

Amlodypina + walsartan (Dipperam®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, maj 2018

healthquest.pl

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Sandoz Polska sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 c
02-672 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Sandoz Polska sp. z o.o.

Informacje dodatkowe

Dokument stanowi część dossier refundacyjnego.

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy	7
1.2 Komparatory.....	7
1.3 Populacja	7
1.4 Typ analizy ekonomicznej	8
1.5 Perspektywa	8
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie.....	8
1.7 Ustalanie ceny progowej	9
2 Metodyka analizy	10
2.1 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku ..	10
2.2 Strategia analizy	10
2.3 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	11
2.4 Struktura zużycia zasobów i koszty	12
2.4.1 Dipperam®	13
2.4.2 Amlodypina	14
2.4.3 Walsartan	15
2.5 Zestawienie parametrów.....	15
2.6 Analiza wrażliwości	16
2.7 Walidacja modelu	20
3 Wyniki	21
3.1 Wyniki analizy podstawowej.....	21
3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	24
4 Ograniczenia	31
5 Dyskusja	32
6 Wnioski końcowe	33
Aneks 1 – przegląd użyteczności	34
Metodyka przeglądu	34
Wyniki przeglądu.....	35
Omówienie włączonych badań	36
Wnioski	37

Aneks 2 – przegląd analiz ekonomicznych	38
Metodyka przeglądu	38
Wyniki przeglądu.....	40
Wnioski	43
Aneks 3 – zestawienie parametrów	44
Aneks 4 – omówienie załączonych plików MS Excel.....	45
Spis rysunków.....	46
Spis tabel	47
Bibliografia	48

Wykaz skrótów i akronimów

AEK	analiza efektywności klinicznej
AML	amlodypina
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARB	antagonisty receptora angiotensyny II (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>)
b.d.	brak danych
CCB	blokery kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blockers</i>)
CER	analiza ilorazu kosztu i efektu (ang. <i>cost-effectiveness ratio</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>)
MSDBP	rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej (ang. <i>Mean Seated Diastolic Blood Pressure</i>)
MSSBP	skurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej (ang. <i>Mean Seated Systolic Blood Pressure</i>)
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NT	nadciśnienie tętnicze
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PLN	Polski Złoty
QALY	liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
VAL	walsartan

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Dipperam® (skojarzenie amlodypiny z walsartanem w jednej tabletkce) finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1). Wnioskowana jest refundacja preparatu Dipperam® w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

Metoda

W analizie założono finansowanie preparatu Dipperam® (skojarzenie walsartanu z amlodypiną w jednej tabletkce) w 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 ██████████ w przypadku dawki 80 mg/5 mg oraz ██████████ w przypadku dawki 160 mg/5 mg i dawki 160 mg/10 mg (cena zbytu netto ██████████ w przypadku dawki 80 mg/5 mg; ██████████ w przypadku dawki 160 mg/5 mg oraz ██████████ w przypadku dawki 160 mg/10 mg). Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej wnioskowanego leku (Dipperam®) oraz wybranej technologii opcjonalnej, tj. terapii walsartanem i amlodypiną stosowanymi w osobnych tabletkach w dawkach równoważnych do dawek wnioskowanego leku [AEK Dipperam 2018]. Analiza efektywności klinicznej wykazała, że porównywane leki mają zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów dla wymienionych leków.

Do wykonania analizy wykorzystano model zaimplementowany w programie Excel. W modelu przyjęto 28-dniowy horyzont analizy. Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia), jak i z perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ). W analizie uwzględniono jedynie koszty wnioskowanego leku (Dipperam®) oraz koszty technologii opcjonalnych (refundowane preparaty amlodypiny i walsartanu). Odstąpiono od analizy innych kosztów (działań niepożądanych, podania leczenia, monitorowania leczenia), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii. Koszty technologii opcjonalnych oszacowano w oparciu o dane z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz najnowszego komunikatu DGL (Departament Gospodarki Lekami).

Zgodnie z wymaganiami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [Rozporządzenie MZ 2012], oprócz analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono również analizę ilorazu kosztów i efektów. Ze względu na porównywalną skuteczność analizowanych schematów leczenia, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, podobnie jak w analizie minimalizacji kosztów, że efekty leczenia będą takie same dla wszystkich leków.

Wyniki

Dla perspektywy płatnika publicznego koszty terapii dla wszystkich prezentacji preparatów Dipperam® były niższe od kosztów terapii preparatami amlodypiny i walsartanu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym. Dla perspektywy wspólnej koszty terapii dla dwóch prezentacji preparatów Dipperam® były ██████████ (80/5 mg i 160/10 mg) a dla jednej (160/5 mg) ██████████ (██████████) od kosztów terapii preparatami amlodypiny i walsartanu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym.

W przypadku analizy wykonanej z perspektywy płatnika publicznego, nie istnieje cena progowa dla preparatu Dipperam® - przy istniejących regulacjach prawnych nie ma możliwości obliczenia ceny progowej dla preparatu Dipperam® w analizie wykonywanej z perspektywy płatnika publicznego (w przypadku gdy koszt terapii preparatem Dipperam® jest niższy od kosztów terapii amlodypiną

i walsartanem stosowanymi w oddzielnych tabletkach), gdyż limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Dipperam®, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatu Dipperam® może być (teoretycznie) dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny). Dla perspektywy wspólnej, cena zbytu netto, przy której koszty terapii preparatem Dipperam® zrównują się z kosztami leczenia amlodypiną i walsartanem podawanymi w oddzielnych tabletkach w przypadku analizy podstawowej jest zawsze wyższa od ceny wnioskowanej i wynosi w zależności od dawki: ██████████ dla Dipperam® 80 mg + 5 mg; ██████████ dla Dipperam® 160 mg + 5 mg; ██████████ dla Dipperam® 160 mg + 10 mg.

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, koszty terapii dla wszystkich prezentacji preparatów Dipperam® pozostają niższe od kosztów terapii preparatami amlodypiny i walsartanu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym dla perspektywy płatnika publicznego.

Podsumowanie

Podsumowując, dla perspektywy płatnika publicznego, preparat Dipperam®, niezależnie od analizowanej dawki, jest ██████████ opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii przy użyciu oddzielnych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (amlodypina + walsartan). Ponadto, należy podkreślić, że przyjmowanie preparatów złożonych zwiększa poziom stosowania się pacjentów do zaleceń lekarza (ang. compliance) oraz zwiększa wygodę pacjenta [Gupta 2010].

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Dipperam® (skojarzenie walsartanu z amlodypiną w jednej tabletkie) finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1). Wnioskowana jest refundacja preparatu Dipperam® w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

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

- Dipperam 80/5 mg (walsartan/amlodypina) 28 tabl.;
- Dipperam 160/5 mg (walsartan/amlodypina) 28 tabl.;
- Dipperam 160/10 mg (walsartan/amlodypina) 28 tabl.

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla skojarzenia walsartanu z amlodypiną wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Dipperam 2018]. Za komparator dla skojarzenia walsartanu z amlodypiną w jednej tabletkie uznano terapię walsartanem i amlodypiną stosowanymi w osobnych tabletkach w dawkach równoważnych do dawek wnioskowanego leku. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie z dnia 26.04.2018), zarówno amlodypina, jak i walsartan są substancjami finansowanymi ze środków publicznych w Polsce.

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

1.3 Populacja

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u którego ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku około 56 lat* (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji z badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym, tj. badania EXALT [Wright 2011], EXPLORE [Boutouyrie 2010], NCT01001572 i CL3-05520-006) – patrz Tab. 1.

* Wiek pacjentów wykorzystano w analizie ilorazu kosztów i efektów, szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.3.

Tab. 1. Wiek pacjentów w analizowanych badaniach (pacjenci z grupy walsartanu/amlodypiny).

Badanie	N	Średni wiek
EXALT [Wright 2011]	241	55,0
EXPLORE [Boutouyrie 2010]	193	57,5
NCT01001572	328	52,9
CL3-05520-006	236	57,3
Mediana		56,15

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

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej wnioskowanego leku (Dipperam[®]) oraz wybranej technologii opcjonalnej tj. terapii walsartanem i amlodypiną stosowanymi w osobnych tabletkach w dawkach równoważnych do dawek wnioskowanego leku [AEK Dipperam 2018]. Analiza efektywności klinicznej wykazała, że porównywane leki mają zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów dla wymienionych leków.

1.5 Perspektywa

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

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie przyjęto 28-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 stosowane w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego). Przyjęty 28-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań preparatu Dipperam[®] (tj. 28 tabletek).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [Rozporządzenie MZ 2012], jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W niniejszej analizie zastosowano 28-dniowy horyzont, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

1.7 Ustalanie ceny progowej

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

Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „CMA” w załączonym modelu ekonomicznym (Excel).

Ceny progowe wyznaczono dla wszystkich analizowanych dawek preparatu Dipperam®.

Należy zwrócić uwagę, że przy istniejących regulacjach prawnych nie ma możliwości obliczenia ceny progowej dla preparatu Dipperam® w analizie wykonywanej z perspektywy płatnika publicznego (w przypadku gdy koszt terapii preparatem Dipperam® jest niższy od kosztów terapii amlodypiną i walsartanem stosowanymi w oddzielnych tabletkach), gdyż limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Dipperam®, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu. W związku z powyższym cena zbytu netto preparatu Dipperam® może być (teoretycznie) dowolnie wysoka z perspektywy NFZ ponieważ limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny.

Dla perspektywy wspólnej cenę progową wyznaczono niezależnie od wyniku analizy, podczas gdy dla perspektywy NFZ tylko w przypadku, gdy koszt terapii Dipperam® jest wyższy od kosztów terapii amlodypiną i walsartanem stosowanymi w oddzielnych tabletkach. Wyliczenia ceny progowej przedstawiano w arkuszu: „CMA”.

2 Metodyka analizy

2.1 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

W wyniku systematycznego przeglądu piśmiennictwa nie zidentyfikowano badań klinicznych porównujących bezpośrednio skuteczność lub bezpieczeństwo terapii skojarzonej walsartanem i amlodypiną w jednej tabletkce względem terapii amlodypiną i walsartanem podawanymi w oddzielnych tabletkach. [AEK Dipperam 2018] Na podstawie danych raportowanych w zidentyfikowanych badaniach, przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora, tj. monoterapii walsartanem w dawce 160 mg.

W przypadku porównania pośredniego nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy amlodypiną i walsartanem podawanymi jako leczenie skojarzone w jednej tabletkce i jako oddzielne preparaty, w związku z czym można wnioskować o porównywalności obu schematów terapeutycznych – patrz Tab. 2.

Tab. 2. Wyniki z zakresu skuteczności – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Badanie	OR (95% CI)			RD lub ciągłe (95% CI)		
		AML/VAL vs VAL	AML + VAL vs VAL	Porównanie pośrednie	AML/VAL vs VAL	AML + VAL vs VAL	Porównanie pośrednie
Odpowiedź DBP	NCT01001572 vs Philipp 2007 + Sinkiewicz 2009	2,11 (1,53; 2,91)	1,71 (1,29; 2,26)	1,23 (0,81; 1,89)	17,49 (10,13; 24,85)	12 (6; 18)	5,49 (-4,01; 14,99)
Kontrola DBP	NCT01001572 vs Sinkiewicz 2009	1,87 (1,36; 2,56)	1,50 (1,09; 2,06)	1,25 (0,80; 1,95)	15,08 (7,59; 22,57)	9,82 (2,14; 17,51)	5,26 (-5,47; 15,99)
Zmiana MSDBP	NCT01001572 vs Philipp 2007 + Sinkiewicz 2009	n.d.	n.d.	n.d.	-3,70 (-4,79; -2,61)	-2,99 (-3,91; -2,07)	-0,71 (-2,14; 0,72)
Zmiana MSSBP	NCT01001572 vs Philipp 2007 + Sinkiewicz 2009	n.d.	n.d.	n.d.	-7,90 (-9,59; -6,21)	-4,51 (-5,99; -3,03)	-3,39 (-5,64; -1,14)

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); AML/VAL – amlodypina/walsartan – produkt w jednej tabletkce; AML + VAL – amlodypina + walsartan – produkty w 2 oddzielnych tabletkach; VAL – walsartan; DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); MSDBP – średnia wartość rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej (ang. *mean seated diastolic blood pressure*); MSSBP – średnia wartość skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej (ang. *mean seated systolic blood pressure*).

2.2 Strategia analizy

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej wnioskowanego leku (Dipperam®) oraz wybranej technologii opcjonalnej, tj. terapii walsartanem i amlodypiną stosowanymi w osobnych tabletkach w dawkach

równoważnych do dawek wnioskowanego leku [AEK Dipperam 2018]. Analiza efektywności klinicznej wykazała, że porównywane leki mają zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa (patrz 2.1). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej walsartanem i amlodypiną w jednej tabletkie oraz terapii za pomocą dwóch oddzielnych tabletek amlodypiny i walsartanu, a analizę oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia.

2.3 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

Ze względu na powszechność i przewlekły charakter choroby, jaką jest nadciśnienie tętnicze, w niniejszej analizie wartości użyteczności dla populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oparto na wartościach właściwych dla populacji ogólnej. Różnicowano stan wyrównanego i niewyrównanego nadciśnienia tętniczego (strategia przyjmowana w innych analizach ekonomicznych dla nadciśnienia tętniczego - badanie HEALTH oraz badanie Athanasakis 2012 [Schwander 2009, Athanasakis 2012]) identyfikując dekrement użyteczności związany z niewyrównaniem ciśnienia tętniczego (w populacji z wyrównanym ciśnieniem tętniczym przyjęto wartości użyteczności takie jak w populacji ogólnej).

W celu uzyskania danych specyficznych dla polskiej populacji wykorzystano polskie normy populacyjne dla EQ-5D-3L [Golicki 2015]. Wartości użyteczności przedstawione w niniejszej publikacji skategoryzowano w zależności od przedziału wiekowego. Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej [AEK Dipperam 2018] średni wiek pacjentów z wnioskowanym wskazaniem określono na 56 lat (patrz rozdział 1.3). W analizie podstawowej wykorzystano wartość użyteczności przypisaną osobom z przedziału wiekowego 55–64 lata (tabela nr 5 na str. 23 w publikacji Golicki 2015 - w niniejszej analizie wykorzystano średnie wartości użyteczności, oszacowane dla całej populacji, tj. mężczyźni i kobiety łącznie). Wartości użyteczności z pozostałych przedziałów wiekowych testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wartości użyteczności uzyskane z badania Golicki 2015 pomniejszono o dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym (tj. $-0,0407$; wartość wyznaczona na podstawie badania przeprowadzonego w szwedzkiej populacji [Burstrom 2001]) – niniejszą wartość zidentyfikowano w trakcie przeglądu bazy PubMed (patrz aneks 1). W celu wyznaczenia wartości użyteczności dla leczonej populacji pacjentów, wykorzystano dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy uzyskują kontrolę ciśnienia tętniczego w trakcie terapii skojarzonej walsartanem i amlodypiną w jednej tabletkie – patrz Tab. 3. Niniejsze wartości wyznaczono w oparciu o wyniki prezentowane w badaniach zidentyfikowanych w trakcie przeglądu systematycznego [AEK Dipperam 2018]. W ramach analizy podstawowej testowano średnią wartość (ważoną liczebnością próby), natomiast w ramach analizy wrażliwości - minimalną oraz maksymalną wartość odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia.

Tab. 3. Kontrola ciśnienia – dane z badań klinicznych.

Badanie	n	N	%
EXALT	74	241	31%
EXPLORE	91	193	47%
NCT01001572	201	328	61%
Średnia wartość (ważona liczebnością próby)			48%
Minimalna wartość			32%
Maksymalna wartość			61%

W Tab. 4 podsumowano wartości użyteczności wykorzystane w ramach analizy podstawowej oraz w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 4. Wartości użyteczności wykorzystane w ramach analizy.

Wiek (lata)	Populacja ogólna (wyrównane NT, [Golicki 2015])	Niewyrównane NT (X*-0,0407)	Wartość użyteczności skorygowana o skuteczność terapii AML/VAL w jednej tabletkie	Wariant analizy
55-64	0,8610	0,8203	0,8398	Analiza podstawowa
18-24	0,9680	0,9273	0,9468	Analiza wrażliwości
25-34	0,9620	0,9213	0,9408	
35-44	0,9430	0,9023	0,9218	
45-54	0,9030	0,8623	0,8818	
65-74	0,8150	0,7743	0,7938	
75+	0,7300	0,6893	0,7088	
55-64	0,8610	0,8203	0,8331**	
55-64	0,8610	0,8203	0,8450***	

* Wartość użyteczności w populacji ogólnej; ** wartość wyliczona na podstawie minimalnego odsetka populacji z kontrolą ciśnienia; *** wartość wyliczona na podstawie maksymalnego odsetka populacji z kontrolą ciśnienia.

2.4 Struktura zużycia zasobów i koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku (Dipperam®);
- technologii opcjonalnych (refundowane preparaty amlodypiny i walsartanu).

Odstapiono od analizy innych kosztów (działań niepożądanych, podania leczenia, monitorowania leczenia), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

2.4.1 Dipperam®

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

- Dipperam® 80/5 mg (walsartan/amlodypina) 28 tabl.;
- Dipperam® 160/5 mg (walsartan/amlodypina) 28 tabl.;
- Dipperam® 160/10 mg (walsartan/amlodypina) 28 tabl.

Cenę zbytu netto preparatów Dipperam® przyjęto zgodnie z założeniami wnioskodawcy.

Oszacowanie cen i odpłatności produktu Dipperam® przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Koszt opakowania Dipperam®.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]*	Wysokość limitu finansowania [PLN]*
Dipperam 80/5 mg	28 tab.	■	■	■	■	■
Dipperam 160/5 mg	28 tab.	■	■	■	■	■
Dipperam 160/10 mg	28 tab.	■	■	■	■	■

* Obliczono na podstawie aktualnego limitu w grupie 45.0.

Instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS)

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskowane warunki objęcia refundacją dotyczą finansowania preparatu Dipperam® w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone. Produkt leczniczy Dipperam® ma być dostępny w sprzedaży aptecznej (w ramach katalogu A) z poziomem odpłatności 30% limitu finansowania. W tabeli poniżej zestawiono odpłatności dla wnioskowanych prezentacji produktu Dipperam®.

Tab. 6. Odpłatności wnioskowanych prezentacji preparatu Dipperam®.

Kategoria	Dipperam 80 mg + 5 mg 28 tabl.	Dipperam 160 mg + 5 mg 28 tabl.	Dipperam 160 mg + 10 mg 28 tabl.
Cena detaliczna (PLN)	■	■	■
Wysokość limitu finansowania (PLN)	■	■	■
Odpłatność (%)	30%	30%	30%

Kategoria	Dipperam 80 mg + 5 mg 28 tabl.	Dipperam 160 mg + 5 mg 28 tabl.	Dipperam 160 mg + 10 mg 28 tabl.
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	■	■	■
Koszt NFZ (PLN)	■	■	■
Liczba DDD w opakowaniu (na podstawie liczby DDD dla walsartanu)	28	56	56

2.4.2 Amlodypina

Koszt amlodypiny oszacowano oddzielnie dla dawki 5 mg i 10 mg na podstawie danych sprzedażowych DGL w styczniu 2018 roku (dane DGL). W analizie uwzględniono dwa warianty obliczeń kosztu amlodypiny dla perspektywy płatnika publicznego:

- oparty na raportowanych kosztach refundacji (dane DGL) – wariant wykorzystany w analizie podstawowej;
- oparty na cenie z obwieszczenia MZ – wariant wykorzystany w analizie wrażliwości.

Analogicznie szacowano koszty dla perspektywy wspólnej, przy czym ze względu na brak danych dotyczących realnych kosztów po stronie świadczeniobiorców, zarówno w scenariuszu podstawowym jak i w analizie wrażliwości, koszty odpłatności pacjentów szacowano w oparciu o dane z obwieszczenia MZ.

W analizie wykorzystano 3 warianty szacunku kosztu amlodypiny:

- najbardziej prawdopodobny – oparty na wartości średniej ważonej udziałem w rynku wg danych DGL;
- minimalny – oparty na wartości minimalnej;
- maksymalny – oparty na wartości maksymalnej.

W tabelach poniżej zestawiono wykorzystane w analizie szacunki kosztu amlodypiny (koszty wyrażono jako koszt 1 mg).

Tab. 7. Koszt amlodypiny (1 mg).

Dawka amlodypiny	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
	Najbardziej prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny	Najbardziej prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny
Wariant obliczeń oparty na danych DGL						
5 mg	■	■	■	■	■	■
10 mg	■	■	■	■	■	■
Wariant obliczeń oparty na obwieszczeniu MZ						
5 mg	■	■	■	■	■	■
10 mg	■	■	■	■	■	■

2.4.3 Walsartan

Koszt walsartanu oszacowano oddzielnie dla dawki 80 mg i 160 mg na podstawie danych sprzedażowych DGL w styczniu 2018 roku (dane DGL). W analizie uwzględniono dwa warianty obliczeń kosztu amlodypiny dla perspektywy płatnika publicznego:

- oparty na raportowanych kosztach refundacji (dane DGL) – wariant wykorzystany w analizie podstawowej;
- oparty na cenie z obwieszczenia MZ – wariant wykorzystany w analizie wrażliwości.

Analogicznie szacowano koszty dla perspektywy wspólnej, przy czym ze względu na brak danych dotyczących realnych kosztów po stronie świadczeniobiorców, zarówno w scenariuszu podstawowym, jak i w analizie wrażliwości, koszty odpłatności pacjentów szacowano w oparciu o dane z obwieszczenia MZ.

W analizie wykorzystano 3 warianty szacunku kosztu walsartanu:

- najbardziej prawdopodobny – oparty na wartości średniej ważonej udziałem w rynku wg danych DGL;
- minimalny – oparty na wartości minimalnej;
- maksymalny – oparty na wartości maksymalnej.

W tabelach poniżej zestawiono wykorzystane w analizie szacunki kosztu walsartanu (koszty wyrażono jako koszt 1 mg).

Tab. 8. Koszt walsartanu (1 mg).

Dawka walsartanu	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
	Najbardziej prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny	Najbardziej prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny
Wariant obliczeń oparty na danych DGL						
80 mg	■	■	■	■	■	■
160 mg	■	■	■	■	■	■
Wariant obliczeń oparty na obwieszczeniu MZ						
80 mg	■	■	■	■	■	■
160 mg	■	■	■	■	■	■

2.5 Zestawienie parametrów

Parametry i założenia przyjęte w analizie zestawiono w Tab. 23 w aneksie 3.

2.6 Analiza wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać wrażliwość uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia 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 obarczone największą niepewnością:

- dane kosztowe dla amlodypiny i walsartanu.

Dodatkowo w ramach analizy ilorazu kosztów i efektów testowano wartości użyteczności. W zakresie wartości użyteczności testowano następujące parametry wpływające na uzyskiwane wartości użyteczności: różne przedziały wiekowe leczonej populacji oraz dane dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej (Tab. 9), pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 9. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A1	Koszty walsartanu i amlodypiny stosowanych w oddzielanych tabletkach	Patrz Tab. 7 i Tab. 8	Minimalny zestaw wartości (dane z DGL): Patrz Tab. 7 i Tab. 8	W analizie podstawowej, w przypadku ceny amlodypiny oraz walsartanu, przyjęto cenę stanowiącą średnią ważoną wielkością sprzedaży (osobno dla każdej dawki amlodypiny oraz walsartanu uwzględnionych w analizie). Szacowanie średniej wartości ważonej sprzedażą jest uzasadnione tym, że wyrażona w mg miesięczna sprzedaż poszczególnych preparatów amlodypiny oraz walsartanu jest różna. W związku z niepewnością tego parametru (rynek leków z grupy 41.0 oraz 45.0 zmienia się w czasie i trudno przewidzieć wiarygodnie jego rozwój), przeprowadzono analizę wrażliwości. W analizie wrażliwości wykorzystano ceny amlodypiny oraz walsartanu reprezentujące wartość minimalną i maksymalną. Przedstawienie wyników opartych na wartości minimalnej i maksymalnej adresuje możliwie szeroko niepewność tego parametru (w zakresie dostępnych danych nie jest możliwe bardziej wiarygodne testowanie tego parametru). Patrz rozdział 2.4.
A2			Maksymalny zestaw wartości (dane z DGL): Patrz Tab. 7 i Tab. 8	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
B			Najbardziej prawdopodobny zestaw wartości (dane z Obwieszczenia MZ): Patrz Tab. 7 i Tab. 8	Głównym źródłem danych wykorzystanych do wyznaczenia cen amlodypiny i walsartanu był DGL (w DGL prezentowane są koszty refundacji z uwzględnieniem proponowanych przez producentów instrumentów podziału ryzyka). W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne źródło danych kosztowych, tj. Obwieszczenie MZ. Patrz rozdział 2.4.
Dodatkowe scenariusze uwzględnione w ramach analizy ilorazu kosztów i efektów				
C1	Wiek pacjentów	Przedział 55-64	Przedział 18-24	Na podstawie badań zidentyfikowanych w trakcie przeglądu systematycznego [ALK Dipperam 2018] wyznaczono średni wiek pacjentów na 56 lat. Wiek pacjentów wykorzystano w celu wyznaczenia wartości użyteczności. W ramach analizy podstawowej testowano wartości użyteczności dla przedziału wiekowego 55-64 lata. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności wyznaczone dla innych przedziałów wiekowych, wyodrębnionych w polskich normach populacyjnych dla EQ-5D-3L [Golicki 2015]. Rozdział 2.3.
C2			Przedział 25-34	
C3			Przedział 35-44	
C4			Przedział 45-54	
C5			Przedział 65-74	
C6			Przedział 75+	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
D1	Odsetek pacjentów osiągających kontrolę ciśnienia	48%	31%	Odsetek pacjentów osiągających kontrolę ciśnienia wykorzystano w celu skorygowania wartości użyteczności o skuteczność terapii AML/VAL w jednej tabletkie. Wartości odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia wyznaczono w oparciu o wyniki prezentowane w badaniach zidentyfikowanych w trakcie przeglądu systematycznego [AEK Dipperam 2018]. W ramach analizy podstawowej testowano średnią wartość (ważoną liczebnością próby), natomiast w ramach analizy wrażliwości wartość minimalną oraz maksymalną. Rozdział 2.3.
D2			47%	

AML – amlodypina; VAL – walsartan; DGL – Departament Gospodarki lekami.

2.7 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).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, nie zidentyfikowano żadnego modelu, w którym oceniano by koszty i efekty zdrowotne stosowania terapii skojarzonej walsartanem z amlodypiną w jednej tabletkie z kosztami i efektami terapii amlodypiną i walsartanem podawanymi w oddzielnych tabletkach. Wszystkie zidentyfikowane analizy ekonomiczne dotyczyły porównania innych schematów leczenia – patrz aneks 2.

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

Dla perspektywy płatnika publicznego koszty terapii dla wszystkich prezentacji preparatów Dipperam® były niższe od kosztów terapii preparatami amlodypiny i walsartanu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym – patrz Tab. 10. Dla perspektywy wspólnej koszty terapii dla dwóch prezentacji preparatów Dipperam® były [REDACTED] (80/5 mg i 160/10 mg) a dla jednej (160/5 mg) [REDACTED] ([REDACTED]) od kosztów terapii preparatami amlodypiny i walsartanu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym – patrz Tab. 11.

Dla perspektywy NFZ, koszt 28-dniowej terapii preparatem Dipperam® wynosi [REDACTED] (dawka 80/5 mg) lub [REDACTED] (dawki 160/5 mg i 160/10 mg), co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego [REDACTED] daje CER w wysokości odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED]. Dla porównania, koszty refundacji 28-dniowej terapii oddzielnymi preparatami amlodypiny i walsartanu wynoszą [REDACTED] (dawka 80/5 mg), [REDACTED] (dawka 160/5 mg) i [REDACTED] (dawka 160/10 mg), co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego [REDACTED] daje CER w wysokości odpowiednio [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED] – patrz Tab. 10.

Dla perspektywy wspólnej, koszt 28-dniowej terapii preparatem Dipperam® wynosi [REDACTED] (dawka 80/5 mg), [REDACTED] (dawka 160/5 mg) i [REDACTED] (dawka 160/10 mg), co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego [REDACTED] daje CER w wysokości odpowiednio [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED]. Dla porównania, koszty refundacji 28-dniowej terapii oddzielnymi preparatami amlodypiny i walsartanu wynoszą [REDACTED] (dawka 80/5 mg), [REDACTED] (dawka 160/5 mg) i [REDACTED] (dawka 160/10 mg), co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego [REDACTED] daje CER w wysokości odpowiednio [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED] – patrz Tab. 11.

Jak wspomniano w rozdziale 1.7, w przypadku analizy wykonanej dla perspektywy płatnika publicznego, nie istnieje cena progowa dla preparatu Dipperam®. Dla perspektywy wspólnej, cena zbytu netto, przy której koszty terapii preparatem Dipperam® zrównują się z kosztami leczenia amlodypiną i walsartanem podawanymi w oddzielnych tabletkach wynosi w zależności od dawki: [REDACTED] dla Dipperam® 80 mg + 5 mg; [REDACTED] dla Dipperam® 160 mg + 5 mg; [REDACTED] dla Dipperam® 160 mg + 10 mg.

Tab. 10. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ.

Lek	Analiza minimalizacji kosztów			Analiza ilorazu kosztu i efektu			
	Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	Koszt preparatu Dipperam [PLN]	Różnica kosztów (Dipperam vs preparaty osobne) [PLN]	QALY	CER preparatów oddzielnych [PLN]	CER Dipperam [PLN]	Różnica CER (Dipperam vs preparaty osobne) [PLN]
Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■	■	■
Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■	■	■
Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
Cena progowa [PLN] (ze względu na brak różnic w QALY pomiędzy ocenianymi interwencjami, taka sama dla CMA i CER)							
Dipperam 80 mg + 5 mg							■
Dipperam 160 mg + 5 mg							■
Dipperam 160 mg + 10 mg							■

QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*); CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); CER – analiza ilorazu kosztu i efektu (ang. *cost-effectiveness ratio*).

Tab. 11. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.

Lek	Analiza minimalizacji kosztów			Analiza ilorazu kosztu i efektu			
	Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	Koszt preparatu Dipperam [PLN]	Różnica kosztów (Dipperam vs preparaty osobne) [PLN]	QALY	CER preparatów oddzielnych [PLN]	CER Dipperam [PLN]	Różnica CER (Dipperam vs preparaty osobne) [PLN]
Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■	■	■
Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■	■	■
Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
Cena progowa [PLN] (ze względu na brak różnic w QALY pomiędzy ocenianymi interwencjami, taka sama dla CMA i CER)							
Dipperam 80 mg + 5 mg							■
Dipperam 160 mg + 5 mg							■
Dipperam 160 mg + 10 mg							■

QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*); CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); CER – analiza ilorazu kosztu i efektu (ang. *cost-effectiveness ratio*).

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Dla perspektywy płatnika publicznego analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, koszty terapii dla wszystkich prezentacji preparatów Dipperam® pozostają niższe od kosztów terapii preparatami amlodypiny i walsartanu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym – patrz Tab. 12 i Tab. 14. Jak wspomniano w rozdziale 1.7, w wyżej wymienionym przypadku dla analizy wykonanej z perspektywy płatnika publicznego, nie istnieje cena progowa dla preparatu Dipperam®.

W przypadku perspektywy wspólnej, analiza wrażliwości wykazała, że dla większości scenariuszy Dipperam® w dawkach 80/5 mg i 160/10 mg pozostawał terapią tańszą od terapii preparatami amlodypiny i walsartanu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym, zaś preparat Dipperam® w dawce 160/5 mg był nieznacznie droższy od terapii preparatami amlodypiny i walsartanu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym – patrz Tab. 13 i Tab. 15.

Analiza wrażliwości wykazała, że kluczowym parametrem wpływającym na wyniki analizy jest założenie dotyczące szacowania kosztów terapii opcjonalnej - scenariusze A1 i A2. W przypadku scenariusza A1 tj. scenariusza zakładającego minimalne ceny walsartanu i amlodypiny terapia produktem Dipperam® jest droższa od terapii preparatami amlodypiny i walsartanu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym, ale jedynie dla perspektywy wspólnej - dla perspektywy płatnika publicznego, nawet w tym skrajnym scenariuszu Dipperam® pozostaje terapia tańszą. Z kolei w scenariuszu A2, w którym założono maksymalne ceny walsartanu i amlodypiny, wszystkie prezentacje preparatu Dipperam® były istotnie tańsze od terapii preparatami amlodypiny i walsartanu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym zarówno dla perspektywy wspólnej jak i perspektywy płatnika publicznego.

Tab. 12. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów – perspektywa NFZ.

Scenariusz	Czynnik podlegający zmianie	Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	Koszt preparatu Dipperam [PLN]	Różnica kosztów (Dipperam vs preparaty osobne) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]
Podstawowy	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■
Scenariusz A1 (minimalne koszty preparatów osobnych)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■
Scenariusz A2 (maksymalne koszty preparatów osobnych)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■
Scenariusz B (koszt preparatów osobnych wyznaczony na podstawie Obwieszczenia MZ)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■

Tab. 13. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów – perspektywa wspólna.

Scenariusz	Czynnik podlegający zmianie	Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	Koszt preparatu Dipperam [PLN]	Różnica kosztów (Dipperam vs preparaty osobne) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]
Podstawowy	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■

Scenariusz	Czynnik podlegający zmianie	Koszt preparatów oddzielnych [PLN]	Koszt preparatu Dipperam [PLN]	Różnica kosztów (Dipperam vs preparaty osobne) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]
Scenariusz A1 (minimalne koszty preparatów osobnych)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■
Scenariusz A2 (maksymalne koszty preparatów osobnych)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■
Scenariusz B (koszt preparatów osobnych wyznaczony na podstawie Obwieszczenia MZ)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■

Tab. 14. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu – perspektywa NFZ.

Scenariusz	Czynnik podlegający zmianie	QALY	CER preparatów oddzielnych [PLN]	CER Dipperam [PLN]	Różnica CER [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]
Podstawowy	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz A1 (minimalne koszty preparatów osobnych)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz A2 (maksymalne koszty preparatów osobnych)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■

Scenariusz	Czynnik podlegający zmianie	QALY	CER preparatów oddzielnych [PLN]	CER Dipperam [PLN]	Różnica CER [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz B (koszt preparatów osobnych wyznaczony na podstawie Obwieszczenie MZ)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C1 (wiek 18-24)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C2 (wiek 25-34)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C3 (wiek 35-44)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C4 (wiek 45-54)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C5 (wiek 65-74)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C6 (wiek 75+)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■

Scenariusz	Czynnik podlegający zmianie	QALY	CER preparatów oddzielnych [PLN]	CER Dipperam [PLN]	Różnica CER [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]
Scenariusz D1 (minimalny odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia)	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz D2 (maksymalny odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■

QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*); CER – analiza ilorazu kosztu i efektu (ang. *cost-effectiveness ratio*).

Tab. 15. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu – perspektywa wspólna.

Scenariusz	Czynnik podlegający zmianie	QALY	CER preparatów oddzielnych	CER Dipperam	Różnica CER	Cena progowa (zbytu netto)
Podstawowy	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz A1 (minimalne koszty preparatów osobnych)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz A2 (maksymalne koszty preparatów osobnych)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■

Scenariusz	Czynnik podlegający zmianie	QALY	CER preparatów oddzielnych	CER Dipperam	Różnica CER	Cena progowa (zbytu netto)
Scenariusz B (koszt preparatów osobnych wyznaczony na podstawie Obwieszczenie MZ)	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C1 (wiek 18-24)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C2 (wiek 25-34)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C3 (wiek 35-44)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C4 (wiek 45-54)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C5 (wiek 65-74)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C6 (wiek 75+)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz D1 (minimalny odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■

Scenariusz	Czynnik podlegający zmianie	QALY	CER preparatów oddzielnych	CER Dipperam	Różnica CER	Cena progowa (zbytu netto)
Scenariusz D2 (maksymalny odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia)	Dipperam 80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■
	Dipperam 160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■

QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*); CER – analiza ilorazu kosztu i efektu (ang. *cost-effectiveness ratio*).

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić poniższe kwestie.

- Wybór typu przeprowadzonej analizy ekonomicznej, tj. analiza minimalizacji kosztów, oparto na wynikach porównania pośredniego (w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących terapię amlodypiną i walsartanem w jednej tabletkie względem terapii amlodypiną i walsartanem stosowanymi w oddzielnych tabletkach), na podstawie którego wykazano by porównywalną skuteczność obu schematów leczenia (należy mieć na uwadze, że porównanie pośrednie cechuje mniejsza wiarygodność niż porównanie typu *head-to-head*). Jednak nieuzasadnione wydaje się, aby preparat złożony był mniej bądź bardziej skuteczny od terapii skojarzonej substancjami czynnymi wchodzącymi w skład tego preparatu złożonego podawanymi oddzielnie.
- Stosunkowo krótki horyzont czasowy. Nadciśnienie tętnicze jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 1 miesiąc. Przy czym 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 28-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań preparatu Dipperam® (28 tabletek). Wyniki dla dowolnego horyzontu czasowego będą tylko wielokrotnością (lub ułamkiem) szacunków przeprowadzonych dla przyjętego 28-dniowego horyzontu analizy.
- W ramach analizy ilorazu kosztu i efektu założono, że wartości użyteczności dla populacji pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym są takie same jak w przypadku populacji ogólnej. Powyższe założenie przyjęto, ze względu na przewlekły i powszechny charakter choroby jaką jest nadciśnienie tętnicze. Podobne założenia przyjmowano również w innych modelach ekonomicznych dotyczących terapii nadciśnienia tętniczego, np. badanie HEALTH oraz badanie Athanasakis 2012 [Schwander 2009, Athanasakis 2012].

5 Dyskusja

Celem analizy jest określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Dipperam® (skojarzenie walsartanu z amlodypiną w jednej tabletkce) finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1). Wnioskowana jest refundacja preparatu Dipperam® w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem. Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej wnioskowanego leku (Dipperam®) oraz wybranej technologii opcjonalnej, tj. terapii walsartanem i amlodypiną stosowanymi w osobnych tabletkach w dawkach równoważnych do dawek wnioskowanego leku [AEK Dipperam 2018]. Analiza efektywności klinicznej wykazała, że porównywane leki mają zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów dla wymienionych leków.

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano żadnego modelu, w którym oceniano by koszty i efekty zdrowotne stosowania terapii skojarzonej walsartanem z amlodypiną w jednej tabletkce z kosztami i efektami terapii amlodypiną i walsartanem podawanymi w oddzielnych tabletkach. Wszystkie zidentyfikowane analizy ekonomiczne dotyczyły porównania innych schematów leczenia.

Analiza podstawowa wykazała, że dla perspektywy płatnika publicznego koszty terapii dla wszystkich prezentacji preparatów Dipperam® były niższe od kosztów terapii preparatami amlodypiny i walsartanu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym. Dla perspektywy wspólnej koszty terapii dla dwóch prezentacji preparatów Dipperam® były ██████ (80/5 mg i 160/10 mg) a dla jednej (160/5 mg) ██████ ██████ (████████) od kosztów terapii preparatami amlodypiny i walsartanu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym. Analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej i wskazała na dużą stabilność uzyskiwanych wartości.

6 Wnioski końcowe

Podsumowując, dla perspektywy płatnika publicznego, preparat Dipperam[®], niezależnie od analizowanej dawki, jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii przy użyciu oddzielnych produktów składowych analizowanego preparatu złożonego (amlodypina + walsartan). Ponadto, należy podkreślić, że przyjmowanie preparatów złożonych zwiększa poziom stosowania się pacjentów do zaleceń lekarza (ang. *compliance*) oraz zwiększa wygodę pacjenta [Gupta 2010].

Aneks 1 – przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując 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 nadciśnieniem tętniczym z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.07.2018.

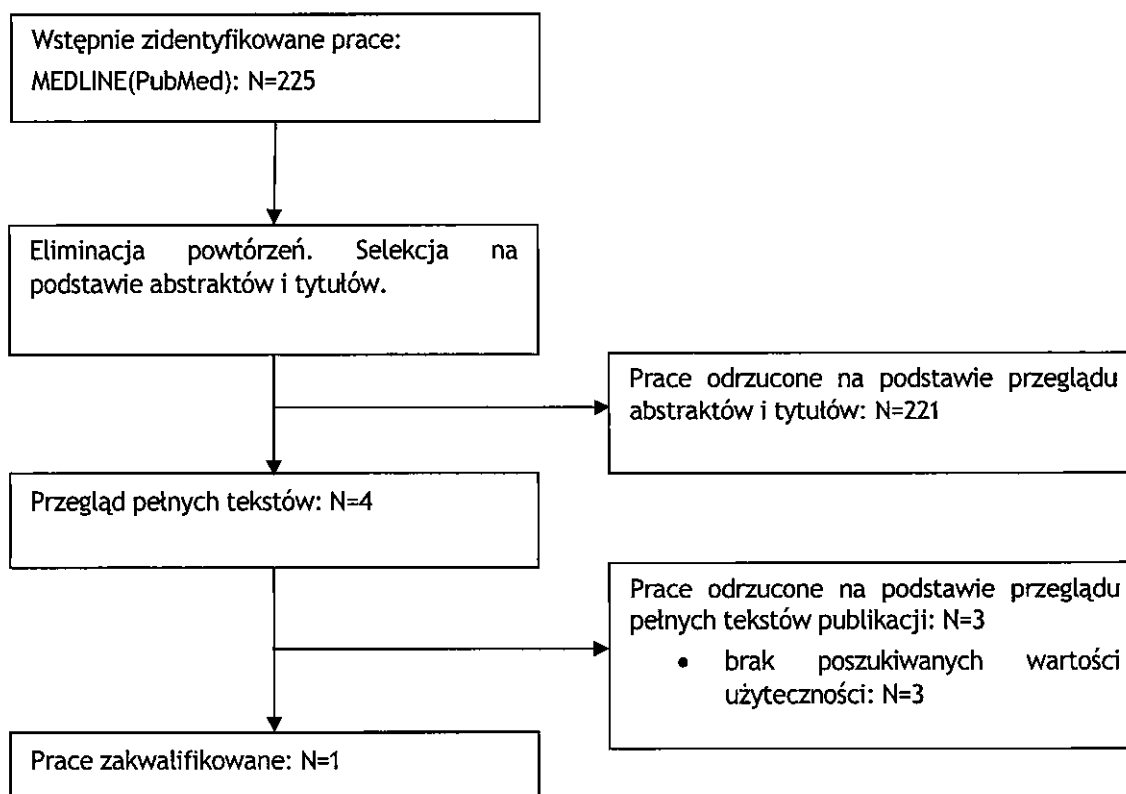
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Hypertension"[MeSH Terms]	238 598
#2	Hypertension[Text Word]	442 728
#3	Hypertensi*[Text Word]	463 549
#4	"Blood Pressure"[Text Word]	414 700
#5	"Blood Pressures"[Text Word]	13 401
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	730 436
#7	Euroqol[Text Word]	4104
#8	EQ-5D[Text Word]	5892
#9	#7 OR #8	7785
#10	#6 AND #9	225

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.R., B.Sz.). W toku przeszukiwania baz danych 225 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono jedno badanie.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 1.

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



W Tab. 17 oraz Tab. 18 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań pierwotnych i wtórnych dotyczących wartości użyteczności.

Tab. 17. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Burstrom 2001	Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden. Health Policy. 2001 Jan;55(1):51-69.

Tab. 18. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Wrona 2016	Wrona W, Budka K, Filipiak KJ, Niewada M, Wojtyniak B, Zdrojewski T. Health outcomes and economic consequences of using angiotensin-converting enzyme inhibitors in comparison with angiotensin receptor blockers in the treatment of arterial hypertension in the contemporary Polish setting. <i>Kardiol Pol.</i> 2016;74(9):1016-24.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Degl'Innocenti 2004	Degl'Innocenti A, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A, Wiklund I. Health-related quality of life during treatment of elderly patients with hypertension: results from the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). <i>J Hum Hypertens.</i> 2004 Apr;18(4):239-45.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Joore 2010	Joore M, Brunenberg D, Nelemans P, Wouters E, Kuijpers P, Honig A, Willems D, de Leeuw P, Severens J, Boonen A. The impact of differences in EQ-5D and SF-6D utility scores on the acceptability of cost-utility ratios: results across five trial-based cost-utility studies. <i>Value Health.</i> 2010 Mar-Apr;13(2):222-9.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. W niniejszej publikacji raportowano jedynie wyjściową wartość użyteczności dla pacjentów z nadciśnieniem oraz różnicę wartości użyteczności pomiędzy grupą pacjentów, która kontrolowała swoje ciśnienie w warunkach domowych a grupą pacjentów, która miała kontrolowane ciśnienie w warunkach ambulatoryjnych.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 1 pracę, w której raportowano dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. W Tab. 19 zawarto wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanym opracowaniu pierwotnym.

Tab. 19. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach.

Kod badania	Opis badania	Wartości użyteczności
Burstrom 2001	W badaniu dokonano pomiarów jakości życia w zależności od choroby i grupy społeczno-ekonomicznej. Niniejsze badanie przeprowadzono w szwedzkiej populacji. Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W badaniu uwzględniono 869 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.	Dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym: -0,0407.

Wnioski

Zidentyfikowano tylko jedno badanie, w którym raportowano wartości użyteczności wykorzystane w niniejszym modelu, tj. dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. Zidentyfikowany dekrement wykorzystano w ramach niniejszej analizy. Niniejszy dekrement wykorzystano również w innych, opublikowanych modelach ekonomicznych, np. badaniu HEALTH oraz badaniu Athanasakis 2012 [Schwander 2009, Athanasakis 2012].

Aneks 2 – przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pojedynczej tabletki amlodypiny i walsartanu w populacji dorosłych pacjentów. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja pacjentów stosujących leczenie skojarzone przy użyciu amlodypiny/walsartanu (jedna tabletka);
- komparatorem dla szukanej interwencji jest amlodypina i walsartan podawane jednocześnie w oddzielnych preparatach;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 20 i Tab. 21.

Tab. 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 07.05.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Amlodipine"[MeSH Terms]	3494
#2	"Amlodipine"[Text Word]	5131
#3	"Amlodis"[Text Word]	1
#4	"Astudal"[Text Word]	0
#5	"Norvasc"[Text Word]	64
#6	"Istin"[Text Word]	2
#7	"Amlor"[Text Word]	2
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	5138
#9	"Valsartan"[MeSH Terms]	2074
#10	"Valsartan"[Text Word]	3316
#11	"N-valeryl-N-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)valine"[Text Word]	1
#12	"Diovan"[Text Word]	48
#13	"Kalpress"[Text Word]	0
#14	"Tareg"[Text Word]	2
#15	"Nisis"[Text Word]	1

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#16	"Provas"[Text Word]	1
#17	"Vals"[Text Word]	88
#18	"CGP 48933"[Text Word]	13
#19	"48933, CGP"[Text Word]	0
#20	"Miten"[Text Word]	0
#21	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	3401
#22	"Amlodipine, Valsartan Drug Combination"[MeSH Terms]	43
#23	"Amlodipine, Valsartan Drug Combination"[Text Word]	43
#24	"Amlodipine-Valsartan"[Text Word]	107
#25	"Valsartan, Amlodipine"[Text Word]	7
#26	"Amlodipine - Valsartan"[Text Word]	107
#27	"Amlodipine Valsartan"[Text Word]	107
#28	"Exforge"[Text Word]	22
#29	"Dipperam"[Text Word]	0
#30	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	118
#31	#8 AND #21	466
#32	#30 OR #31	468
#33	"Economics"[MeSH Terms]	558580
#34	"Economic*"[Text Word]	204482
#35	"cost"[Text Word]	442548
#36	#33 OR #34 OR #35	922417
#37	#32 AND #36	25

Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 07.05.2018 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees	1248
#2	Amlodipine	2972
#3	Amlodis	0
#4	Astudal	0
#5	Norvasc	38
#6	Istin	3
#7	Amlor	1
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2982
#9	MeSH descriptor: [Valsartan] explode all trees	612

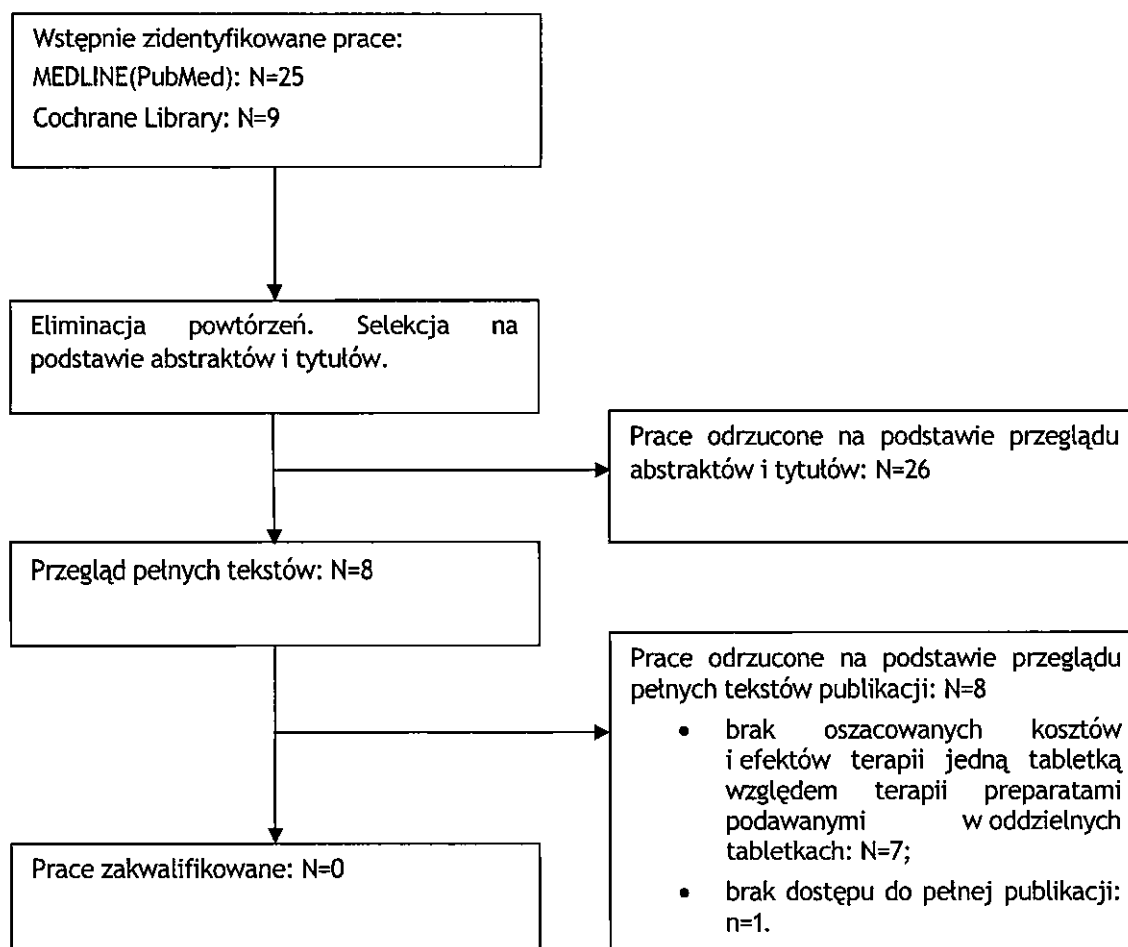
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#10	Valsartan	1637
#11	N-valeryl-N-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4 yl)methyl)valine	0
#12	Diovan	39
#13	Kalpress	0
#14	Tareg	2
#15	Nisis	0
#16	Provas	14
#17	Vals	12
#18	CGP48933	0
#19	48933, CGP	3
#20	Miten	0
#21	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	1667
#22	MeSH descriptor: [Amlodipine, Valsartan Drug Combination] explode all trees	18
#23	Amlodipine, Valsartan Drug Combination	208
#24	Amlodipine-Valsartan	91
#25	Valsartan, Amlodipine	445
#26	Amlodipine Valsartan	445
#27	Exforge	9
#28	Dipperam	0
#29	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	445
#30	#8 AND #21	446
#31	#29 OR #30	446
#32	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	28 264
#33	economics	27 221
#34	#32 OR #33	34 173
#35	#31 AND #34	9

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.R., B.Sz.). W toku przeszukiwań baz danych 34 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Żadna ze zidentyfikowanych prac nie spełniła kryteriów włączenia do analizy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 2.

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



W Tab. 22 zestawiono prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 22. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Stafylas 2015	Stafylas P, Kourlaba G, Hatzikou M, Georgiopoulos D, Sarafidis P, Maniadakis N. Economic evaluation of a single-pill triple antihypertensive therapy with valsartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide against its dual components. <i>Cost Eff Resour Alloc.</i> 2015 Jun 9;13:10.	Interwencja i komparator nie spełniają kryteriów włączenia. Porównanie kosztów terapii składającej się z walsartanu/amlodypiny/hydrochlorotiazidu, walsartanu/amlodypiny, walsartanu/hydrochlorotiazidu, amlodypiny/hydrochlorotiazidu.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Tung 2015	Tung YC, Lin YS, Wu LS, Chang CJ, Chu PH. Clinical outcomes and healthcare costs in hypertensive patients treated with a fixed-dose combination of amlodipine/valsartan. J Clin Hypertens (Greenwich). 2015 Jan;17(1):51-8.	Autorzy publikacji nie wyszczególnili, jaki antagonistę receptora angiotensyny II oraz antagonistę kanału wapniowego został zastosowany jako komparator.
Kumagai 2012	Kumagai N, Onishi K, Hoshino K, Nakamori S, Kitai T, Yazu T, Oota M, Ueda Y, Hiraoko N, Okamoto S, Yamada T, Dohi K. Improving Drug Adherence Using Fixed Combinations Caused Beneficial Treatment Outcomes and Decreased Health-Care Costs in Patients with Hypertension. Clinical and Experimental Hypertension, Volume 35, 2013 - Issue 5.	Jako antagonistę receptora angiotensyny II używano kandesartanu, walsartanu lub telmisartanu. Nie ma zestawionych wyników dla połączenia amlodypiny i walsartanu podawanych jednocześnie w pojedynczej tabletki i oddzielnych preparatach.
Baser 2011	Baser O, Andrews LM, Wang L, Xie L. Comparison of real-world adherence, healthcare resource utilization and costs for newly initiated valsartan/amlodipine single-pill combination versus angiotensin receptor blocker/calcium channel blocker free-combination therapy. J Med Econ. 2011;14(5):576-83.	Autorzy publikacji nie wyszczególnili, jaki antagonistę receptora angiotensyny II oraz antagonistę kanału wapniowego został zastosowany jako komparator.
Malesker 2010	Malesker MA, Hilleman DE. Comparison of Amlodipine/Valsartan Fixed-Dose Combination Therapy and Conventional Therapy. Manag Care. 2010 Jul;19(7):36-42.	W publikacji nie wyszczególniono, jaki ARB oraz DHP-CCB został zastosowany jako komparator.
Kul 2010	Kul D, Dogan-Topal B, Kutucu T, Uslu B, Ozkan SA. High-performance liquid chromatographic and first derivative of the ratio spectrophotometric determination of amlodipine and valsartan in their binary mixtures. J AOAC Int. 2010 May-Jun;93(3):882-90.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
Saito 2008	Saito I, Fujikawa K, Saruta T; ADVANCE-Combi Study Group. Cost-Effectiveness Analysis: Controlled-Release Nifedipine and Valsartan Combination Therapy in Patients with Essential Hypertension: The Adalat CR and Valsartan Cost-Effectiveness Combination (ADVANCE-Combi) Study. Hypertens Res. 2008 Jul;31(7):1399-405.	W publikacji zamieszczono porównanie amlodypiny i walsartanu z nifedypiną i walsartanem. Żadna z przedstawionych kohort nie otrzymywała kombinacji leków w postaci jednej tabletki.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Smith 2004	Smith DG, Nguyen AB, Peak CN, Frech FH. Markov Modeling Analysis of Health and Economic Outcomes of Therapy With Valsartan Versus Amlodipine in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria. J Manag Care Pharm. 2004 Jan-Feb;10(1):26-32.	Autorzy publikacji porównywali leczenie na bazie antagonisty receptora angiotensyny II i walsartanu oraz antagonisty kanału wapniowego i amlodypiny, nie wyszczególniając, jaki ARB oraz CCB został zastosowany. Ponadto, żadna z kohort nie otrzymywała kombinacji leków w postaci jednej tabletki.

ARB – antagonisty receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor blockers*); CCB – blokery kanału wapniowego (ang. *calcium channel blockers*); DHP – dihydropirydyny (ang. *dihydropyridine*).

Wnioski

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, w której oszacowano by koszty i efekty zdrowotne dotyczące stosowania preparatu złożonego z walsartanu i amlodypiny (jedna tabletki) względem walsartanu i amlodypiny w postaci oddzielnych tabletek. Autorzy zidentyfikowanych publikacji w swoich porównaniach używali komparatora niespełniającego kryteriów włączenia bądź nie precyzowali, jaka substancja została użyta w badaniu.

Aneks 3 – zestawienie parametrów

Tab. 23. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie	Rozporządzenie MZ 2012, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	Brak	Nie	Horyzont analizy <1 roku, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	28 dni	Nie	Rozdział 1.6
Dane demograficzne			
Wiek pacjentów	Średni wiek 56,15 lat, wiek wykorzystano w celu wyznaczenia wartości użyteczności	Tak	Badania, zidentyfikowane w trakcie przeglądu systematycznego [AEK Dipperam 2018], rozdział 1.3 oraz 2.3
Wartości użyteczności			
Wartość użyteczności dla populacji leczonej	0,8398	Tak	Wartość wyznaczona na podstawie polskich norm populacyjnych dla EQ-5D-3L [Golicki 2015], dekrementu użyteczności związanego z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym [Burstrom 2001] oraz odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia (badanie EXALT, EXPLORE, NCT01001572), rozdział 2.3
Zużycie zasobów i koszty			
Koszt preparatu Dipperam® (cena za opakowanie, tj. 28 tabletek)	Cena z perspektywy NFZ: AML/VAL 5/80 mg: ██████████ AML/VAL 5/160 mg: ██████████ AML/VAL 10/160 mg: ██████████ Cena z perspektywy wspólnej: AML/VAL 5/80 mg: ██████████ AML/VAL 5/160 mg: ██████████ AML/VAL 10/160 mg: ██████████	Nie	Dane przekazane przez producenta; rozdział 2.4
Koszt walsartanu (cena za mg)	Cena z perspektywy NFZ: VAL 80 mg: ██████████ VAL 160 mg: ██████████ Cena z perspektywy wspólnej: VAL 80 mg: ██████████ VAL 160 mg: ██████████	Tak	Koszty leku wyznaczone na podstawie danych DGL styczeń 2018, rozdział 2.4
Koszt amlodypiny (cena za mg)	Cena z perspektywy NFZ: AML 5 mg: ██████████ AML 10 mg: ██████████ Cena z perspektywy wspólnej: AML 5 mg: ██████████ AML 10 mg: ██████████	Tak	

MZ - Ministerstwo Zdrowia; AML – amlodypina; VAL – walsartan; DGL – Departament Gospodarki Lekami; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; DDD – zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined daily dose*).

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 amlodypiną i walsartanem stosowanymi w jednej tabletkie względem amlodypiny i walsartanu podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach.

Arkusze wyróżnione w modelu podzielono na dwie główne grupy:

- arkusze wynikowe oznaczone kolorem niebieskim:
 - „CMA” – wyniki analizy podstawowej minimalizacji kosztów oraz analizy podstawowej ilorazu kosztów i efektów;
 - „CMA – analiza wrażliwości” – wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów;
 - „CER – analiza wrażliwości” – wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztów i efektów;
- arkusze z wartościami parametrów wejściowych uwzględnionych w modelu oznaczone kolorem szarym:
 - „Użyteczności” – podsumowanie wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;
 - „Dipperam – cena” – kalkulacja kosztów wnioskowanych prezentacji preparatu Dipperam®;
 - „Walsartan80”, „Walsartan160”, „Amlodypina5”, „Amlodypina10” – kalkulacja kosztów preparatów stosowanych w dwóch oddzielnych tabletkach.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W celu wygenerowania wyników scenariuszowej analizy wrażliwości wykorzystano makro, pozwalające na wygodne i szybkie przejście przez zdefiniowane scenariusze analizy wrażliwości. Przycisk uruchamiający analizę wrażliwości (oznaczony literami „SA CMA” oraz „SA CER”) umieszczono w arkuszu „CMA – analiza wrażliwości” oraz „CER – analiza wrażliwości”. Czas takiej analizy to kilka/kilkanaście minut. Przed uruchomieniem analizy należy sprawdzić w arkuszu „CMA” oraz arkuszu „Użyteczności”, czy wszystkie parametry ustawione są zgodnie z intencjami (tj. z założeniami analizy podstawowej).

Analizę wrażliwości można także przeprowadzić dla dowolnego scenariusza indywidualnie, zmieniając poszczególne parametry podsumowane w arkuszach „CMA” i „Użyteczności”.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.....	35
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.....	41

Spis tabel

Tab. 1. Wiek pacjentów w analizowanych badaniach (pacjenci z grupy walsartanu/amlodypiny).	8
Tab. 2. Wyniki z zakresu skuteczności – porównanie pośrednie.	10
Tab. 3. Kontrola ciśnienia – dane z badań klinicznych.	12
Tab. 4. Wartości użyteczności wykorzystane w ramach analizy.	12
Tab. 5. Koszt opakowania Dipperam®.	13
Tab. 6. Odpłatności wnioskowanych prezentacji preparatu Dipperam®.	13
Tab. 7. Koszt amlodypiny (1 mg).	14
Tab. 8. Koszt walsartanu (1 mg).	15
Tab. 9. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	17
Tab. 10. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ.	22
Tab. 11. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.	23
Tab. 12. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów – perspektywa NFZ.	25
Tab. 13. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów – perspektywa wspólna.	25
Tab. 14. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu – perspektywa NFZ.	26
Tab. 15. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu – perspektywa wspólna.	28
Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.07.2018.	34
Tab. 17. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.	35
Tab. 18. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	36
Tab. 19. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach.	37
Tab. 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 07.05.2018 r.	38
Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 07.05.2018 r.	39
Tab. 22. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	41
Tab. 23. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	44

Bibliografia

- AEK Dipperam 2018** Skojarzenie amlodypiny z walsartanem (Dipperam®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, analiza efektywności klinicznej, Warszawa 2018.
- AOTMIT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016
- APD Dipperam 2018** Skojarzenie amlodypiny z walsartanem (Dipperam®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2018.
- Athanasakis 2012** Athanasakis K, Souliotis K, Tountas Y, Kyriopoulos J, Hatzakis A. A cost-utility analysis of hypertension treatment in Greece: assessing the impact of age, sex and smoking status, on outcomes. *J Hypertens.* 2012 Jan;30(1):227-34.
- Boutouyrie 2010** Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S; EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension.* 2010 Jun;55(6):1314-22.
- Burstrom 2001** Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden. *Health Policy.* 2001 Jan;55(1):51-69.
- CL3-05520-006** <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001690-84/results>, dostęp online: 2017.11.10.
- Golicki 2015** Golicki G., Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015, 125 (1-2).
- 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.
- NCT01001572** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01001572?term=NCT01001572&rank=1>, dostęp online: 2017.11.10.
- Philipp 2007** Philipp T, Smith TR, Glazer R, Wernsing M, Yen J, Jin J, Schneider H, Pospiech R. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther.* 2007 Apr;29(4):563-80.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Schwander 2009** Schwander B, Gradl B, Zöllner Y, Lindgren P, Diener HC, Lüders S, Schrader J, Villar FA, Greiner W, Jönsson B. Cost-utility analysis of eprosartan compared to enalapril in primary prevention and nitrendipine in secondary prevention in Europe--the HEALTH model. *Value Health.* 2009 Sep;12(6):857-71.
- Sinkiewicz 2009** Sinkiewicz W, Glazer RD, Kavoliuniene A, Miglinas M, Prak H, Wernsing M, Yen J. Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on valsartan monotherapy. *Curr Med Res Opin.* 2009 Feb;25(2):315-24.

**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).

Wright 2011

Wright RF, Duprez D, Purkayastha D, Samuel R, Ferdinand KC. Combination angiotensin-receptor blocker (ARB)/calcium channel blocker with HCTZ vs the maximal recommended dose of an ARB with HCTZ in patients with stage 2 hypertension: the exforge as compared to losartan treatment in stage 2 systolic hypertension (EXALT) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Aug;13(8):588-97.