

Alortia® (losartan potasowy + amlo- dypina bezylanu) w leczeniu nadci- śnienia tętniczego

Analiza ekonomiczna

Warszawa

lipiec 2014

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

KRKA-Polska Sp. z o. o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa, Polska
www.krkapolska.pl

[REDACTED]

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Analiza problemu decyzyjnego	10
1.1 Wprowadzenie	10
1.2 Cel analizy	13
1.3 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku	14
1.4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	17
2 Metodyka	18
2.1 Strategia analizy	18
2.2 Perspektywa analizy	19
2.3 Horyzont czasowy analizy	19
2.4 Dyskontowanie	19
2.5 Analizowane koszty	19
2.5.1 Koszty leków	20
2.6 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	22
2.7 Analiza wrażliwości	23
3 Wyniki	24
3.1 Analiza minimalizacji kosztów	24
3.1.1 Scenariusz podstawowy	24
3.1.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	26
3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu	30
3.2.1 Scenariusz podstawowy	30
3.2.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	32
4 Podsumowanie i wnioski	42
Aneks 1. Strategia przeglądu dla badań ekonomicznych	44
Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych	45
Aneks 3. Strategia przeglądu wartości użyteczności	46

Aneks 4. Selekcja badań dotyczących wartości użyteczności	47
Aneks 5. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych	48
Spis tabel.....	51
Piśmiennictwo	53

Skróty i akronimy

ACE	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>)
AML	amlodypina
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny, sartany (ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>)
BP	ciśnienie krwi (ang. <i>blood pressure</i>)
CCB	Antagoniści wapnia (kanału wapniowego) (ang. <i>Calcium Channel Blockers</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DBP	ciśnienie rozkurczowe krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
ETK	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESH	Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
LOS	losartan
NT	nadciśnienie tętnicze
SBP	ciśnienie skurczowe krwi

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna zastosowania preparatu Alortia® (losartan potasowy + amlodypina bezylanu) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Analizę kosztów terapii lekiem złożonym, jakim jest Alortia®, przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej amlodypiną i losartanem dawkowanymi osobno w dawkach identycznych jak te zastosowane w produkcie Alortia®.

Metody

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę preparatu złożonego losartanu i amlodypiny (Alortia®) w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu do terapii skojarzonej losartanem i amlodypiną w oddzielnych tabletkach, wykonano analizę minimalizacji kosztów. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków, ponieważ koszty podania leczenia i monitorowania leczenia będą takie same dla preparatu złożonego oraz preparatów losartanu i amlodypiny podawanych oddzielnie. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej, przyjmując 30-dniowy horyzont analizy. Koszty terapii amlodypiną i losartanem szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 24.06.2014.

Wyniki

Dla scenariusza podstawowego, w którym porównywano koszty preparatów Alortia® ze średnimi ważonymi udziałem w rynku kosztami terapii losartanem i amlodypiną, koszty terapii preparatem Alortia® były niższe dla wszystkich wprowadzonych na rynek preparatów Alortia® zarówno dla perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej.

Dla perspektywy płatnika publicznego, koszt refundacji miesięcznej terapii preparatem Alortia® waha się od ██████████, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego ██████████ zł. Dla porównania, koszty refundacji miesięcznej terapii preparatami losartanu i amlodypiny wahają się od 14,99 zł do 29,98 zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0745 daje CER w wysokości od 201,08 zł do 402,16 zł.

Dla perspektywy wspólnej, koszt miesięcznej terapii preparatem Alortia® waha się od ██████████ zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego ██████████ daje CER w wysokości od ██████████ zł. Dla porównania, koszty miesięcznej terapii preparatami losartanu i amlodypiny wahają się od 27,00 zł do 53,99 zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0745 daje CER w wysokości od 362,19 zł do 724,24 zł.

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od wysokości ceny preparatów losartanu i amlodypiny, Alortia® jest zawsze tańszą opcją terapeutyczną dla płatnika publicznego. W perspektywie wspólnej Alortia® dla minimalnej ceny preparatów losartanu i amlodypiny jest opcją znacznie droższą, ale jednocześnie dla maksymalnej ceny preparatów losartanu i amlodypiny jest opcją znacznie tańszą.

Wnioski

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że zarówno dla perspektywy wspólnej, jak i perspektywy płatnika publicznego Alortia® niezależnie od dawki jest tańszą opcją terapeutyczną od stosowania preparatów losartanu i amlodypiny oddzielnie. Dla perspektywy płatnika publicznego, Alortia® jest tańszą opcją terapeutyczną również w porównaniu do najtańszych refundowanych preparatów losartanu i amlodypiny stosowanych oddzielnie.

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Wprowadzenie

Nadciśnieniem tętniczym określa się podwyższone ciśnienie krwi w układzie tętniczym krążenia dużego. Nadciśnienie klasyfikuje się na podstawie pomiarów klinicznych, przy czym za prawidłowe wartości przyjmuje się <140 mm Hg w przypadku ciśnienia skurczowego i <90 mm Hg w przypadku ciśnienia rozkurczowego. Za optymalne wartości ciśnienia przyjmuje się odpowiednio <120 i <80 mm Hg.¹

Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej osób w Polsce wynosi około 32% (10,5 mln chorych w 2011 r., w tym 1 mln osób powyżej 80 roku życia), przy czym częściej chorują mężczyźni (35%) niż kobiety (29%), a jedynie u 26% chorych udaje się dobrze kontrolować wartości ciśnienia. Wykrywalność schorzenia sięga 70%, 3 mln Polaków nie zdaje sobie sprawy z choroby (wyniki badania NATPOL 2011).^{1,2}

W zależności od etiologii wyróżnia się nadciśnienie pierwotne i wtórne. Nadciśnienie pierwotne występuje u >90% pacjentów i nie ma jednoznacznej przyczyny – spowodowane jest różnymi czynnikami środowiskowymi i genetycznymi.¹

Podstawowym celem leczenia jest zmniejszenie ogólnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a w szczególności zmniejszenie BP do wartości prawidłowych lub, w razie niemożliwości osiągnięcia tego poziomu, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Terapia powinna być również ukierunkowana na skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.³ Zgodnie z zasadami ogólnymi przewlekłego leczenia nadciśnienia tętniczego, czynnikami decydującymi o sposobie postępowania są wysokość ciśnienia tętniczego oraz całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe. Leczenie zasadniczo obejmuje zmianę stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych oraz zwalczanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (leczenie hipolipemizujące i przeciwplatekcyjne). U większości chorych powinno się dążyć do obniżenia BP do wartości poniżej 140/90 mm Hg (wyjątek stanowią pacjenci w podeszłym wieku oraz w przypadku ciśnienia rozkurczowego chorzy na cukrzycę).^{3,4}

Podstawą farmakoterapii są następujące grupy leków:*

- diuretyki (leki moczopędne, w tym tiazidy, chlortalidon, indapamid),
- β -adrenolityki (β -blokery),
- antagonisty wapnia (kanału wapniowego) (CCB),
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE),

* istnieją także inne leki hipotensyjne, najczęściej stosowane w skojarzeniu jako leki III i IV rzutu.

- antagoniści receptora angiotensynowego (ARB).

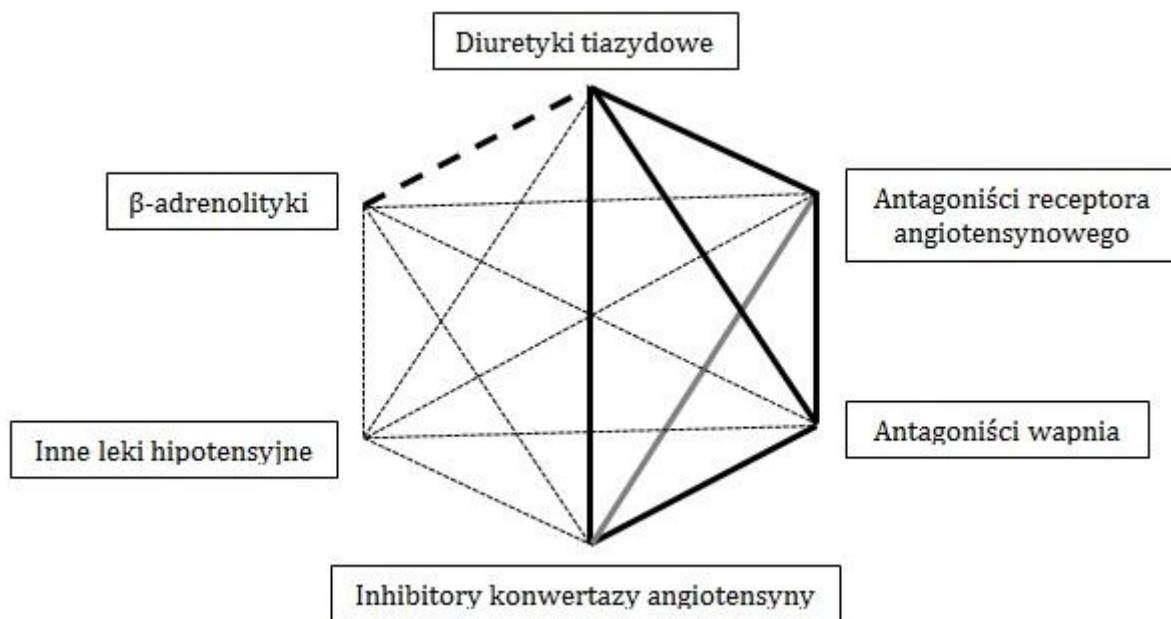
Wybór leku/leków hipotensyjnych powinien zależeć od parametrów, takich jak wcześniejsze doświadczenie lekarza w terapii, wpływ leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe, obecność powikłań sercowo-narządowych, a także innych chorób towarzyszących, wiek i preferencje chorego, możliwość interakcji lekowych i działań niepożądanych, koszt leków i możliwości finansowe pacjenta.³

Leki z poszczególnych klas działają tylko poprzez jeden mechanizm, co w połączeniu z heterogenicznością populacji z nadciśnieniem tętniczym daje nieprzewidywalne spektrum ciśnienia krwi przy stosowaniu monoterapii. Dodatkowo, podawanie tylko jednego leku charakteryzującego się określonym mechanizmem działania powoduje powstanie w organizmie odpowiedzi antagonistycznej, która w wyjątkowych przypadkach może znieść całkowicie działanie hipotensyjne.⁵ Badania i dane z rejestrów wskazują, że większość pacjentów potrzebuje przynajmniej 2 leków by osiągnąć prawidłową kontrolę BP.^{6,7,8,9} Co więcej, efekty związane z obniżaniem BP, osiąmane przy równoległym podawaniu leków z różnych klas, nawet 5-krotnie mogą przewyższać te uzyskane przez zwiększanie dawki jednego leku.¹⁰ Ze względu na stosowanie niższych dawek oczekuje się również ograniczenia efektu wzrostu działań niepożądanych wraz ze wzrostem dawki, co jest charakterystyczne dla większości leków hipotensyjnych.^{8,11,10} Jednocześnie podkreśla się znaczenie stosowania się pacjentów do zaleceń lekarzy (ang. *compliance*), w szczególności do tych dotyczących regularnego przyjmowania leków, przy czym obecnie obserwowany w chorobach chronicznych poziom współpracy pacjentów uważa się za niezadowalający.^{12,13,14,15}

Zidentyfikowane wytyczne kliniczne także podkreślają znaczenie terapii skojarzonej, szczególnie w świetle niskiej skuteczności monoterapii u większości pacjentów (50-60%). Terapia skojarzona może być rutynowo stosowana u ok. 75% pacjentów, u większości także jako rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej.⁸

Nie wszystkie połączenia leków z poszczególnych klas uważane są za równoważne. Rysunek 1 przedstawia zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2013 roku dotyczące połączeń klas leków w leczeniu hipotensyjnym. Grube linie ciągłe oznaczają połączenia preferowane, gruba linia przerywana: połączenie przydatne (z pewnymi ograniczeniami), szara linia ciągła: niezalecane połączenie, czarne linie przerywane: możliwe, ale mniej zbadane połączenie. Wśród połączeń preferowanych wymieniono analizowane w raporcie połączenie antagonisty receptora angiotensyny II (losartan) z antagonistą wapnia (amlodypina).

Rysunek 1. Możliwe połączenia klas leków hipotensyjnych.⁴



Przeprowadzone badania oraz metaanalizy badań klinicznych, w których porównywano leki złożone z identycznymi kombinacjami tych samych leków podawanych oddzielnie wskazują, że stosowanie leków złożonych zwiększa poziom dostosowywania się pacjentów do zaleceń lekarza (ang. *compliance*) oraz korzystnie wpływa na BP i pojawianie się działań niepożądanych.^{15,16,17} Korzystniejsze efekty w zakresie współpracy pacjenta, skuteczności oraz występowania działań niepożądanych związane ze stosowaniem leków złożonych obserwowano także w badaniach porównujących niskodawkowe leki złożone z wysokodawkową monoterapią.¹⁸ Uważa się, że stosowanie leków złożonych prowadzi do wzrostu skuteczności terapii poprzez zmniejszenie ilości przyjmowanych tabletek oraz uproszczenie schematu przyjmowania leków.⁸

Produkt Alortia® (losartan potasowy + amlodypina bezyłanu) jest wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Losartan aktywnie blokuje receptor AT1 i blokuje wszystkie biologicznie znaczące działania angiotensyny II, bez względu na źródło czy drogę syntezy. Angiotensyna II, charakteryzująca się silnymi właściwościami obkurczającymi naczynia krwionośne, jest podstawowym czynnym hormonem w układzie renina-angiotensyna i pełni istotną rolę w patofizjologii nadciśnienia. Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (bloker wolnych kanałów wapniowych lub antagonisty jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm dzia-

łania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim efekcie rozluźnienia mięśni gładkich naczyń.

Zalecana dawka produktu leczniczego Alortia to 1 tabletka na dobę. Nie należy stosować produktu złożonego podczas rozpoczynania leczenia.

1.2 Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna zastosowania preparatu Alortia® (losartan potasowy + amlodypina bezyłanu) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Analizę kosztów terapii lekiem złożonym, jakim jest Alortia® przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej amlodypiną i losartanem dawkowanymi osobno w dawkach identycznych jak te zastosowane w produkcie Alortia®.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.*
Rodzaj interwencji (I)	Alortia® (losartan + amlodypina) w dawkach (amlodypina/losartan): <ul style="list-style-type: none"> • 5/50 mg • 10/50 mg • 5/100 mg • 10/100 mg
Komparator (C)	Amlodypina i losartan w dawkowaniu skojarzonym w dawkach identycznych do dawek stosowanych w preparacie Alortia
Wyniki (O)	Bezpośrednie koszty medyczne Iloraz kosztu i efektu

* wg ChPL „Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alortia u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.”

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

W rozdziale tym należy podkreślić, że w wyniku systematycznego przeglądu piśmiennictwa nie zidentyfikowano analiz klinicznych porównujących skuteczność lub bezpieczeństwo preparatów łączonych amlodypiny i losartanu z terapią amlodypina i losartanem podawanymi w oddzielnych tabletkach. Zidentyfikowane dowody kliniczne nie pozwoliły również na przeprowadzenie porównania pośredniego. W związku z powyższym w rozdziale niniejszym zaprezentowano w skrócie wyniki przeprowadzanej analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatów łączonych amlodypiny i losartanu w porównaniu do monoterapii amlodypiną lub losartanem.

Do dnia 19.05.2014 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego losartan + amlodypina 4 opracowania pierwotne, które dotyczyły 4 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio preparat złożony losartan + amlodypina z terapią skojarzoną tymi samymi lekami w obrębie analizowanego wskazania. Niemożliwe okazało się także przeprowadzenie porównania pośredniego. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego losartan + amlodypina włączono:

- 1 pracę dotyczącą badania klinicznego porównującego preparat złożony z losartanem w dawce identycznej jak w preparacie złożonym,
- 1 pracę dotyczącą badania klinicznego porównującego preparat złożony z amlodypiną w dawce większej niż w preparacie złożonym,
- 1 pracę dotyczącą badania klinicznego porównującego preparat złożony z amlodypiną w dawkach niższych, wyższych lub identycznych jak w preparacie złożonym,
- 1 pracę dotyczącą badania klinicznego porównującego preparat złożony we wszystkich dawkach zgodnych z zarejestrowanymi w ChPL z odpowiadającymi im monoterapiami (8 porównań).

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach włączonych do analizy było niskie lub umiarkowane – 3 badania otrzymały 4 punkty w pięciopunktowej skali Jadad, a jedno badanie oceniono na 3 punkty. Ryzyko błędu systematycznego wg kryteriów Cochrane określono w przypadku wszystkich badań jako nieznanne, co wynika przede wszystkim z braku opisu metody randomizacji.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w większości włączonych badań (Hong 2012, Kang 2011, Park 2012) była redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP w 8 tygodniu leczenia. W badaniu Kim 2011 pierwszorzędowym punktem końcowym była redukcja ciśnienia skurczowego DBP w 6 tygodniu badania. Pozostałe analizowane punkty końcowe to redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP w 4 (2, 6) tygodniu, redukcja ciśnienia skurczo-

wego SBP w 4 i 8 tygodniu, odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia) oraz punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa, takie jak liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym, średnim bądź ciężkim oraz zgony.

Wskutek przeprowadzonej analizy uzyskano następujące wyniki.

Preparat złożony vs monoterapia

Skuteczność

- preparat złożony **istotnie statystycznie lepszy** od monoterapii w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,
 - redukcja ciśnienia skurczowego SBP,
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

Bezpieczeństwo

- **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy preparatem złożonym i monoterapią w zakresie jakichkolwiek punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane ogółem,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia,
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
 - zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym,
 - zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim,
 - zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym,
 - śmierć (nie odnotowano żadnych zgonów w trakcie przeprowadzonych badań).

Preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem amlodypiny

Skuteczność

- preparat złożony **istotnie statystycznie lepszy** od monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny w zakresie następujących punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,
 - redukcja ciśnienia skurczowego SBP;

- **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy preparatem złożonym a monoterapią w zakresie punktu końcowego (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

Preparat złożony vs monoterapia z wykorzystaniem losartanu

Skuteczność

- preparat złożony **istotnie statystycznie lepszy** od monoterapii z wykorzystaniem losartanu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,
 - redukcja ciśnienia skurczowego SBP,
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

Preparat złożony vs monoterapia z podziałem wg wielkości dawek

Skuteczność

- preparat złożony **istotnie statystycznie lepszy** od monoterapii w dawkach identycznych jak te w preparacie złożonym w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,
 - redukcja ciśnienia skurczowego SBP,
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).
- **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy preparatem złożonym i monoterapią w dawkach większych niż te w preparacie złożonym w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji):
 - redukcja ciśnienia rozkurczowego DBP,
 - redukcja ciśnienia skurczowego SBP,
 - odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia).

1.4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

W wyniku systematycznego przeglądu baz danych nie zidentyfikowano żadnej opublikowanej analizy ekonomicznej, w której oceniano by terapię lekiem złożonym amlodypina + losartan na tle terapii skojarzonej amlodypiną i losartanem prowadzonej lekami podawanymi oddzielnie. Strategię przeglądu oraz selekcję badań przedstawiono w aneksie 1 i 2.

2 Metodyka

2.1 Strategia analizy

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii lekiem złożonym amlodypina + losartan w porównaniu do terapii skojarzonej amlodypiną i losartanem podawanymi osobno, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”. W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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, osza-

cowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Konsekwencją braku przeprowadzenia oszacowań:

- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ);

jest brak zestawień tabelarycznych wartości i założeń dla tych oszacowań.

2.2 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej, tj. pacjenta oraz płatnika publicznego.

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 30-dniowy horyzont analizy. Wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora (te same substancje czynne stosowane w przewlekłym leczeniu nadciśnienia).

2.4 Dyskontowanie

Ze względu na 30-dniowy horyzont analizy, nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

2.5 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono tylko koszty leków. Ze względu na fakt, że koszty podania leczenia nie występują w przypadku ocenianych technologii (leki podawane doustnie), a monitorowanie leczenia jest takie samo dla wszystkich analizowanych technologii, nie uwzględniono ich w analizie. W analizie nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych ze względu na brak dowodów pochodzących z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych oraz na różnice w bezpieczeństwie leczenia pomiędzy ocenianymi technologiami.

2.5.1 Koszty leków

2.5.1.1 Amlodypina i losartan podawane oddzielnie

Koszt preparatów amlodypiny i losartanu podawanych oddzielnie oparto na danych z rozporządzenia MZ z dn. 24.06.2014, oraz danych NFZ (DGL) dotyczących sprzedaży leków refundowanych w okresie styczeń – marzec 2014.^{19,20} Na podstawie powyższych danych oszacowano średnią ważoną wielkością sprzedaży cenę detaliczną oraz kwotę refundacji NFZ dla amlodypiny (grupa limitowa 41.0, Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny) i losartanu (grupa limitowa 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone). Średnia ważona sprzedażą cena tych leków została wykorzystana w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości wykorzystano medianę oraz minimalną i maksymalną cenę amlodypiny i losartanu. W tabeli poniżej zestawiono koszty amlodypiny i losartanu wykorzystane w analizie podstawowej i analizę wrażliwości.

Tabela 2. Koszty mg amlodypiny i losartanu.

	Wariant kosztu	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ
Amlodypina	Średnia ważona sprzedażą	0,06272	0,03354
	Mediana	0,05007	0,03400
	Minimalna	0,03833	0,02683
	Maksymalna	0,09660	0,03400
Losartan	Średnia ważona sprzedażą	0,01173	0,00664
	Mediana	0,01010	0,00682
	Minimalna	0,00796	0,00557
	Maksymalna	0,01732	0,00682

2.5.1.2 Alortia

Koszt preparatu Alortia oparto na informacji o cenie zbytu netto dostarczonej przez producenta oraz założeniu, że preparat Alortia będzie refundowany w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone z limitem refundacji ustalonym do DDD losartanu. Analizę przeprowadzono dla 8 wnioskowanych prezentacji preparatów Alortia. W tabeli poniżej zestawiono ceny zbytu netto, ceny detaliczne oraz koszty refundacji poszczególnych wnioskowanych preparatów.

Tabela 3. Koszty preparatu Alortia.

Alortia (dawka losartan + amlodypina)	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit	Odpłatność	NFZ	Pacjent
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■	■

2.6 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

Ze względu na przewlekły charakter choroby, jaką jest nadciśnienie tętnicze oraz brak danych pozwalających na różnicowanie użyteczności stanu zdrowia pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym oraz populacji ogólnej przyjęto założenie, że wartości użyteczności dla populacji z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym są takie same jak w populacji ogólnej. Dane dotyczące wartości użyteczności w populacji ogólnej zaczerpnięto z badania Golicki i wsp. – patrz tabela poniżej.²¹ Podobne założenia przyjmowano w innych modelach ekonomicznych dotyczących terapii nadciśnienia tętniczego, np. badanie HEALTH oraz badanie Athanasakis2012.^{22,23} Z cytowanych analiz wzięto również wartość redukcji użyteczności związanej z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym (-0,0407). Z kolei z analizy efektywności klinicznej (patrz załączona dokumentacja) wzięto dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy uzyskują docelowe ciśnienie tętnicze w trakcie terapii preparatem Alortia (średni ważony liczebnością próby odsetek wyniósł dla obserwacji 4- i 8-tygodniowej odpowiednio 92,9% i 92,3% - w analizie przyjęto średnią z tych wartości, tj. 92,6%). Na tej podstawie określono wartości użyteczności w populacji leczonej preparatem Alortia dla średniego wieku populacji oraz przedziałów wiekowych – patrz tabela poniżej. Wartość użyteczności dla średniego wieku wykorzystano w analizie podstawowej, a wartości użyteczności dla poszczególnych przedziałów wiekowych w analizie wrażliwości.

Tabela 4. Wartości użyteczności użyte w analizie.

Wiek (lata)	Populacja ogólna (wyrównane NT)	Niewyrównane NT (X*-0,0407)	Wartość użyteczności skorygowana o skuteczność terapii Alortia (92,6%)
18-24	0,9410	0,9003	0,9380
25-34	0,9390	0,8983	0,9360
35-44	0,9290	0,8883	0,9260
45-54	0,9000	0,8593	0,8970
55-64	0,8940	0,8533	0,8910
>65	0,7980	0,7573	0,7950
średni	0,9100	0,8693	0,9070

* wartość użyteczności w populacji ogólnej.

Ponieważ z definicji (ChPL) leczenie preparatem Alortia dotyczy pacjentów leczonych dotychczas amlodypiną i losartanem, w związku z tym założono, że użyteczność stanu pozostaje na stałym poziomie przez cały horyzont analizy. Horyzont analizy ilorazu

kosztu i efektu przyjęto na tym samym poziomie, co w analizie minimalizacji kosztów (30 dni).

2.7 Analiza wrażliwości

Wykonano jednoczynnikową analizę wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów oraz analizy ilorazu kosztów i efektu. Dla analizy minimalizacji kosztów testowano wyniki analizy przyjmując różne ceny preparatów amlodypiny i losartanu z obwieszczenia MZ z dn. 24.06.2014, tj. medianę (scenariusz A), minimalną (scenariusz B) i maksymalną (scenariusz C), a dla analizy ilorazu dodatkowo różne wartości użyteczności zależne od wieku populacji leczonej (patrz tabela 4, rozdział 2.6). Poniżej zestawiono parametry testowane w analizie wrażliwości.

Tabela 5. Zestawienie parametrów testowanych w analizie wrażliwości.

Nazwa scenariusza	Zmienna testowana	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
Scenariusz A	Koszt losartanu i amlodypiny w oddzielnych tabletkach	Losartan: 0,01173 zł/0,00664 zł za mg* Amlodypina: 0,06272 zł/0,03354 zł za mg*	Losartan: 0,01010 zł/0,00682 zł za mg* Amlodypina: 0,05007 zł/0,03400 zł za mg*
Scenariusz B			Losartan: 0,00796 zł/0,00557 zł za mg* Amlodypina: 0,03833 zł/0,02683 zł za mg*
Scenariusz C			Losartan: 0,01732 zł/0,00682 zł za mg* Amlodypina: 0,09660 zł/0,03400 zł za mg*
Scenariusz D1	Wiek populacji	Średnia populacja	18-24 lat
Scenariusz D2			25-34 lat
Scenariusz D3			35-44 lat
Scenariusz D4			45-54 lat
Scenariusz D5			55-64 lat
Scenariusz D6			>65 lat

*perspektywa wspólna/perspektywa płatnika publicznego.

3 Wyniki

3.1 Analiza minimalizacji kosztów

3.1.1 Scenariusz podstawowy

Dla scenariusza podstawowego, w którym porównywano koszty preparatów Alortia ze średnimi ważonymi udziałem w rynku kosztami terapii losartanem i amlodypiną, koszty terapii preparatem Alortia były niższe dla wszystkich wprowadzonych na rynek preparatów Alortia zarówno dla perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej – patrz tabela 6 i 7. Jednocześnie należy podkreślić, że przy istniejących regulacjach prawnych (ustalenie limitu na podstawie jednej z dwóch substancji, w tym wypadku losartanu), nie istnieje cena progowa dla preparatu Alortia w analizie wykonywanej z perspektywy płatnika publicznego (tj. niezależnie od ceny preparatu, koszt refundacji będzie zawsze niższy od refundacji losartanu i amlodypiny sprzedawanych osobno). Dla perspektywy wspólnej, cena zbytu netto, dla której koszty terapii preparatem Alortia zrównują się z kosztami leczenia losartanem i amlodypiną podawanymi w oddzielnych tabletkach jest zawsze wyższa od ceny wnioskowanej przez wnioskodawcę i wynosi w zależności od preparatu: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 6. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt refundacji preparatów losartanu i amlodypiny sprzedawanych oddzielnie	Koszt refundacji preparatu Alortia	Różnica kosztów (Alortia vs osobne preparaty losartanu i amlodypiny)	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	████	████	████	nie dotyczy
50 mg + 5 mg	60 tabl.	████	████	████	nie dotyczy
50 mg + 5 mg	90 tabl.	████	████	████	nie dotyczy
50 mg + 10 mg	30 tabl.	████	████	████	nie dotyczy
50 mg + 10 mg	60 tabl.	████	████	████	nie dotyczy
50 mg + 10 mg	90 tabl.	████	████	████	nie dotyczy
100 mg + 5 mg	30 tabl.	████	████	████	nie dotyczy
100 mg + 10 mg	30 tabl.	████	████	████	nie dotyczy

Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt preparatów losartanu i amlodypiny sprzedawanych oddzielnie	Koszt preparatu Alortia	Różnica kosztów (Alortia vs osobne preparaty losartanu i amlodypiny)	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	████	████	████	████
50 mg + 5 mg	60 tabl.	████	████	████	████
50 mg + 5 mg	90 tabl.	████	████	████	████
50 mg + 10 mg	30 tabl.	████	████	████	████
50 mg + 10 mg	60 tabl.	████	████	████	████
50 mg + 10 mg	90 tabl.	████	████	████	████
100 mg + 5 mg	30 tabl.	████	████	████	████
100 mg + 10 mg	30 tabl.	████	████	████	████

3.1.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od wysokości ceny preparatów losartanu i amlodypiny, Alortia jest tańszą opcją terapeutyczną dla płatnika publicznego – tabele 8, 10 i 12. W perspektywie wspólnej Alortia dla minimalnej ceny preparatów losartanu i amlodypiny jest opcją znacznie droższą (tabela 11), ale jednocześnie dla maksymalnej ceny preparatów losartanu i amlodypiny jest opcją znacznie tańszą (tabela 13). Jednocześnie należy podkreślić, że przy istniejących regulacjach prawnych (ustalenie limitu na podstawie jednej z dwóch substancji, w tym wypadku losartanu), nie istnieje cena progu dla preparatu Alortia w analizie wykonywanej z perspektywy płatnika publicznego (tj. niezależnie od ceny preparatu, koszt refundacji będzie zawsze niższy od refundacji losartanu i amlodypiny sprzedawanych osobno).

Tabela 8. Wyniki analizy wrażliwości, scenariusz A – perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt refundacji preparatów losartanu i amlodypiny sprzedawanych oddzielnie	Koszt refundacji preparatu Alortia	Różnica kosztów (Alortia vs osobne preparaty losartanu i amlodypiny)	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	15,33 zł	██████	██████	nie dotyczy
50 mg + 5 mg	60 tabl.	15,33 zł	██████	██████	nie dotyczy
50 mg + 5 mg	90 tabl.	15,33 zł	██████	██████	nie dotyczy
50 mg + 10 mg	30 tabl.	20,43 zł	██████	██████	nie dotyczy
50 mg + 10 mg	60 tabl.	20,43 zł	██████	██████	nie dotyczy
50 mg + 10 mg	90 tabl.	20,43 zł	██████	██████	nie dotyczy
100 mg + 5 mg	30 tabl.	25,55 zł	██████	██████	nie dotyczy
100 mg + 10 mg	30 tabl.	30,65 zł	██████	██████	nie dotyczy

Tabela 9. Wyniki analizy wrażliwości, scenariusz A – perspektywa wspólna.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt preparatów losartanu i amlodypiny sprzedawanych oddzielnie	Koszt preparatu Alortia	Różnica kosztów (Alortia vs osobne preparaty losartanu i amlodypiny)	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	22,66 zł	██████	██████	██████
50 mg + 5 mg	60 tabl.	22,66 zł	██████	██████	██████
50 mg + 5 mg	90 tabl.	22,66 zł	██████	██████	██████
50 mg + 10 mg	30 tabl.	30,17 zł	██████	██████	██████
50 mg + 10 mg	60 tabl.	30,17 zł	██████	██████	██████
50 mg + 10 mg	90 tabl.	30,17 zł	██████	██████	██████
100 mg + 5 mg	30 tabl.	37,81 zł	██████	██████	██████
100 mg + 10 mg	30 tabl.	45,32 zł	██████	██████	██████

Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości, scenariusz B – perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt refundacji preparatów losartanu i amlodypiny sprzedawanych oddzielnie	Koszt refundacji preparatu Alortia	Różnica kosztów (Alortia vs osobne preparaty losartanu i amlodypiny)	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	12,38 zł	██████	██████	nie dotyczy
50 mg + 5 mg	60 tabl.	12,38 zł	██████	██████	nie dotyczy
50 mg + 5 mg	90 tabl.	12,38 zł	██████	██████	nie dotyczy
50 mg + 10 mg	30 tabl.	16,41 zł	██████	██████	nie dotyczy
50 mg + 10 mg	60 tabl.	16,41 zł	██████	██████	nie dotyczy
50 mg + 10 mg	90 tabl.	16,41 zł	██████	██████	nie dotyczy
100 mg + 5 mg	30 tabl.	20,74 zł	██████	██████	nie dotyczy
100 mg + 10 mg	30 tabl.	24,76 zł	██████	██████	nie dotyczy

Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości, scenariusz B – perspektywa wspólna.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt preparatów losartanu i amlodypiny sprzedawanych oddzielnie	Koszt preparatu Alortia	Różnica kosztów (Alortia vs osobne preparaty losartanu i amlodypiny)	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	17,70 zł	██████	██████	██████
50 mg + 5 mg	60 tabl.	17,70 zł	██████	██████	██████
50 mg + 5 mg	90 tabl.	17,70 zł	██████	██████	██████
50 mg + 10 mg	30 tabl.	23,45 zł	██████	██████	██████
50 mg + 10 mg	60 tabl.	23,45 zł	██████	██████	██████
50 mg + 10 mg	90 tabl.	23,45 zł	██████	██████	██████
100 mg + 5 mg	30 tabl.	29,64 zł	██████	██████	██████
100 mg + 10 mg	30 tabl.	35,39 zł	██████	██████	██████

Tabela 12. Wyniki analizy wrażliwości, scenariusz C – perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt refundacji preparatów losartanu i amlodypiny sprzedawanych oddzielnie	Koszt refundacji preparatu Alortia	Różnica kosztów (Alortia vs osobne preparaty losartanu i amlodypiny)	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	15,33 zł	██████	██████	██████
50 mg + 5 mg	60 tabl.	15,33 zł	██████	██████	██████
50 mg + 5 mg	90 tabl.	15,33 zł	██████	██████	██████
50 mg + 10 mg	30 tabl.	20,43 zł	██████	██████	██████
50 mg + 10 mg	60 tabl.	20,43 zł	██████	██████	██████
50 mg + 10 mg	90 tabl.	20,43 zł	██████	██████	██████
100 mg + 5 mg	30 tabl.	25,56 zł	██████	██████	██████
100 mg + 10 mg	30 tabl.	30,66 zł	██████	██████	██████

Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości, scenariusz C – perspektywa wspólna.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt preparatów losartanu i amlodypiny sprzedawanych oddzielnie	Koszt preparatu Alortia	Różnica kosztów (Alortia vs osobne preparaty losartanu i amlodypiny)	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	40,47 zł	██████	██████	██████
50 mg + 5 mg	60 tabl.	40,47 zł	██████	██████	██████
50 mg + 5 mg	90 tabl.	40,47 zł	██████	██████	██████
50 mg + 10 mg	30 tabl.	54,96 zł	██████	██████	██████
50 mg + 10 mg	60 tabl.	54,96 zł	██████	██████	██████
50 mg + 10 mg	90 tabl.	54,96 zł	██████	██████	██████
100 mg + 5 mg	30 tabl.	66,45 zł	██████	██████	██████
100 mg + 10 mg	30 tabl.	80,94 zł	██████	██████	██████

3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu

3.2.1 Scenariusz podstawowy

Dla perspektywy płatnika publicznego, koszt refundacji miesięcznej terapii preparatem Alortia waha się od [REDACTED] zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0745 daje CER w wysokości [REDACTED] zł. Dla porównania, koszty refundacji miesięcznej terapii preparatami losartanu i amlodypiny wahają się od 14,99 zł do 29,98 zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0745 daje CER w wysokości od 201,08 zł do 402,16 zł – tabela 14.

Dla perspektywy wspólnej, koszt miesięcznej terapii preparatem Alortia waha się od [REDACTED] zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0745 daje CER w wysokości [REDACTED] zł. Dla porównania, koszty miesięcznej terapii preparatami losartanu i amlodypiny wahają się od 27,00 zł do 53,99 zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0745 daje CER w wysokości od 362,19 zł do 724,24 zł – tabela 15.

Tabela 14. Analiza ilorazu efektu i kosztu – scenariusz podstawowy, perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 15. Analiza ilorazu efektu i kosztu – scenariusz podstawowy, perspektywa wspólna.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

3.2.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej. Wnioskowanie w zakresie zmiany ceny preparatów losartanu i amlodypiny (scenariusze A, B i C) jest analogiczne do wnioskowania przedstawionego w rozdziale 3.1.2, tj. dla płatnika publicznego niezależnie od wysokości ceny preparatów losartanu i amlodypiny, Alortia ma niższy CER w porównaniu do preparatów losartanu i amlodypiny podawanych osobno (tabele 16, 18 i 20). W perspektywie wspólnej Alortia dla minimalnej ceny preparatów losartanu i amlodypiny ma wyższy CER (tabela 19), ale jednocześnie dla maksymalnej ceny preparatów losartanu i amlodypiny ma niższy CER (tabela 21). W zakresie testowania zmienności parametru efektu zdrowotnego zależnego od wieku populacji, analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od perspektywy analizy, Alortia ma niższy CER w porównaniu do preparatów losartanu i amlodypiny podawanych osobno – tabele od 22 do 33.

Tabela 16. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz A, perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 17. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz A, perspektywa wspólna.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 18. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz B, perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 19. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz B, perspektywa wspólna.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 20. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz C, perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 21. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz C, perspektywa wspólna.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 22. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D1, perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 23. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D1, perspektywa wspólna.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 24. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D2, perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 25. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D2, perspektywa wspólna.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 26. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D3, perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 27. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D3, perspektywa wspólna.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 28. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D4, perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 29. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D4, perspektywa wspólna.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 30. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D5, perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 31. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D5, perspektywa wspólna.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 32. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D6, perspektywa płatnika publicznego.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 33. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D6, perspektywa wspólna.

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt Alortia	QALY Alortia	CER Alortia	Koszt amlodypina i losartan	QALY amlodypina i losartan	CER amlodypina i losartan	Cena progowa (cena zbytu netto)
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■	■	■	■

4 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy była ocena ekonomiczna zastosowania preparatu Alortia® (losartan potasowy + amlodypina bezylanu) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Analizę kosztów terapii lekiem złożonym, jakim jest Alortia®, przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej amlodypiną i losartanem dawkowanymi osobno w dawkach identycznych jak te zastosowane w produkcie Alortia®.

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę preparatu złożonego losartanu i amlodypiny (Alortia®) w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu do terapii skojarzonej losartanem i amlodypiną w oddzielnych tabletkach, wykonano analizę minimalizacji kosztów. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków, ponieważ koszty podania leczenia i monitorowania leczenia będą takie same dla preparatu złożonego oraz preparatów losartanu i amlodypiny podawanych oddzielnie. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej, przyjmując 30-dniowy horyzont analizy. Koszty terapii amlodypiną i losartanem szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 24.06.2014.

Analiza podstawowa wykazała, że:

- Dla scenariusza podstawowego, w którym porównywano koszty preparatów Alortia® ze średnimi ważonymi udziałem w rynku kosztami terapii losartanem i amlodypiną, koszty terapii preparatem Alortia® były niższe dla wszystkich wprowadzonych na rynek preparatów Alortia® zarówno dla perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej.
- Dla perspektywy płatnika publicznego, koszt refundacji miesięcznej terapii preparatem Alortia® waha się od ██████████ zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0745 daje CER w wysokości od ██████████ zł. Dla porównania, koszty refundacji miesięcznej terapii preparatami losartanu i amlodypiny wahają się od 14,99 zł do 29,98 zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0745 daje CER w wysokości od 201,08 zł do 402,16 zł. Przy istniejących regulacjach prawnych (ustalenie limitu na podstawie jednej z dwóch substancji, w tym wypadku losartanu), nie istnieje cena progowa dla preparatu Alortia® w analizie wykonywanej z perspektywy płatnika publicznego (tj. niezależnie od ceny preparatu, koszt refundacji będzie zawsze niższy od refundacji losartanu i amlodypiny sprzedawanych osobno).
- Dla perspektywy wspólnej, koszt miesięcznej terapii preparatem Alortia® waha się od 25,22 zł do 48,78 zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0745 daje CER w wysokości od ██████████ zł. Dla porównania, koszty miesięcznej terapii preparatami losartanu i amlodypiny wahają się od 27,00 zł do 53,99 zł, co dla efektu zdrowotnego opisanego QALY równego 0,0745 daje CER w wysokości od 362,19 zł do 724,24 zł. Cena zbytu netto, dla której koszty terapii

preparatem Alortia® zrównują się z kosztami leczenia losartanem i amlodypiną podawanymi w oddzielnych tabletkach jest zawsze wyższa od ceny wnioskowanej przez wnioskodawcę i wynosi w zależności od preparatu [REDACTED]

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od wysokości ceny preparatów losartanu i amlodypiny, Alortia® jest zawsze tańszą opcją terapeutyczną dla płatnika publicznego. W perspektywie wspólnej Alortia® dla minimalnej ceny preparatów losartanu i amlodypiny jest opcją znacznie droższą, ale jednocześnie dla maksymalnej ceny preparatów losartanu i amlodypiny jest opcją znacznie tańszą.

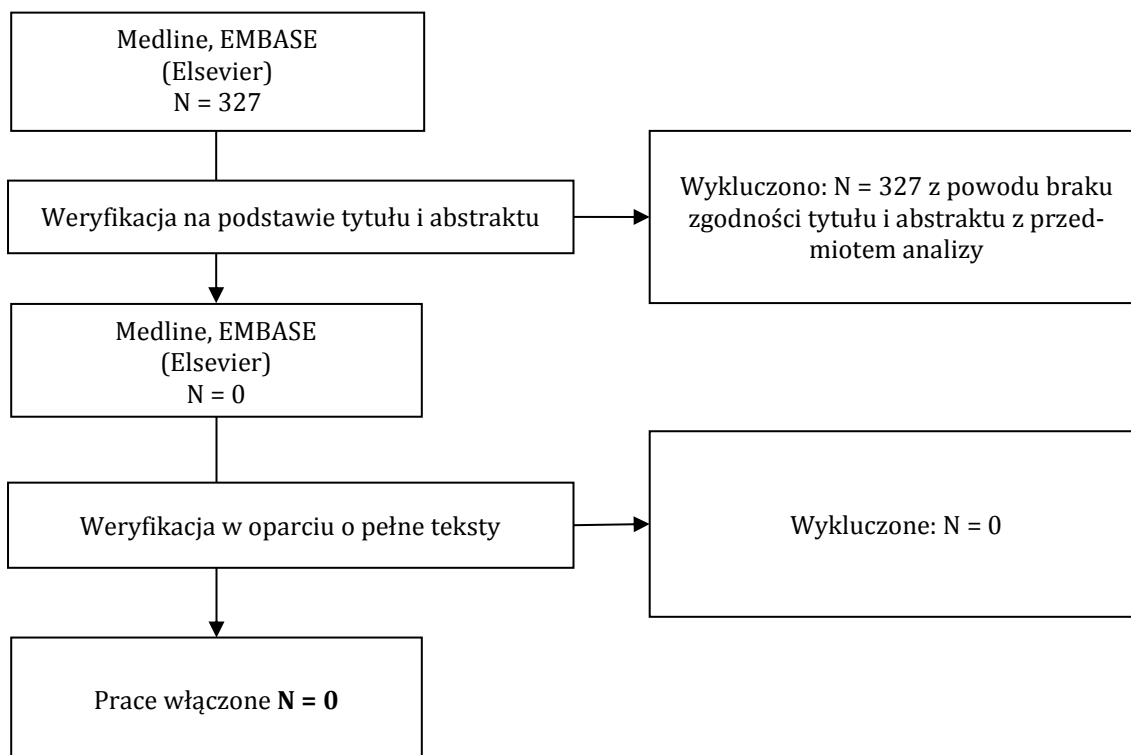
Podsumowując, analiza minimalizacji kosztów wykazała, że zarówno dla perspektywy wspólnej, jak i perspektywy płatnika publicznego, Alortia® niezależnie od dawki jest tańszą opcją terapeutyczną w stosunku do preparatów losartanu i amlodypiny stosowanych oddzielnie. Dla perspektywy płatnika publicznego, Alortia® jest tańszą opcją terapeutyczną również w porównaniu do najtańszych refundowanych preparatów losartanu i amlodypiny stosowanych oddzielnie.

Aneks 1. Strategia przeglądu dla badań ekonomicznych

Tabela 34. Strategia przeszukiwania bazy Medline i EMBASE (Elsevier) – data przeszukiwania: 17.06.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	665 334
#2	'amlodipine'/exp OR 'amlodipine'	17 931
#3	'losartan'/exp OR 'losartan'	19 980
#4	#2 AND #3	3438
#5	#1 AND #4	2833
#6	'economic aspect'/exp OR 'economic aspect'	1 123 898
#7	#5 AND #6	327

Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych

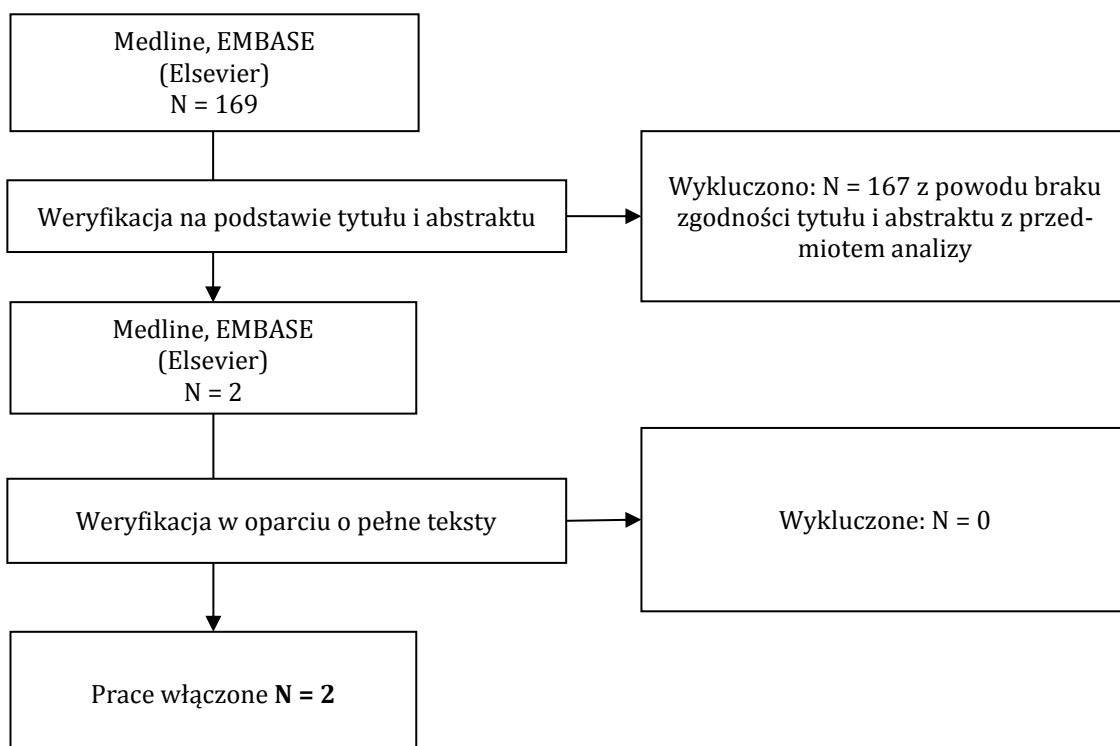


Aneks 3. Strategia przeglądu wartości użyteczności

Tabela 35. Strategia przeszukiwania bazy Medline i EMBASE (Elsevier) – data przeszukiwania: 17.06.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'hypertension'/exp OR 'hypertension'	665 334
#2	'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis'	6039
#3	#1 AND #2	169

Aneks 4. Selekcja badań dotyczących wartości użyteczności



Aneks 5. Prace dotyczące wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie

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.

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.

Aneks 6. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.1.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	1.4	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:		
	- oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.2	
	- oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	3.2	
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowana technologia,	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowana technologia – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
	d) oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
	e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.5	
f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.5; 2.6		
	g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	osobny arkusz Excel	
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	3.1; 3.2	analiza minimalizacji kosztów
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	3.1; 3.2	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 a-i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 6, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	3.1; 3.2	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.1; 3.2	
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.		

	Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	3.1; 3.2	
	b) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	3.1; 3.2	
	c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?	3.1; 3.2	
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	Nie dotyczy	
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Aneks 3, 4	
	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
9	a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.7	
	b) uzasadnienie zakresów zmienności,	2.7	
	c) oszacowanie przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.1.2; 3.2.2	
	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
18	a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	2.2	
	b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	2.2	
19	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	2.3	przyjęto 30 dniowy horyzont
20	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	Aneks 1-4	
	Ogólne adnotacje	Rozdział	Komentarz
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
43	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.....	13
Tabela 2. Koszty mg amlodypiny i losartanu.....	20
Tabela 3. Koszty preparatu Alortia.....	21
Tabela 4. Wartości użyteczności użyte w analizie.....	22
Tabela 5. Zestawienie parametrów testowanych w analizie wrażliwości.....	23
Tabela 6. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego.....	25
Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.....	25
Tabela 8. Wyniki analizy wrażliwości, scenariusz A – perspektywa płatnika publicznego.....	27
Tabela 9. Wyniki analizy wrażliwości, scenariusz A – perspektywa wspólna.....	27
Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości, scenariusz B – perspektywa płatnika publicznego.....	28
Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości, scenariusz B – perspektywa wspólna.....	28
Tabela 12. Wyniki analizy wrażliwości, scenariusz C – perspektywa płatnika publicznego.....	29
Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości, scenariusz C – perspektywa wspólna.....	29
Tabela 14. Analiza ilorazu efektu i kosztu – scenariusz podstawowy, perspektywa płatnika publicznego.....	31
Tabela 15. Analiza ilorazu efektu i kosztu – scenariusz podstawowy, perspektywa wspólna.....	31
Tabela 16. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz A, perspektywa płatnika publicznego.....	33
Tabela 17. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz A, perspektywa wspólna.....	33
Tabela 18. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz B, perspektywa płatnika publicznego.....	34
Tabela 19. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz B, perspektywa wspólna.....	34
Tabela 20. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz C, perspektywa płatnika publicznego.....	35
Tabela 21. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz C, perspektywa wspólna.....	35
Tabela 22. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D1, perspektywa płatnika publicznego.....	36
Tabela 23. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D1, perspektywa wspólna.....	36
Tabela 24. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D2, perspektywa płatnika publicznego.....	37
Tabela 25. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D2, perspektywa wspólna.....	37
Tabela 26. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D3, perspektywa płatnika publicznego.....	38
Tabela 27. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D3, perspektywa wspólna.....	38

Tabela 28. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D4, perspektywa płatnika publicznego.....	39
Tabela 29. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D4, perspektywa wspólna.....	39
Tabela 30. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D5, perspektywa płatnika publicznego.....	40
Tabela 31. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D5, perspektywa wspólna.....	40
Tabela 32. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D6, perspektywa płatnika publicznego.....	41
Tabela 33. Analiza ilorazu efektu i kosztu – analiza wrażliwości, scenariusz D6, perspektywa wspólna.....	41
Tabela 34. Strategia przeszukiwania bazy Medline i EMBASE (Elsevier) – data przeszukiwania: 17.06.2014.....	44
Tabela 35. Strategia przeszukiwania bazy Medline i EMBASE (Elsevier) – data przeszukiwania: 17.06.2014.....	46

Piśmiennictwo

- ¹ dr med. Gajewski P (red.) (2012). *Interna Szczeklika 2012*. Kraków: Medycyna Praktyczna
- ² <http://www.forumfarmaceutyczne.pl/index.php/aktualnoci/39-news/317-diagnoza-stanu-zdrowia-polakow-wedug-natpol-2011>
- ³ Zespół redagujący: Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K, Tykarski A, Dziwura J. Zasadę postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.
- ⁴ Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. Tłumaczenie: dr n. med. Jędrusik P, dr n. med. Wysocka A
- ⁵ Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *European Heart Journal* (2011) 32, 2499–2506
- ⁶ Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension*. 2009;53:480–486.
- ⁷ Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755–62.
- ⁸ Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL on the behalf of American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* 2010; 4(1): 42–50
- ⁹ Ruzicka M, Leenen FH. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs*. 2001;61:943-954.
- ¹⁰ Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *The American Journal of Medicine* 2009;122: 290-300
- ¹¹ Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427-1434.

- ¹² Dezii CM. Medication noncompliance: what is the problem? *Manag Care*. 2000;9(9 Suppl):7-12.
- ¹³ Ziegelstein RC. Adherence to medication regimens and recommended lifestyle changes in patients with cardiovascular disease. *Adv Stud Med*. 2003;3:150-156.
- ¹⁴ Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart*. 1998;80:437-441.
- ¹⁵ Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine* (2007) 120, 713-719.
- ¹⁶ Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Wu EQ, Bensimon AG. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Current Medical Research and Opinion* 2010;26(9):2065-2076
- ¹⁷ Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents - A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407.
- ¹⁸ Kale S, Patil A, Mandlecha RH, Compliance and adverse drug effects of antihypertensives in rural India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2011;5(4):775-779
- ¹⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56). Dostęp on-line: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=C50810E1F5C6E9CBC610740AE311AF35?year=2014&act=56>
- ²⁰ Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do marca 2014 r. Dostęp on-line: http://www.nfz.gov.pl/new/art/6198/refundacja_sty_marz_2014.xls
- ²¹ Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn*. 2010 Jul;120(7-8):276-81.
- ²² 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.

²³ 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.