniczego DicloDuo Combi®. Dla perspektywy wspólnej, w wariantcie bez RSS, cena zbytu netto, przy której koszty terapii produktem leczniczym DicloDuo Combi® zrównują się z kosztami leczenia diklofenakiem i omeprazolem podawanymi w oddzielnych tabletkach, jest niższa od ceny wnioskowanej i wynosi ■.

Tab. 10. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz A; wariant bez RSS.

Kategoria	DicloDuo Combi®	Diklofenak i omeprazol podawane oddzielnie	Intervencja vs komparator
Perspektywa NFZ			
Koszty leków (koszty całkowite)	■	■	■

Kategoria	DicloDuo Combi®	Diklofenak i omeprazol podawane oddzielnie	Intervencja vs komparator
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	n.d.	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty leków (koszty całkowite)	■	■	■
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	■	n.d.	n.d.

Koszty, CZN w PLN.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

3.2.3 Analiza wrażliwości – scenariusz B

W Tab. 11 przedstawiono wyniki uzyskane dla scenariusza B analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Koszty terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie oparto na cenie za miligram substancji czynnych produktów o największym udziale w rynku sprzedaży refundowanych produktów leczniczych.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ, w wariancie bez RSS, wykazano, że koszty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są niższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o ■.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej, w wariancie bez RSS, wykazano, że koszty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są wyższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o ■.

Jak wspomniano w rozdziale 1.9, w przypadku analizy wykonanej z perspektywy płatnika publicznego, nie istnieje cena progowa dla produktu leczniczego DicloDuo Combi®. Dla perspektywy wspólnej, w wariancie bez RSS, cena zbytu netto, przy której koszty terapii produktem leczniczym DicloDuo Combi® zrównują się z kosztami leczenia diklofenakiem i omeprazolem podawanymi w oddzielnych tabletkach jest niższa od ceny wnioskowanej i wynosi ■.

Tab. 11. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz B; wariant bez RSS.

Kategoria	DicloDuo Combi®	Diklofenak i omeprazol podawane oddzielnie	Intervencja vs komparator
Perspektywa NFZ			
Koszty leków (koszty całkowite)	■	■	■
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	n.d.	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty leków (koszty całkowite)	■	■	■

Kategoria	DicloDuo Combi®	Diklofenak i omeprazol podawane oddzielnie	Intervencja vs komparator
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	■	n.d.	n.d.

Koszty, CZN w PLN.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

3.2.4 Analiza wrażliwości – scenariusz C

W Tab. 12 przedstawiono wyniki uzyskane dla scenariusza C analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Koszty terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie oparto na średniej cenie za miligram substancji czynnych, ważonej udziałem w rynku (wg danych NFZ) poszczególnych refundowanych produktów leczniczych.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ, w wariancie bez RSS, wykazano, że koszty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są niższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o ■.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej, w wariancie bez RSS, wykazano, że koszty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są wyższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o ■.

Jak wspomniano w rozdziale 1.9, w przypadku analizy wykonanej z perspektywy płatnika publicznego, nie istnieje cena progowa dla produktu leczniczego DicloDuo Combi®. Dla perspektywy wspólnej, w wariancie bez RSS, cena zbytu netto, przy której koszty terapii produktem leczniczym DicloDuo Combi® zrównują się z kosztami leczenia diklofenakiem i omeprazolem podawanymi w oddzielnych tabletkach jest niższa od ceny wnioskowanej i wynosi ■.

Tab. 12. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz C; wariant bez RSS.

Kategoria	DicloDuo Combi®	Diklofenak i omeprazol podawane oddzielnie	Intervencja vs komparator
Perspektywa NFZ			
Koszty leków (koszty całkowite)	■	■	■
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	n.d.	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty leków (koszty całkowite)	■	■	■
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	■	n.d.	n.d.

Koszty, CZN w PLN.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

3.3 Wariant z RSS

3.3.1 Analiza podstawowa

W Tab. 13 przedstawiono wyniki uzyskane dla scenariusza podstawowego w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Koszty terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie oparto na średniej cenie za miligram substancji czynnych, ważonej udziałem w rynku (wg [REDAKT]) poszczególnych refundowanych produktów leczniczych.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ, w wariantcie z RSS, wykazano, że koszty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są niższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o [REDAKT].

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej, w wariantcie z RSS, wykazano, że koszty złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są wyższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o [REDAKT].

Jak wspomniano w rozdziale 1.9, w przypadku analizy wykonanej z perspektywy płatnika publicznego, nie istnieje cena progowa dla produktu leczniczego DicloDuo Combi®. Dla perspektywy wspólnej, w wariantcie z RSS, cena zbytu netto, przy której koszty terapii produktem leczniczym DicloDuo Combi® zrównują się z kosztami leczenia diklofenakiem i omeprazolem podawanymi w oddzielnych tabletkach jest niższa od ceny wnioskowanej i wynosi [REDAKT].

Tab. 13. Wyniki analizy podstawowej – wariant z RSS.

Kategoria	DicloDuo Combi®	Diklofenak i omeprazol podawane oddzielnie	Intervencja vs komparator
Perspektywa NFZ			
Koszty leków (koszty całkowite)	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	n.d.	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty leków (koszty całkowite)	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	[REDAKT]	n.d.	n.d.

Koszty, CZN w PLN.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

3.3.2 Analiza wrażliwości – scenariusz A

W Tab. 14 przedstawiono wyniki uzyskane dla scenariusza A analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Koszty terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie oparto na minimalnej cenie za miligram substancji czynnych refundowanych produktów leczniczych.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ, w wariancie z RSS, wykazano, że koszty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są niższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o ██████.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej, w wariancie z RSS, wykazano, że koszty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są wyższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o ██████.

Jak wspomniano w rozdziale 1.9, w przypadku analizy wykonanej z perspektywy płatnika publicznego, nie istnieje cena progowa dla produktu leczniczego DicloDuo Combi®. Dla perspektywy wspólnej, w wariancie z RSS, cena zbytu netto, przy której koszty terapii produktem leczniczym DicloDuo Combi® zrównują się z kosztami leczenia diklofenakiem i omeprazolem podawanymi w oddzielnych tabletkach, jest niższa od ceny wnioskowanej i wynosi ██████.

Tab. 14. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz A; wariant z RSS.

Kategoria	DicloDuo Combi®	Diklofenak i omeprazol podawane oddzielnie	Interwencja vs komparator
Perspektywa NFZ			
Koszty leków (koszty całkowite)	████	████	████
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	n.d.	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty leków (koszty całkowite)	████	████	████
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	████	n.d.	n.d.

Koszty, CZN w PLN.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

3.3.3 Analiza wrażliwości – scenariusz B

W Tab. 15 przedstawiono wyniki uzyskane dla scenariusza B analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Koszty terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie oparto na cenie za miligram substancji czynnych produktów o największym udziale w rynku sprzedaży refundowanych produktów leczniczych.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ, w wariantcie z RSS, wykazano, że koszty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są niższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o ██████.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej, w wariantcie z RSS, wykazano, że koszty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są wyższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o ██████.

Jak wspomniano w rozdziale 1.9, w przypadku analizy wykonanej z perspektywy płatnika publicznego, nie istnieje cena progowa dla produktu leczniczego DicloDuo Combi®. Dla perspektywy wspólnej, w wariantcie z RSS, cena zbytu netto, przy której koszty terapii produktem leczniczym DicloDuo Combi® zrównują się z kosztami leczenia diklofenakiem i omeprazolem podawanymi w oddzielnych tabletkach jest niższa od ceny wnioskowanej i wynosi ██████.

Tab. 15. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz B; wariant z RSS.

Kategoria	DicloDuo Combi®	Diklofenak i omeprazol podawane oddzielnie	Intencja vs komparator
Perspektywa NFZ			
Koszty leków (koszty całkowite)	█████	█████	█████
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	n.d.	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty leków (koszty całkowite)	█████	█████	█████
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	█████	n.d.	n.d.

Koszty, CZN w PLN.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

3.3.4 Analiza wrażliwości – scenariusz C

W Tab. 16 przedstawiono wyniki uzyskane dla scenariusza C analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Koszty terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie oparto na średniej cenie za miligram substancji czynnych, ważonej udziałem w rynku (wg danych NFZ) poszczególnych refundowanych produktów leczniczych.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ, w wariantcie z RSS, wykazano, że koszty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są niższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o ██████.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej, w wariantcie z RSS, wykazano, że koszty leczenia złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol w horyzoncie 30-dniowym są wyższe w stosunku do terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie o [REDACTED].

Jak wspomniano w rozdziale 1.9, w przypadku analizy wykonanej z perspektywy płatnika publicznego, nie istnieje cena progowa dla produktu leczniczego DicloDuo Combi®. Dla perspektywy wspólnej, w wariantcie z RSS, cena zbytu netto, przy której koszty terapii produktem leczniczym DicloDuo Combi® zrównują się z kosztami leczenia diklofenakiem i omeprazolem podawanymi w oddzielnych tabletkach jest niższa od ceny wnioskowanej i wynosi [REDACTED].

Tab. 16. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz C; wariant z RSS.

Kategoria	DicloDuo Combi®	Diklofenak i omeprazol podawane oddzielnie	Interwencja vs komparator
Perspektywa NFZ			
Koszty leków (koszty całkowite)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	n.d.	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna			
Koszty leków (koszty całkowite)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	[REDACTED]	n.d.	n.d.

Koszty, CZN w PLN.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4 Ograniczenia

W analizie nie było konieczności przyjmowania rozlicznych założeń, więc i ograniczenia w małym stopniu dotyczą wykorzystanych parametrów. Pewnym ograniczeniem jest konserwatywne pominięcie efektów klinicznych, tj. wykonanie analizy minimalizacji kosztu. Wyniki analizy klinicznej na podstawie randomizowanych badań z grupą kontrolną wykazały biorównoważność interwencji i komparatora, przez co zakładać można ich równą teoretyczną skuteczność. Z drugiej strony wygoda stosowania z dużym prawdopodobieństwem przełoży się na lepsze stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarza (tak wskazują wyniki przeglądu wykonanego w ramach analizy klinicznej), więc i na większą skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. Wybór typu analizy jest zatem konserwatywny, lecz zgodny z wynikami analizy klinicznej i obowiązującymi uregulowaniami prawnymi dotyczącymi analiz ekonomicznych.

Pewnym ograniczeniem jest również brak możliwości porównania wyników niniejszej analizy z danymi literaturowymi – nie odnaleziono żadnych analiz przeprowadzonych dla wnioskowanej interwencji (patrz rozdział 7.2).

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku DicloDuo Combi® (diklofenak 75 mg / omeprazol 20 mg) finansowaniem w ramach istniejącej grupy limitowej, 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postacie farmaceutyczne”, w refundacji aptecznej.

Ze względu na biorównoważność między złożonym produktem leczniczym zawierającym diklofenak i omeprazol (DicloDuo Combi®) a terapią złożoną diklofenaku i omeprazolu podawanych w oddzielnych tabletkach wykazaną w przeprowadzonej analizie klinicznej [AKL DicloDuo Combi 2017], wykonano analizę minimalizacji kosztów. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków, ponieważ koszty podania i monitorowania leczenia będą takie same dla złożonego produktu leczniczego oraz produktów diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta), przyjmując 30-dniowy horyzont analizy. Koszty terapii diklofenakiem i omeprazolem szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dnia 21.12.2017 r. oraz [REDAKTOWANE].

W przypadku scenariusza podstawowego (zarówno w wariantcie bez RSS, jak i z uwzględnieniem RSS), z perspektywy płatnika publicznego, wyniki analizy wskazują na niższe koszty stosowania wnioskowanej terapii w porównaniu z kosztami terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie. W perspektywie wspólnej wyniki analizy wskazują na nieznacznie wyższe koszty stosowania złożonego produktu leczniczego (DicloDuo Combi®) w porównaniu z kosztami terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie.

Należy podkreślić, że porównywanie się do minimalnej ceny za miligram substancji czynnych refundowanych produktów leczniczych zupełnie nie odzwierciedla rzeczywistej praktyki stosowania analizowanych produktów, a jedynie ma na celu spełnienie wymogu formalnego w związku z zachodzącymi przesłankami art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011]. Pragnąc uwzględnić rzeczywistą praktykę kliniczną należy porównywać koszty wnioskowanego złożonego produktu leczniczego z średnimi cenami, ważonymi udziałem w rynku sprzedaży refundowanych produktów leczniczych, lub z cenami leków najczęściej stosowanych (sytuacje te przedstawiono w wariantcie podstawowym niniejszej analizy oraz w scenariuszu B i C analizy wrażliwości).

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od wysokości ceny produktów diklofenaku i omeprazolu, DicloDuo Combi® jest zawsze tańszą opcją terapeutyczną dla płatnika publicznego. W perspektywie wspólnej DicloDuo Combi® dla analizowanych cen produktów diklofenaku i omeprazolu jest opcją nieznacznie droższą.

W związku z powyższym analizowana interwencja jest droższa z perspektywy pacjenta. Istotne jest tutaj, że produkt leczniczy DicloDuo Combi® jest wygodniejszy w stosowaniu dla pacjenta, dlatego może on zdecydować się na jego przyjmowanie pomimo związanych z tym

wyższych kosztów. Dodatkowo analizowana terapia nie jest długotrwała, więc łącznie dopłata na jednego pacjenta jest niewielka (jak pokazują wyniki analizy wpływu na budżet, dla wariantu podstawowego jest ona równa [BIA DicloDuo Combi 2018]). Należy również uwzględnić wyniki przeglądu, przeprowadzonego w ramach Analizy klinicznej [AKL DicloDuo Combi 2017], na temat wpływu zastosowania złożonych produktów leczniczych na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta (ang. *compliance*). Wyniki wspomnianego przeglądu pokazują, że zastosowanie złożonych produktów leczniczych korzystnie wpływa na przestrzeganie zaleceń. Wskazują one również, że terapie złożonymi produktami leczniczymi są preferowane przez pacjentów.

Analiza kliniczna [AKL DicloDuo Combi 2017] nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości złożonego produktu leczniczego DicloDuo Combi[®] nad obecnie refundowaną technologią medyczną (terapia złożona diklofenaku i omeprazolu), w związku z czym w niniejszej analizie zachodzą przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011]. Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów wykazują, że z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych koszty stosowania wnioskowanego leku (DicloDuo Combi[®]) nie są wyższe niż koszty technologii medycznej, tak więc zachowane zostały wymagania narzucone przez wspomniany artykuł Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r.

Podsumowując, analiza minimalizacji kosztów wykazała, że dla perspektywy płatnika publicznego, DicloDuo Combi[®] niezależnie od wariantu cenowego analizy (średnia ważona cen / minimalna cena produktów refundowanych / cena produktów o największym udziale w rynku sprzedaży refundowanych produktów leczniczych) jest tańszą opcją terapeutyczną w stosunku do produktów diklofenaku i omeprazolu stosowanych oddzielnie. Natomiast dla perspektywy wspólnej, DicloDuo Combi[®] jest droższą opcją, we wszystkich analizowanych wariantach cenowych, w porównaniu do refundowanych produktów diklofenaku i omeprazolu stosowanych oddzielnie, w dawkach identycznych jak w produkcie wnioskowanym.

6 Wnioski końcowe

Wyniki analizy wykazały, że stosowanie złożonego produktu leczniczego DicloDuo Combi[®], z perspektywy NFZ w wariantcie bez RSS, generuje oszczędności wynoszące ██████ w stosunku do stosowania terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych w osobnych tabletkach. W perspektywie wspólnej w wariantcie bez RSS stosowanie złożonego produktu leczniczego wiąże się ze wzrostem kosztów o ██████. Natomiast w wariantcie analizy z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka stosowanie DicloDuo Combi[®] z perspektywy NFZ będzie generowało oszczędności wynoszące ██████, z kolei w perspektywie wspólnej spowoduje wzrost kosztów o ██████. Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości również wskazują, że produkt leczniczy DicloDuo Combi[®] jest tańszą opcją terapeutyczną z perspektywy płatnika publicznego natomiast droższą z perspektywy wspólnej od kosztów terapii skojarzonej przy użyciu produktów składowych analizowanego złożonego produktu leczniczego (diklofenak + omeprazol), w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym. Przeprowadzone porównanie nie wykorzystuje wielu założeń, więc wyniki można traktować z dużą dozą zaufania. Dodatkowe koszty ponoszone przez pacjenta w związku ze stosowaniem złożonego produktu leczniczego DicloDuo Combi[®] rekompensować może większa wygoda stosowania tego produktu leczniczego w porównaniu do terapii złożonej diklofenakiem i omeprazolem stosowanych w osobnych tabletkach.

Wyniki analizy wskazują, że leczenie złożonym produktem leczniczym DicloDuo Combi[®] (diklofenak 75 mg / omeprazol 20 mg) generuje oszczędności z punktu widzenia płatnika publicznego, w odniesieniu do komparatora, co mocno wskazuje na zasadność refundacji produktu leczniczego DicloDuo Combi[®].

7 Aneks – przegląd analiz ekonomicznych

7.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol w objawowym leczeniu RZS, ChZS i ZZSK u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy NLPZ. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz The Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 17 i Tab. 18. W celu odnalezienia dodatkowych publikacji przeszukano strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
- SMDM (*Society for Medical Decision Making*),
- PTFE (Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne).

Tab. 17. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 24.10.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Diclofenac	11371
#2	Diclophenac	11401
#3	Dicrofenac	11379
#4	Dichlofenal	11371
#5	Diclonate P	11371
#6	Feloran	11371
#7	Voltarol	11375
#8	Novapirina	11371
#9	Orthofen	11371
#10	Ortofen	11371
#11	Orthophen	11373
#12	SR 38	11379
#13	Voltaren	11430
#14	GP 45,840	11371
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	11479
#16	Omeprazol	117
#17	Omeprazole	11738
#18	Prilosec	11465
#19	H 168 68	11460
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	11791
#21	Economics	701146

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#22	Cost	730354
#23	Economic	814681
#24	"Economics"[Mesh]	547988
#25	"economics" [Subheading]	382417
#26	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]	208933
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1019448
#28	#15 AND #20 AND #27	12

Tab. 18. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 30.10.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1539
#2	Diclofenac	4285
#3	Diclophenac	32
#4	Dicrofenac	4
#5	Dichlofenal	5
#6	Diclona P	2
#7	Feloran	6
#8	Voltarol	44
#9	Novapirina	4
#10	Orthofen	2
#11	Ortofen	2
#12	Orthophen	2
#13	SR 38	27962
#14	Voltaren	239
#15	GP 45,840	7
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	32139
#17	MeSH descriptor: [Omeprazole] explode all trees	2488
#18	Omeprazole	3859
#19	omeprazol	129
#20	Prilosec	23
#21	H 168 68	925
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	5115
#23	MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] explode all trees	25499
#24	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	27640
#25	Economic	30662
#26	cost	64593
#27	economics	26492

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#28	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	74937
#29	#16 and #22 and #28	125
	Cochrane Reviews	103
	Other Reviews	3
	Trials	13
	Economic Evaluations	4
	Cochrane Groups	2

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak (w dawce 75 mg) i omeprazol (w dawce 20 mg),
- publikacja w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- typ modelu,
- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła

oraz inne istotne elementy.

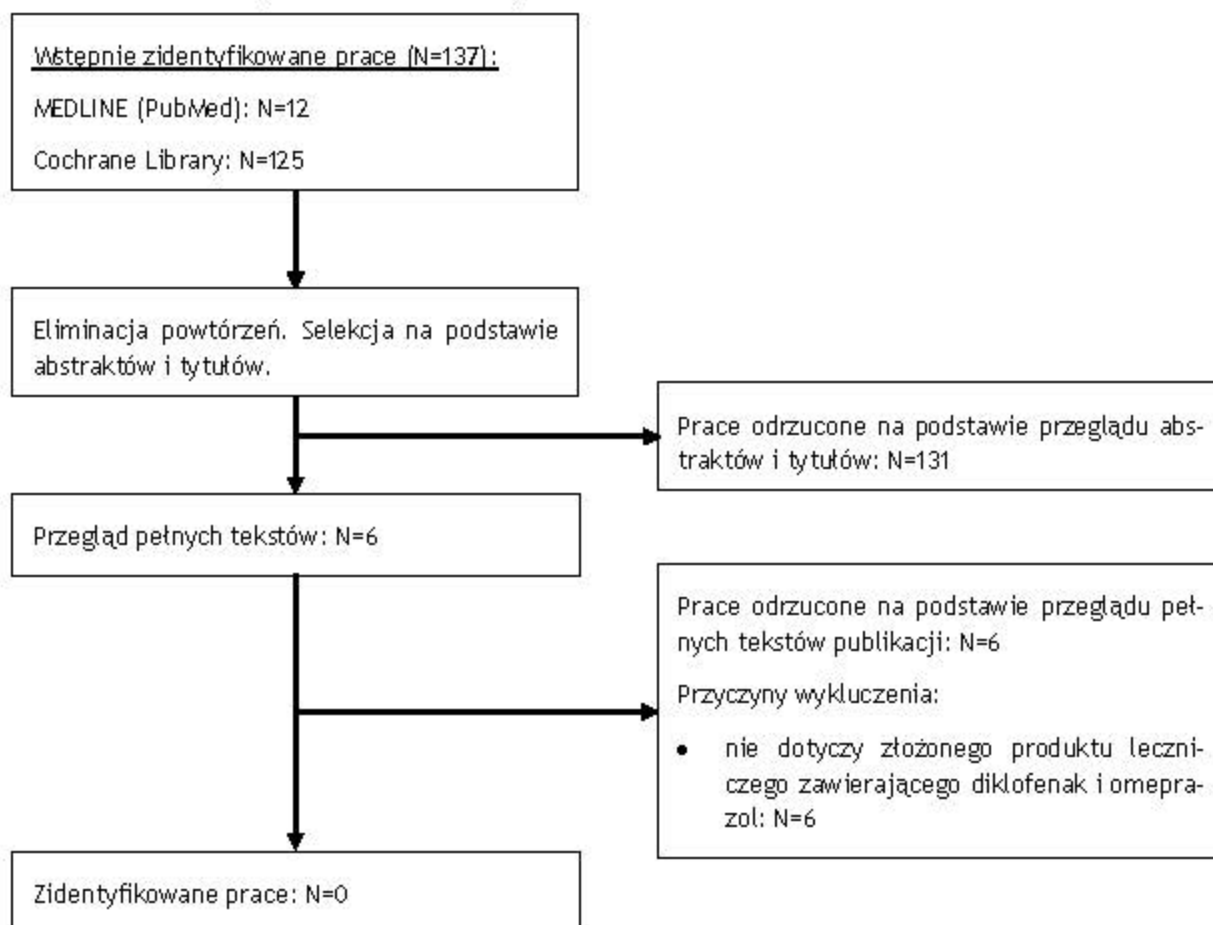
Z włączonych analiz ekstrahowano koszty oraz QALY terapii złożonej diklofenakiem i omeprazolem, i komparatorów oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

7.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 137 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano sześć prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, wszystkie sześć prac wykluczono z niniejszej analizy. W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono dodatkowo publikacji dotyczących złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol.

Ostatecznie do przeglądu analiz ekonomicznych nie włączono żadnej analizy. Listę publikacji wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 19). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 1).

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram QUOROM).



Poniżej zestawiono wykaz prac wykluczonych (por. Tab. 19) z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 19. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Brereton N, Winn B, Akehurst R. The cost-effectiveness of celecoxib vs diclofenac in the treatment of osteoarthritis in the UK: an update to the NICE model using data from the CONDOR trial (Structured abstract). <i>Journal of Medical Economics</i> . 2012;15(3):465-472.	Analiza terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu w dawkach innych niż w złożonym produkcie leczniczym.
2.	Hur C, Chan AT, Tramontano AC, Gazelle GS. Coxibs versus combination NSAID and PPI therapy for chronic pain: an exploration of the risks, benefits, and costs (Structured abstract). <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2006;40(6):1052-1063.	Analiza terapii diklofenaku i omeprazolu w dawkach innych niż w złożonym produkcie leczniczym.
3.	Inotai A, Meszaros A. Economic evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory drug strategies in rheumatoid arthritis (Structured abstract). <i>International Journal of Technology Assessment in Health Care</i> . 2009;25(2):190-195.	Analiza leków z grupy NLPZ + IPP (brak danych dla złożonego produktu leczniczego).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
4.	Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG; National Institute for Health and Clinical Excellence Osteoarthritis Guideline Development Group. Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. <i>BMJ</i> . 2009;339:b2538.	Analiza terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu w dawkach innych niż w złożonym produkcie leczniczym.
5.	Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, Barton P, Delaney B, Howden CW, Orhewere M, Gisbert J, Sharma VK, Rostom A, Moayyedi P, Forman D. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding: H. pylori eradication versus proton pump inhibitors (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment</i> . 2007; 11(51): 139-144.	Analiza terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu w dawkach innych niż w złożonym produkcie leczniczym.
6.	Perić A, Toskić-Radojčić M, Dobrić S, Damjanov N, Miljković B, Antunović M, Vezmar S. Are COX-2 inhibitors preferable to combined NSAID and PPI in countries with moderate health service expenditures? <i>J Eval Clin Pract</i> . 2010;16(6):1090-5.	Analiza terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu w dawkach innych niż w złożonym produkcie leczniczym.

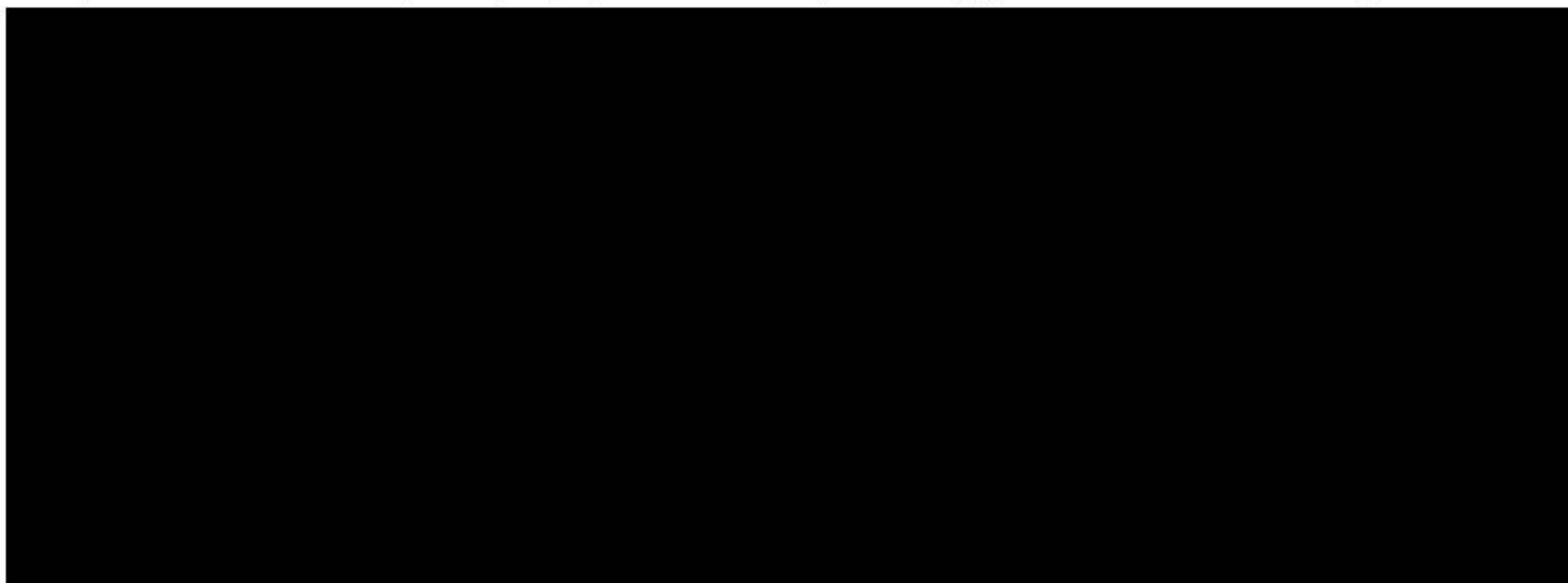
8 Aneks – trendy w strukturze stosowania poszczególnych opakowań –



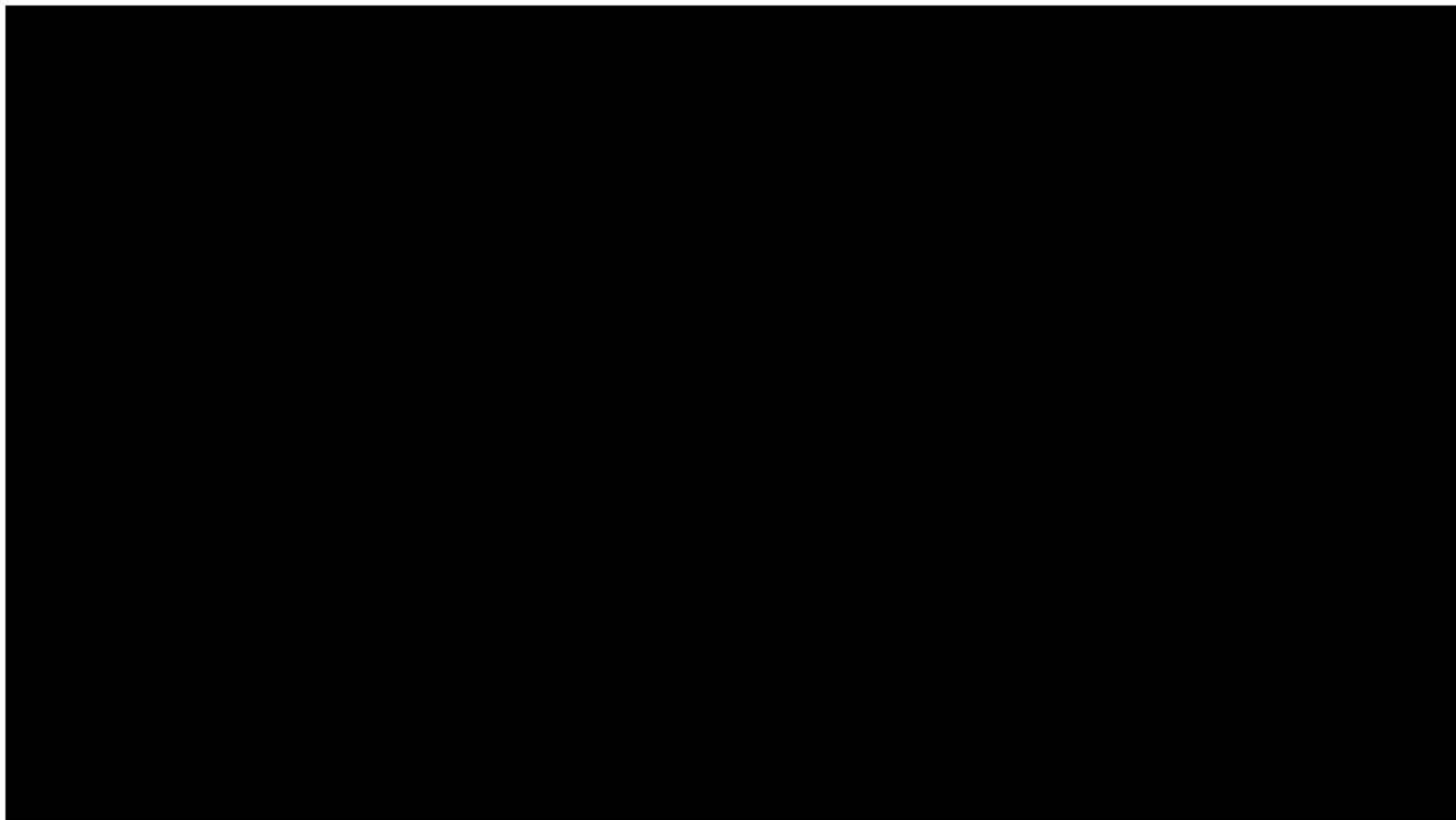
Na poniższych wykresach przedstawiono strukturę stosowania poszczególnych produktów leczniczych zawierających diklofenak w dawce 75 mg (patrz Rys. 2) oraz omeprazol w dawce 20 mg (patrz Rys. 3) w czasie (analiza obejmuje

).

Rys. 2. Struktura stosowania poszczególnych produktów leczniczych zawierających diklofenaku w dawce 75 mg w czasie.



Rys. 3. Struktura stosowania poszczególnych produktów leczniczych zawierających omeprazol w dawce 20 mg w czasie.



9 Aneks – omówienie załączonych plików MS Excel

Analizowany plik umożliwia przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów – porównania złożonego produktu leczniczego DicloDuo Combi[®] (zawierającego 75 mg diklofenaku i 20 mg omeprazolu) względem terapii złożonej diklofenaku i omeprazolu podawanych oddzielnie, w dawkach identycznych jak w produkcie leczniczym DicloDuo Combi[®].

Wszystkie obliczenia przeprowadzone w analizie zestawiono w skrószycie MS Excel HQ_DicloDuo_Combi_CMA_2018.xlsx. Plik zawiera następujące arkusze:

- „wyniki” – wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz szacowania progowej ceny zbytu netto,
- „dane wejściowe” – arkusz, w którym użytkownik może wybrać wariant analizy oraz wprowadzić wartości danych wejściowych stosowanych w danym momencie w celu dalszych obliczeń,
- „koszty substancji” – arkusz, w którym wyliczono koszty za miligram analizowanych substancji czynnych,
- „cena DicloDuo Combi” – arkusz zawierający wszystkie ceny oraz koszty refundacji wnioskowanego produktu leczniczego wyliczone dla danej CZN z uwzględnieniem podstawy limitu w grupie, liczby DDD w opakowaniu jednostkowym oraz urzędowej marży detalicznej,
- „parametry” – arkusz zawierające dane niezbędne do obliczeń przeprowadzonych w arkuszu „cena DicloDuo Combi” oraz warianty analizy wykorzystywane do utworzenia listy rozwijalnej,
- „CMA obliczenia” – arkusz, w którym dokonywane są wyliczenia kosztów analizowanych terapii oraz oszacowania progowej ceny zbytu netto produktu leczniczego DicloDuo Combi[®] dla wybranego wariantu analizy,
- [REDACTED],
- „MZ lista refundacyjna (I 2018)” – arkusz z danymi źródłowymi; Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych od 1 stycznia 2018 r., dostępnych w aptece na receptę,
- „NFZ DGL I-X 2017” – arkusz z danymi źródłowymi; dane NFZ o wartości refundacji w styczniu-październiku 2017 r.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram QUOROM).	39
Rys. 2. Struktura stosowania poszczególnych produktów leczniczych zawierających diklofenaku w dawce 75 mg w czasie.....	41
Rys. 3. Struktura stosowania poszczególnych produktów leczniczych zawierających omeprazol w dawce 20 mg w czasie.	42

Spis tabel

Tab. 1. Ceny rozważanego leku bez RSS.....	11
Tab. 2. Ceny rozważanego leku z RSS.....	11
Tab. 3. Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych diklofenaku w dawce 75 mg oraz jego koszty.	15
Tab. 4. Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych omeprazolu w dawce 20 mg oraz jego koszty.	17
Tab. 5. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie.	20
Tab. 6. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	21
Tab. 7. Wyniki – biorównoważność.	23
Tab. 8. Wyniki – bezpieczeństwo.	24
Tab. 9. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez RSS.	25
Tab. 10. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz A; wariant bez RSS.	25
Tab. 11. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz B; wariant bez RSS.	26
Tab. 12. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz C; wariant bez RSS.	27
Tab. 13. Wyniki analizy podstawowej – wariant z RSS.	28
Tab. 14. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz A; wariant z RSS.	29
Tab. 15. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz B; wariant z RSS.	30
Tab. 16. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz C; wariant z RSS.	31
Tab. 17. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 24.10.2017 r.	36
Tab. 18. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 30.10.2017 r.	37
Tab. 19. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.	39

Bibliografia

- AKL DicloDuo Combi 2017** [redacted] DicloDuo Combi® w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza kliniczna. Warszawa, 2017 r.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. 2016 r.
- APD DicloDuo Combi 2017** [redacted], DicloDuo Combi® w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017 r.
- Bahiru 2017** Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 06;3:CD009868.
- BIA DicloDuo Combi 2018** [redacted] DicloDuo Combi® w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2018 r. – aktualizacja.
- ChPL DicloDuo Combi** Charakterystyka Produktu Leczniczego DicloDuo Combi®. https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/sites/default/files/Chpl_DicloDuo%20Combi.pdf, ostatni dostęp: 08.11.2017 r.
- dane NFZ** 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, za styczeń - październik 2017 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7104.html>, ostatni dostęp: 20.02.2018 r.
- Gupta 2010** Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010 Feb;55(2):399-407.
- Obwieszczenie MZ** Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu zrefundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Dz. URZ. Min. Zdr. 2017.129]. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>, ostatni dostęp: 20.02.2018 r.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika zrefundowanego w danym wskazaniu. [Dz.U. 2012 poz. 388]
- Rozporządzenie RM 2017** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2018 r. [Dz.U. 2017 poz. 1747], <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20170001747>; ostatni dostęp: 27.10.2017 r
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696]