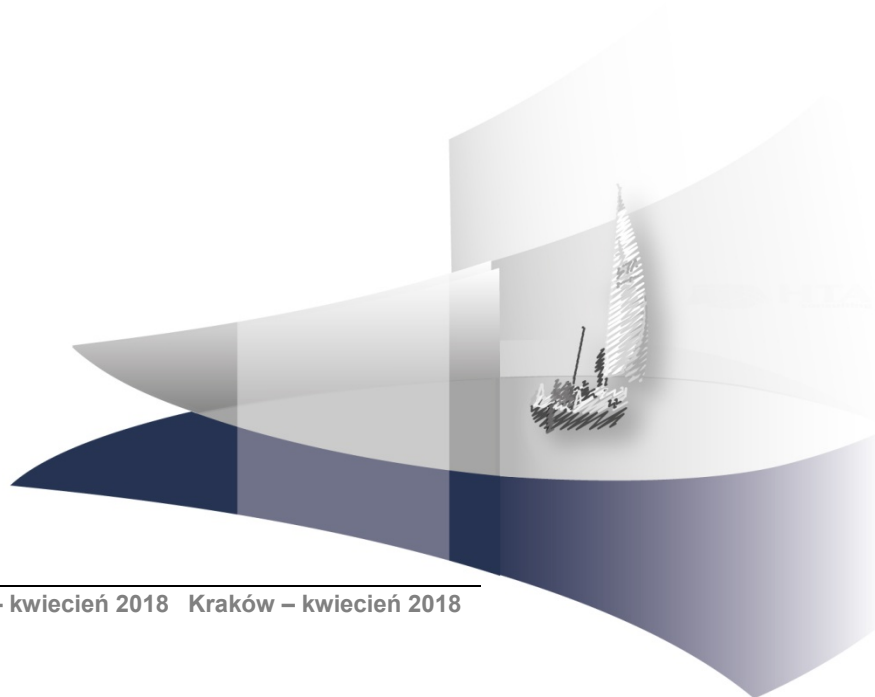


ANALIZA EKONOMICZNA

**WALSARTAN / ROZUWASTATYNA (VALAROX) W TERAPII
DOROSŁYCH Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM, Z DUŻYM
SZACOWANYM RYZYKIEM PIERWSZEGO ZDARZENIA
SERCOWO-NACZYNIOWEGO LUB Z WSPÓŁWYSTĘPUJĄCĄ
HIPERCHOLESTEROLEMIĄ**

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: grudzień 2017

Analizę uzupełniono w celu dostosowania do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie znak OT.4330.6.2018.AKa.JW.4. Uzupełnienie zakończono dnia 25.04.2018 r.

Kierownik projektu: ██████████

Autorzy:

██████████ metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy
██████████ metodyka analizy, opracowanie pliku obliczeniowego, opracowanie tekstu analizy
██████████ metodyka analizy, koordynacja prac, opracowanie tekstu analizy
██████████ uzupełnienie analizy w celu dostosowania do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: ██████████

Korekta językowa: ██████████

Kontrola merytoryczna: ██████████

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

KRKA-Polska Sp. z o.o.

ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa, Polska

Zamawiającego reprezentowała:

████████████████████

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE	9
1.1. Cel.....	9
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Interwencja oceniana	15
1.4. Komparatory.....	17
1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów	17
1.4.2. Walsartan.....	18
1.4.3. Rozuwastatyna	19
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	21
2. METODYKA	24
2.1. Technika analityczna.....	24
2.2. Populacja docelowa	24
2.3. Porównywane interwencje	24
2.4. Perspektywa analizy	24
2.5. Horyzont czasowy analizy.....	25
2.6. Efekty zdrowotne.....	25
2.7. Koszty.....	25
2.8. Dyskontowanie.....	26
2.9. Analiza wrażliwości	26
3. DANE ŹRÓDŁOWE	27
3.1. Dawkowanie leków.....	27
3.2. Pacjenci 75+.....	27
3.3. Użyteczności stanów zdrowia	28
3.4. Przestrzeganie zaleceń.....	28
3.5. Koszty.....	29
3.5.1. Koszty preparatu Valarox.....	29
3.5.2. Koszty preparatów zawierających VAL i ROS.....	31
4. WYNIKI.....	33

4.1. Refundacja Valarox w nowej grupie limitowej.....	33
4.1.1. Perspektywa płatnika publicznego	33
4.1.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	35
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	39
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	39
5.2. Wyniki.....	40
6. WALIDACJA.....	50
6.1. Walidacja wewnętrzna	50
6.2. Walidacja konwergencji.....	50
6.3. Walidacja zewnętrzna	50
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	51
8. OGRANICZENIA.....	53
9. DYSKUSJA	54
10. BIBLIOGRAFIA	56
11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	59
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	61
ANEKS A.....	64
A.1. Strategie wyszukiwania - analizy ekonomiczne	64
A.2. Oszacowanie współczynnika CUR	67
A.3. Oszacowanie cen progowych CUR – porównanie z najtańszą kombinacją leków zawierających rozuwastyny i walsartan	68
A.3.1. Perspektywa płatnika publicznego	68
A.3.2. Perspektywa płatnika publicznego + pacjentów	69
A.3.3. Analiza wrażliwości	71

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia, 5 poziomowy (<i>EuroQol 5D five-level</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

- OR** Iloraz szans
(*Odds Ratio*)
- PL** Program Lekowy
- PLC** Placebo
- QALY** Lata życia skorygowane jakością
(*Quality-Adjusted Life Years*)
- RCT** Randomizowane badanie kliniczne
(*Randomized Controlled Trial*)
- RR** Ryzyko względne
(*Relative Risk*)
- RSS** Umowa podziału ryzyka
(*Risk Sharing Scheme*)
- SO** Standardowa opieka
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych jednotabletkowej terapii skojarzonej (preparat Valarox) zawierającej walsartan (VAL) i rozuwastatynę (ROS) w terapii nadciśnienia tętniczego (NT) u dorosłych pacjentów, skutecznie leczonych dotychczas za pomocą terapii złożonej z VAL i ROS podawanych rozłącznie w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV) lub w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej), mieszanej dyslipidemii (typu IIb) lub homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (kody ICD-10: I10–I15, E78.0, E78.2).

■ Metodyka

Niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy klinicznej.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w analizie klinicznej przeprowadzono w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących jednotabletkową terapię VAL/ROS względem terapii skojarzonej VAL i ROS podawanych w osobnych preparatach. W tej sytuacji analizę kliniczną oparto na wynikach badania RCT, w którym przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej VAL i ROS podawanych w osobnych preparatach względem monoterapii VAL oraz ROS. Takie postępowanie uznano za uzasadnione, gdyż połączenie obu substancji czynnych w jednej tabletkie nie wpływa na profil farmakologiczny obu leków, przez co aktywność poszczególnych substancji czynnych stosowanych w jednotabletkowej terapii złożonej pozostaje na niezmiennym poziomie w odniesieniu do terapii skojarzonej tymi lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach. Z kolei porównanie terapii wielolekowej z poszczególnymi interwencjami składowymi jest podejściem rekomendowanym przez WHO w ramach oceny efektywności klinicznej leczenia skojarzonego.

W świetle przytoczonych faktów za uzasadnione uznano przeprowadzenie analizy ekonomicznej w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, zakładając finansowanie preparatu w ramach nowej grupy limitowej z odpłatnością 30%. Przyjmując przy tym, że średnia liczba dawek jaką przyjmuje pacjent w ciągu roku to 365,25.

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. Ze względu na przyjęty horyzont czasowy nie dyskontowano wyników. Oceny niepewności dokonano za pomocą jednokierunkowej analizy wrażliwości.

■ Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych jednotabletkowej terapii skojarzonej (preparat Valarox) zawierającej walsartan (VAL) i rozuwastatynę (ROS) w terapii nadciśnienia tętniczego (NT) u dorosłych pacjentów, skutecznie leczonych dotychczas za pomocą terapii złożonej z VAL i ROS podawanych rozłącznie w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV) lub w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej), mieszanej dyslipidemii (typu IIb) lub homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (kody ICD-10: I10–I15, E78.0, E78.2).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Dorośli pacjenci z NT, skutecznie leczeni za pomocą VAL i ROS podawanych w osobnych tabletkach, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia CV, lub z współwystępowaniem jednej z poniższych chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),
- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

Kody ICD-10: I10–I15, E78.0, E78.2

Interwencja

Preparat Valarox (jednotabletkowe połączenie VAL/ROS) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

Komparatory

VAL + ROS stosowane w osobnych tabletkach, w tych samych dawkach co w produkcie leczniczym Valarox.

Punkty końcowe

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto (zł).

1.2. Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze (NT)

NT określa się stan, w którym występuje trwale podwyższenie ciśnienia krwi w układzie tętniczym krążenia dużego. Przyjętymi wartościami progowymi definiującymi chorobę jest ciśnienie tętnicze skurczowe (SBP) ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe (DBP) ≥ 90 mm Hg. [1]

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację NT zaproponowaną przez *European Society of Hypertension* (ESH) i *European Society of Cardiology* (ESC) i przyjętą przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT). W ramach tej klasyfikacji wyróżnia się 3 stopnie NT oraz izolowane nadciśnienie skurczowe.

Tabela 1.
Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego wg ESH/ESC [2]

Kategoria	SBP [mm Hg]		DBP [mm Hg]
Optymalne	<120	i	<80
Prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
Wysokie prawidłowe	130–139	i/lub	85–89
NT 1. stopnia	140–159	i/lub	90–99
NT 2. stopnia	160–179	i/lub	100–109
NT 3. stopnia	≥ 180	i/lub	≥ 110
Izolowane nadciśnienie skurczowe	≥ 140	i	<90

NT stanowi jednostkę chorobową o niejednorodnej etiologii. W 95% przypadków nie można ustalić przyczyny choroby, określa się ją wówczas jako NT pierwotne lub samoistne. U ok. 5% chorych rozpoznaje się wtórne NT, którego przyczyną są określone procesy chorobowe w tym m.in. choroba miąższu nerek, obturacyjny bezdech senny czy choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego. Nadciśnienie wtórne może być również wywołane niektórymi lekami np. sympatykomimetykami czy kortykosteroidami, jak również silnym stresem np. w wyniku oparzeń, odstawienia alkoholu u osób uzależnionych, związanym z dużymi zabiegami chirurgicznymi. [1]

NT jest chorobą przewlekłą. U części pacjentów ma charakter chwiejny i na ogół nie prowadzi do rozwoju powikłań. U pozostałych pacjentów obserwuje się utrwalone NT, które może doprowadzić do wystąpienia wielu powikłań narządowych, w tym udaru mózgu czy zawału mięśnia sercowego. [1]

Podstawowym badaniem diagnostycznym pozwalającym na stwierdzenie NT jest prawidłowo wykonany gabinetowy pomiar ciśnienia krwi tętniczej. Ponadto bardzo istotna jest ocena kliniczna pacjenta ze stwierdzonym NT, która obejmuje:

- ocenę czynników ryzyka CV,
- zidentyfikowanie ewentualnych chorób współistniejących i powikłań narządowych,
- ustalenie przyczyn NT (pierwotne / wtórne). [2]

W ramach leczenia NT stosuje się leczenie nefarmakologiczne (zmiana stylu życia) oraz leczenie farmakologiczne (za pomocą leków hipotensyjnych).

Do głównych grup leków hipotensyjnych, wymienianych w wytycznych jako podstawowe do stosowania w monoterapii oraz terapii skojarzonej, o udowodnionej istotnej redukcji śmiertelności i ryzyka zdarzeń CV u osób z NT, należą:

- beta-blokery,
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I),
- blokery receptora AT1R (ARB),
- diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne,
- blokery kanału wapniowego [2].

Hipercholesterolemia

Hipercholesterolemia to stan zwiększonego stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) w osoczu. Nie wyznaczono konkretnej wartości progowej dla stężenia LDL, która definiowałaby hipercholesterolemię, natomiast stężenia cholesterolu przyjęte jako nieprawidłowe to LDL $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) oraz cholesterol całkowity (TC) $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl). [1]

Hipercholesterolemia według tradycyjnego podziału zaburzeń lipidowych Fredricksona jest klasyfikowana jako podtyp IIa. Podwyższone stężenie LDL występuje również w dyslipidemii mieszanej (typ IIb). Szczegółową klasyfikację przedstawia poniższa tabela.

Tabela 2.
Klasyfikacja zaburzeń lipidowych wg Fredricksona [3]

Rodzaj	Frakcja lipoprotein występująca w nadmiarze	Powiązane zaburzenia kliniczne
I	Chylomikrony ($\uparrow\uparrow$ TG, \uparrow TC)	<ul style="list-style-type: none">• Niedobór lipazy lipoproteinowej• Niedobór apolipoproteiny C-II
IIa	LDL (\uparrow TC)	<ul style="list-style-type: none">• Rodzinna hipercholesterolemia• Hipercholesterolemia wielogenowa

Rodzaj	Frakcja lipoprotein występująca w nadmiarze	Powiązane zaburzenia kliniczne
		<ul style="list-style-type: none">• Wtórna hipercholesterolemia (niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy)• Rodzinna hiperlipidemia mieszana
IIb	LDL i VDL (↑ TG, ↑TC)	<ul style="list-style-type: none">• Hiperlipidemia mieszana
III	Remnanty VLDL i chylomikronów (↑ TG, ↑TC)	<ul style="list-style-type: none">• Dysbetalipoproteinemia
IV	VLDL (↑ TG)	<ul style="list-style-type: none">• Rodzinna hipertriglicerydemia• Rodzinna hiperlipidemia mieszana• Wtórna hipertriglicerydemia
V	Chylom krony i VLDL (↑↑ TG, ↑TC)	<ul style="list-style-type: none">• Cukrzyca

Ponadto w zależności od rodzaju czynnika etiologicznego wyróżnia się hipercholesterolemię pierwotną, u podłoża której upatruje się przeważnie czynniki genetyczne i środowiskowe, oraz hipercholesterolemię wtórną, rozwijająca się najczęściej w konsekwencji innych chorób. [1] Udowodniono, że hipercholesterolemia odgrywa kluczową rolę w rozwoju chorób CV [4].

Postępowanie w przypadku hipercholesterolemii jest złożone i zależy od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL, a także od tego do jakiej grupy ryzyka CV zakwalifikowany jest pacjent. W ramach leczenia, podobnie jak w przypadku osób z NT stosuje się leczenie nefarmakologiczne (zmiana stylu życia) oraz leczenie farmakologiczne (za pomocą leków hipolipemizujących).

Celem leczenia farmakologicznego jest zmniejszenie stężenia LDL w osoczu pacjenta. Do leków o takim działaniu można zaliczyć:

- statyny,
- żywice jonowymienne (leki wiążące kwasy żółciowe),
- kwas nikotynowy,
- ezetymib,
- inhibitory PCSK9.

Statyny są podstawą terapii hipercholesterolemii. Stosowane są w monoterapii jako pierwsza linia leczenia w tym wskazaniu lub w skojarzeniu z innymi lekami w kolejnych liniach leczenia. [5]

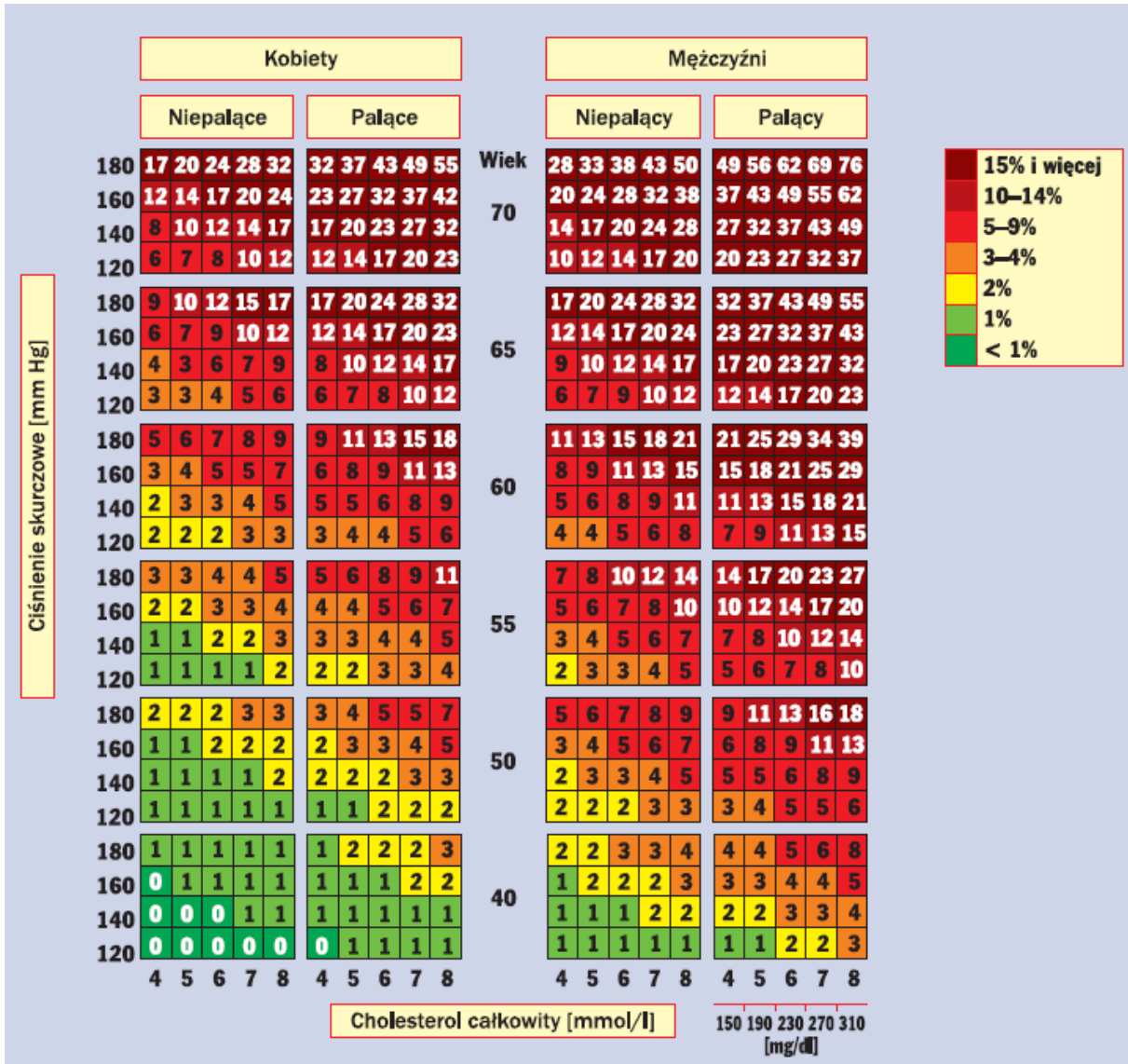
Ocena ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV)

Ryzyko wystąpienia zdarzenia CV u danego pacjenta określa się na podstawie obecności czynników niemodyfikowalnych (płeć męska, wiek), oraz czynników, do których należą palenie papierosów oraz parametry laboratoryjne, a które można poddać modyfikacji za pomocą interwencji farmakologicznych lub nefarmakologicznych. Hipercholesterolemia i NT wymieniane są jako jedne z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka zachorowania na choroby CV. [6]

Określenie całkowitego ryzyka CV przeprowadza się z wykorzystaniem narzędzi opracowanych w oparciu o obserwacje przeprowadzone w dużych, wysoce reprezentatywnych badaniach populacyjnych. Najnowsze wytyczne sformułowane przy współpracy Europejskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Miażdżycowego (EAS), dotyczące postępowania klinicznego u chorych z dyslipidemią, w celu oceny całkowitego ryzyka CV rekomendują wykorzystanie tablicy SCORE, opracowanej na podstawie danych pochodzących z dużej, reprezentatywnej dla Europy kohorty pacjentów [4]. System ten pozwala oszacować 10-letnie ryzyko wystąpienia pierwszego śmiertelnego zdarzenia CV (m.in. zawału serca, udaru mózgu, nagłego zgonu sercowego) na podstawie czynników ryzyka takich jak: wiek, płeć, stężenia TC, SBP i palenie tytoniu. Karta SCORE dedykowana jest do szacowania ryzyka CV w prewencji pierwotnej tj. u pacjentów bez zdarzeń CV w wywiadzie. Osoby z udokumentowaną chorobą CV zostają zakwalifikowane do grupy wysokiego ryzyka, niezależnie od wieku i stężenia cholesterolu.

Poniżej przedstawiono obowiązująca w Polsce skalibrowaną wersję karty (obecnie aktualną jest karta Pol-SCORE z 2015 roku) [7].

Rysunek 1.
Karta Pol-SCORE do oszacowania 10-letniego ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn CV (skalibrowana dla populacji polskiej)



Wg wytycznych ESC/EAS wyróżnia się 4 grupy ryzyka wystąpienia zdarzeń CV. Osoby z wyjściowym wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń CV nie muszą być poddawane ocenie na podstawie karty ryzyka i wymagają bezzwłocznego wdrożenia intensywnych środków zmniejszających ryzyko. [4]

Tabela 3.
Kategorie ryzyka wg wytycznych ESC/EAS 2016 [4]

Grupa ryzyka	Kryteria (wymagane wystąpienie jednej z wymienionych cech)
Bardzo wysokie ryzyko	<ul style="list-style-type: none">• udokumentowana CVD za pomocą badań inwazyjnych lub nieinwazyjnych, przebyty zawał serca, ostre zespoły wieńcowe, rewaskularyzacja wieńcowa, inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, udar niedokrwienny mózgu, choroba tętnic obwodowych• cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi (takimi jak mikroalbuminuria)• umiarkowana do ciężkiej przewlekła choroba nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²)• SCORE ≥ 10%
Wysokie ryzyko	<ul style="list-style-type: none">• znacznie podwyższone poziomy pojedynczych czynników ryzyka, takie jak dyslipidemie rodzinne i ciężkie• nadciśnienie tętnicze• SCORE ≥ 5% i < 10%.
Umiarkowane ryzyko	<ul style="list-style-type: none">• SCORE ≥ 1% i < 5% (Do tej grupy należy wiele osób w średnim wieku)
Niskie ryzyko	<ul style="list-style-type: none">• SCORE < 1%

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [8].

1.3. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory reduktazy HMG-CoA, inne połączenia; kod ATC: C10BX10.

Wskazania do stosowania:

Leczenie zastępcze u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie walsartanu i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia CV (profilaktyka ciężkich zdarzeń CV), lub w przypadku współwystępowania jednej z poniższych chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),
- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. [9]

Mechanizm działania:

Walsartan jako lek z grupy antagonistów receptora angiotensyny, działa hamująco na podtyp AT1-r, co prowadzi do zwiększonego stężenia angiotensyny II w osoczu. Zapobiega to skurczowi naczyń krwionośnych i skutkuje to zmniejszeniem oporu obwodowego.

Rozuwastatyna: to lek z grupy statyn, którego działanie polega na kompetycyjnej inhibicji reduktazy HMG-CoA, enzymu, który ogranicza szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, dzięki czemu zmniejsza się ich stężenie całkowite. [9]

Dawkowanie i schemat leczenia:

Zalecana dawka preparatu Valarox to jedna tabletkę na dobę. Produkt złożony jest wskazany u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stałych dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych jednocześnie. Dawkę produktu leczniczego Valarox należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii. [9]

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- czynna choroba wątroby w tym niewyjaśnione, utrzymujące się podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy oraz jakiegokolwiek podwyższenie aktywności aminotransferaz przekraczające trzykrotnie górną granicę normy,
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min),
- miopatia,
- jednoczesne leczenie cyklosporyną,
- ciąża i karmienie piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza,
- jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²). [9]

Działania niepożądane: Informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa preparatu Valarox pochodzą z danych zebranych dla obu leków stosowanych osobno:

- Walsartan: do działań niepożądanych występujących niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) należały: kaszel, ból brzucha, uczucie zmęczenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. Ponadto do działań niepożądanych o nieznanym częstości należały: małopłytkowość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, nadwrażliwość w tym choroba posurowicza, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia, zapalenie naczyń krwionośnych, zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd, bóle mięśni, niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy. [10]

- Rozuwastatyna: do występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych należały: cukrzyca, zawroty głowy, ból głowy, ból brzucha, nudności, zaparcia, bóle mięśni, astenia. Do działań niepożądanych o nieznanym częstości należały: depresja, neuropatia obwodowa, zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne), duszność, kaszel, biegunka, zespół Stevensa-Johnsona, immunozależna mioпатия martwicza, zaburzenia ścięgien (niekiedy powikłane zerwaniem), obrzęk. [11]

Rejestracja: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.11.2016 r. [9]

Refundacja: Obecnie produkt leczniczy Valarox nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: KRKA (Valarox).

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego / analizie klinicznej [8, 12].

1.4. Komparatory

1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wyboru komparatora dokonano na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [13].

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA [13] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a wybrane komparatory powinny stanowić interwencje, które w warunkach praktyki klinicznej w Polsce mogą zostać zastąpione przez walsartan/rozuwastatynę FDC. Ponadto zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [14].

Produkt Valarox stanowi jednotabletkowe połączenie walsartanu oraz rozuwastatyny wskazane do stosowania u osób, które stosują obecnie leczenie skojarzone tymi lekami w postaci osobnych tabletek. Wdrożenie leku Valarox stanowi więc odpowiedź na zalecenia WHO oraz innych towarzystw naukowych (np.: ESC, EAS) rekomendujących uproszczenie schematów wielolekowych terapii poprzez redukcję liczby przyjmowanych tabletek, co może prowadzić do zwiększenia skuteczności terapii poprzez poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich. Preparat Valarox w praktyce będzie zatem zastępował walsartan i rozuwastatynę podawane jednocześnie w postaci osobnych tabletek u osób z NT z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia CV lub w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa) lub mieszanej dyslipidemii (typu IIb). [4–6]

1.4.2. Walsartan

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II, kod ATC: C09CA03. [10]

Wskazania do stosowania:

- Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży od 6 do 18 roku życia,
- leczenie dorosłych pacjentów w stabilnym stanie klinicznym z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego,
- leczenie objawowej niewydolności serca u dorosłych pacjentów, w przypadku kiedy nie można zastosować ACE-I lub jako leczenie skojarzone z ACE-I, jeśli nie można użyć β -blokerów. [10]

Mechanizm działania:

Walsartan selektywnie blokuje AT-1r zapobiegając jego interakcji z angiotensyną II niezależnie od pochodzenia lub drogi jej syntezy. Angiotensyna II, substancja o silnym działaniu naczyniozwężającym, jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz istotnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu CV. Główne, istotne fizjologicznie działania angiotensyny II (skurcz naczyń, pobudzenie wydzielania aldosteronu, regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej oraz pobudzenie wzrostu komórek) odbywają się za pomocą AT1-r. [10]

Dawkowanie i schemat leczenia:

W terapii NT zalecana dawka początkowa walsartanu to 80 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 160 mg, a maksymalnie do 320 mg. [10]

Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- drugi i trzeci trymestr ciąży,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza,
- jednoczesne stosowanie ARB z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²). [10]

Działania niepożądane:

Do działań niepożądanych występujących niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) należały: kaszel, ból brzucha, uczucie zmęczenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. Ponadto do działań niepożądanych o nieznanym częstości należały: małopłytkowość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny,

zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, nadwrażliwość w tym choroba posurowicza, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia, zapalenie naczyń krwionośnych, zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd, bóle mięśni, niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy. [10]

Rejestracja: Produkt leczniczy dopuszczono do obrotu 4 kwietnia 2002 roku. [10]

Refundacja: Walsartan aktualnie jest finansowany ze środków publicznych w lecznictwie otwartym zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, jak również w następujących wskazaniach pozarejestrowanych: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) – u dzieci do 6 r.ż.; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 r.ż., leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 r.ż. Do preparatów objętych refundacją należą: Apo-Valsart, Avasart, Axudan, Bespres, Diovan, Ivisart, Nortivan, Tensart, Valsacor, Valsargen, Valsartan 123ratio, Valsartan Aurobindo, Valsotens, Valtap, Valzek, Vanatex, Walsartan KRKA. [15]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce:

Apotex Europe B.V. (Apo-Valsar); Laboratorios Liconsa, S.A (Avalsan, Simaldoz, Valcatuna); Polfarmex S.A. (Avasart); Sandoz GmbH (Axudan); Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o (Bespres,); Novartis Pharma GmbH (Diovan); Bioton S.A. (Ivisart); Gedeon Richter Polska Sp. z o.o (Nortivan, Valsartan Richter); Egis Pharmaceuticals PLC (Tensart); 123ratio Sp. z o.o. (Valsartan 123ratio); Krka, d.d., Novo mesto (Valsacor, tabl, Walsartan KRKA); Generics Ltd. (Valsargen); Aurobindo Pharma Limited (Valsartan Aurobindo); Ranbaxy Sp. z o.o. (Valsartan Ranbaxy); Actavis Group PTC ehf. (Valsotens); Zentiva, k.s. (Valtap); Celon Pharma S.A. (Valzek); Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A (Vanatex); PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. (Zelvartan). [16]

1.4.3. Rozuwastatyna

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory reduktazy HMG-CoA kod ATC: C10A A07. [11]

Wskazania do stosowania:

- Pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.
- rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe. [11]

Mechanizm działania:

Rozuwastatyna: to lek z grupy statyn, którego działanie polega na kompetycyjnej inhibicji reduktazy HMG-CoA, enzymu który ogranicza szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, dzięki czemu zmniejsza się ich stężenie całkowite. [11]

Dawkowanie i schemat leczenia:

Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę, zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak również u leczonych pozostałymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Jeśli to konieczne, po 4 tygodniach leczenia można zwiększyć dawkę. Zwiększenie dawki do 40 mg po kolejnych 4 tygodniach należy rozważyć tylko u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka zdarzeń CV, u których nie uzyskano spodziewanego efektu leczenia po zastosowaniu dawki 20 mg. [11]

Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- czynna choroba wątroby,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min),
- miopatia,
- leczenie cyklosporyną,
- wiek rozrodczy przy braku stosowania skutecznych metod antykoncepcji,
- ciąża, karmienie piersią. [11]

Działania niepożądane:

Do występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych należały: cukrzyca, zawroty głowy, ból głowy, ból brzucha, nudności, zaparcia, bóle mięśni, astenia. Do działań niepożądanych o nieznanym częstości należały: depresja, neuropatia obwodowa, zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne), duszność, kaszel, biegunka, zespół Stevensa-Johnsona, immunozależna miopatia martwicza, zaburzenia ścięgien (niekiedy powikłane zerwaniem), obrzęk. [11]

Rejestracja: Produkt leczniczy dopuszczono do obrotu 16 lutego 2009 roku. [11]

Refundacja: Rozuwastatyna aktualnie jest finansowana ze środków publicznych w lecznictwie otwartym w zarejestrowanym zakresie wskazań. Do preparatów objętych refundacją należą: Ridlip, Romazic, Rosutrox, Roswera, Suardio, Zahron, Zaranta. [15]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce:

Actavis Group PTC ehf. (Actarosin); AstraZeneca AB (Crestor); PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.(Crosuvo); Bioton S.A (Ivirocina); Ranbaxy Sp. z o.o. (Ridlip, Rosuvastatin Ranbaxy); Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A (Romazic); Tchaikapharma High Quality Medicines Inc. (Rossta); Zentiva, k.s. (Rosucard); Generics Ltd. (Rosugen); Biofarm Sp. z o.o. (Rosutrox); Aurobindo Pharma Limited (Rosuvastatin Aurobindo); Krka, d.d., Novo mesto (Rosuvastatin Krka, Roswera); Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. (Rosuvastatin Teva); Sandoz GmbH (Suvadrio); Zakład Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A. (Zahron); Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. (Zaranta). [16]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy klinicznej [12].

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w analizie klinicznej przeprowadzono w oparciu o najlepsze dostępne dowody naukowe. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących jednotabletkową terapię VAL/ROS względem terapii skojarzonej VAL i ROS podawanych w osobnych preparatach. W tej sytuacji analizę kliniczną oparto na wynikach badania RCT, w którym przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej VAL i ROS podawanych w osobnych preparatach względem monoterapii VAL oraz ROS. Takie postępowanie uznano za uzasadnione, gdyż połączenie obu substancji czynnych w jednej tabletkie nie wpływa na profil farmakologiczny obu leków, przez co aktywność poszczególnych substancji czynnych stosowanych w jednotabletkowej terapii złożonej pozostaje na niezmiennym poziomie w odniesieniu do terapii skojarzonej tymi lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach. Z kolei porównanie terapii wielolekowej z poszczególnymi interwencjami składowymi jest podejściem rekomendowanym przez WHO w ramach oceny efektywności klinicznej leczenia skojarzonego [12].

W analizie klinicznej wykazano, że terapia skojarzona z VAL i ROS u osób ze współistniejącymi NT oraz hipercholesterolemią pozwala na uzyskanie co najmniej porównywalnych korzyści klinicznych w odniesieniu do kontroli NT oraz stężenia cholesterolu względem monoterapii z wykorzystaniem VAL oraz ROS przy jednoczesnym zachowaniu porównywalnego profilu bezpieczeństwa terapii.

Dodatkowo w ramach analizy klinicznej przeprowadzono analizę uzupełniającą w celu oceny wpływu zastosowania preparatu złożonego na stopień przestrzegania zaleceń lekarskich oraz zwiększenie efektów terapeutycznych w porównaniu z tą samą terapią realizowaną z zastosowaniem osobnych tabletek lub standardową opieką lekarską (SO).

Wyniki analizy w tym zakresie wskazują, że terapia preparatem złożonym w porównaniu z SO lub terapią wielolekową przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy stopnia adherencji i co najmniej porównywalnych korzyści klinicznych. Ryzyko wystąpienia zgonu, zgonu CV, czy zdarzeń CV było

porównywalne pomiędzy terapią preparatem złożonym oraz SO i terapiami wielolekowymi. Stosowanie terapii preparatem złożonym zamiast terapii wielolekowych przyczyniało się natomiast do poprawy ogólnego stanu zdrowia mierzonego przy pomocy skali VAS kwestionariusza EQ-5D. Terapia preparatem złożonym charakteryzowała się porównywalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z SO lub lekami stosowanymi w osobnych preparatach.

Wyniki analizy klinicznej świadczą o co najmniej równej skuteczności i bezpieczeństwie terapii skojarzonej z VAL i ROS oraz monoterapii z wykorzystaniem VAL oraz ROS oraz o korzyściach płynących z zastosowania jednotabletkowego preparatu złożonego zamiast terapii lekami stosowanymi w osobnych preparatach. Dostępne dane kliniczne nie pozwalają jednak na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji, nie ma zatem podstaw do wykazania różnic w skuteczności i bezpieczeństwie ich stosowania. Jednocześnie należy podkreślić, że produkt złożony Valarox został zarejestrowany w Polsce, a zatem wykazano jego biorównoważność w stosunku do terapii skojarzonej substancji składowych stosowanych w osobnych preparatach. Analogiczne wnioskowanie zostało przytoczone przez analityków AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Rosulip Plus (preparat złożony ezetymibu i rozuwastatyny) [17], dla którego podobnie jak dla preparatu Valarox nie zidentyfikowano dowodów naukowych świadczących o przewadze terapii preparatem złożonym nad terapią skojarzoną lekami stosowanymi w osobnych preparatach. W ramach przeprowadzonej analizy zidentyfikowano cztery analizy ekonomiczne dla jednotabletkowych preparatów złożonych (Alortia, Tertens-AM, Egiramlon, Rosulip Plus) ocenione pozytywnie przez AOTMiT, dla których w momencie objęcia refundacją preparatu złożonego jego substancje składowe refundowane były w ramach preparatów jednoskładnikowych. W każdym ze zidentyfikowanych przypadków analitycy AOTMiT za najbardziej wiarygodne uznali wyniki opracowane w formie CMA [17–20].

W świetle przytoczonych faktów za uzasadnione uznano przeprowadzenie analizy ekonomicznej w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

W celu spełnienia minimalnych wymagań zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [14] zestawiono dane kosztowe i obliczono różnicę pomiędzy kosztami terapii. Następnie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica kosztów porównanych terapii jest równa zero. W przypadku kiedy było to niemożliwe ponieważ nie ma ceny, przy której terapię kosztowałyby tyle samo, wyznaczono najwyższą cenę zbytu netto, przy której terapia preparatem Valarox jest tańsza.

Biorąc pod uwagę fakt, że skuteczność uwzględnionych w analizie interwencji jest porównywalna, uzyskane w analizie wyniki dotyczące jakości życia lub długości życia byłyby równe, niezależnie od uwzględnionego preparatu, stąd uwzględnienie jakości życia nie prowadziłyby do zmiany wnioskowania w analizie.

W celu spełnienia minimalnych wymagań zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [14] oraz w związku z faktem, że zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku [21], dodatkowo dokonano oszacowania ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych (mierzonych jako lata życia). Odpowiednich oszacowań dokonano przy uwzględnieniu jednostkowego horyzontu czasowego (horyzont czasowy równy 1 rok) i przy założeniu braku śmiertelności w założonym horyzoncie czasowym. Przyjęte założenie w zakresie śmiertelności pacjentów nie wpływa na wnioskowanie, gdyż wyniki opracowanej analizy klinicznej wskazują, że ryzyko zgonu, a także ryzyko zgonu z powodu CV pomiędzy ocenianymi schematami terapeutycznymi są porównywalne. Nie odnaleziono innych dowodów pozwalających zróżnicować wpływ porównanych interwencji na śmiertelność pacjentów z populacji docelowej.

W konsekwencji, założenie braku śmiertelności w rocznym horyzoncie czasowym nie prowadzi do zniekształcenia stosunku współczynników kosztów-efektywności (CER) dla porównanych interwencji. Ze względu na brak śmiertelności wartość współczynnika CER jest równa oszacowanemu kosztowi terapii.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, *Cost-Minimization Analysis*). W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie / jednostkę ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

2.2. Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z NT, skutecznie leczonych dotychczas za pomocą terapii złożonej z VAL i ROS podawanych rozłącznie w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia CV (profilaktyka ciężkich zdarzeń CV), lub ze współwystępowaniem jednej z poniższych chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),
- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (kody ICD-10: I10–I15, E78.0, E78.2).

Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym preparatu Valarox.

2.3. Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano terapię preparatem Valarox (jednotabletkowe połączenie VAL/ROS) przyjmowanym raz na dobę w dawce ustalonej na podstawie dawek VAL i ROS przyjmowanych w momencie zmiany terapii z terapią skojarzoną VAL i ROS stosowanych w osobnych tabletkach podawanych raz na dobę w tych w tych samych dawkach co w produkcie leczniczym Valarox.

2.4. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

2.5. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

W przypadku braku uwzględnienia różnic między ocenianymi interwencjami w zakresie uzyskanych efektów klinicznych i braku uwzględnienia zmian kosztów terapii w czasie długość horyzontu czasowego nie ma wpływu na wyniki analizy.

W celu spełnienia minimalnych wymagań zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [12] oraz w związku z faktem, iż zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dokonano oszacowania ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych (mierzonych jako lata życia), przy czym oszacowania dokonano przy uwzględnieniu jednostkowego horyzontu czasowego (horyzont równy 1 rok) oraz przy założeniu braku śmiertelności w założonym horyzoncie czasowym (założenie to nie wpływa na wnioskowanie jako, że brak jest dowodów pozwalających stwierdzić różnice we wpływie na śmiertelność pomiędzy interwencjami). W konsekwencji, założenie braku śmiertelności w rocznym horyzoncie czasowym nie prowadzi do znaczącego zaniżenia współczynników kosztów-efektywności (CER). Ze względu na brak śmiertelności wartość współczynnika CER jest równa oszacowanemu kosztowi terapii.

2.6. Efekty zdrowotne

Wyniki analizy klinicznej nie pozwalają na zróżnicowanie wpływu poszczególnych interwencji na uzyskane efekty zdrowotne. W związku z tym efekty zdrowotne nie zostały uwzględnione w ramach opracowanej analizy ekonomicznej.

2.7. Koszty

W ramach analizy uwzględniono jedynie koszty leków.

W analizie nie uwzględniono kosztów diagnostyki, podania leków oraz monitorowania leczenia. Ze względu na to, że porównywane interwencje należą do tej samej grupy leków nie będą występować różnice w tych kategoriach kosztowych. W związku z tym brak uwzględnienia wymienionych kategorii kosztowych nie ma wpływu na inkrementalne wyniki analizy.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Wyniki analizy klinicznej wskazują na brak różnic w zakresie bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem preparatu Valarox a monoterapii z wykorzystaniem VAL i ROS w ocenianej populacji chorych. Co więcej, połączenie obu substancji czynnych w jednej tabletkie nie wpływa na profil farmakologiczny obu leków, przez co aktywność poszczególnych substancji składowych pozostaje na niezmiennym poziomie względem

obu leków stosowanych jednocześnie w oddzielnych tabletkach. W związku z tym brak uwzględnienia wymienionych kosztu leczenia działań niepożądanych nie ma wpływu na inkrementalne wyniki analizy.

Cenę progową oszacowano w taki sposób aby była to najwyższa cena, przy której koszt terapii preparatem Valarox nie jest wyższy od kosztu komparatora. Wiąże się to z faktem, że ze względu na zaokrąglenia cen do dwóch miejsc po przecinku oraz sposób ustalania cen i limitów w grupie nie zawsze możliwe jest przyjęcie ceny, dzięki której koszt interwencji ocenianej będzie równy kosztowi komparatora. Dla średniej założono, że cena zbytu netto jest proporcjonalna do liczby LDD w opakowaniu.

2.8. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza 1 roku, w związku z czym w analizie nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów.

2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- wariant A: udziały poszczególnych wielkości dawek w populacji docelowej,
- wariant B: koszt dawek preparatów jednoskładnikowych,
- wariant C: grupa limitowa,
- wariant D: uwzględnienie listy S.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Dawkowanie leków

W analizie założono, że w ciągu roku pacjent zużyje średnio 365,25 dawki. Jedna dawka, którą pacjent przyjmuje codziennie, to dwie tabletki zawierające dwie różne substancje czynne, w przypadku stosowania VAL i ROS podawanych rozłącznie, bądź jedna tabletką w przypadku stosowania preparatu Valarox [9].

Udziały poszczególnych dawek kombinacji VAL i ROS w populacji docelowej, oszacowano na podstawie liczby pacjentów stosujących terapię poszczególnymi dawkami kombinacji VAL i ROS w drugim roku horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet [22]. Testowane w ramach analizy wrażliwości (wariant A) alternatywne wartości udziałów poszczególnych dawek przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Rozpowszechnienie poszczególnych dawek połączeń VAL i ROS – analiza wrażliwości

Dawka	Wariant A0	Wariant A1	Wariant A2
80 mg + 10 mg	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■

3.2. Pacjenci 75+

Lista S nie została uwzględniona w obliczeniach w analizie podstawowej ze względu na to, że koszty na refundację leków z tej listy pochodzą z budżetu państwa, w związku z tym nie obciążają budżetu NFZ [9]. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy uwzględnienia preparatu Valarox na liście leków wydawanych bezpłatnie u pacjentów po 75 r.ż. (Wariant D1).

Odsetek osób powyżej 75 roku życia stosujących połączenie VAL i ROS oszacowano na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego pochodzących z narzędzia RECEPTometr [24], które gromadzi informacje na temat ordynacji leków na poziomie krajowym. Poniższa tabela (Tabela 5) przedstawia liczbę oraz procentowy udział sprzedanych jednocześnie DDD walsartanu i rozuwastatyny w populacji pacjentów poniżej 75 roku życia oraz w wieku 75 lat i więcej.

Tabela 5.

Sprzedaż walsartanu i rozuwastatyny jednocześnie w wybranych podgrupach wiekowych na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego wraz z oszacowaniem odsetka stosowania w rozpatrywanych grupach wiekowych

Grupa wiekowa	< 75 r.ż.	≥ 75 r.ż.
Preskrypcje walsartanu z rozuwastatyną [tys. DDD]	■	■
Odsetek preskrypcji walsartanu z rozuwastatyną w poszczególnych populacjach	■	■

3.3. Użyteczności stanów zdrowia

Analiza zawiera dodatkowe oszacowanie współczynnika CUR (*Cost Utility Ratio*), czyli oczekiwany koszt procedury medycznej w przeliczeniu na jednostkę jakości życia QALY. Wyniki przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2).

Populacja docelowa to pacjenci skutecznie leczeni dawkami VAL i ROS, a zatem z kontrolą choroby. Na tej podstawie przyjęto założenie, że jakość życia tych osób to przeciętna wartość jakości życia w polskiej populacji i nie zależy od tego czy stosują terapię preparatem Valarox, czy też odpowiadającymi dawkami z dwóch osobnych opakowań. Wartość tą przyjęto na poziomie 0,888 na podstawie artykułu Gorlicki 2017 [25]. W badaniu jakość życia została oszacowana za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L, na podstawie 3963 ankiet w próbie polskiej populacji reprezentatywnej pod względem wieku, płci, regionu geograficznego, wykształcenia i grupy społeczno-zawodowej.

3.4. Przestrzeganie zaleceń

W analizie nie uwzględniono ewentualnej poprawy przestrzegania zaleceń w przypadku zastąpienia preparatów jednoskładnikowych przez preparat dwuskładnikowy. Nie istnieją dane, które pozwoliłyby w jednoznaczny sposób określić jak wygląda przestrzeganie zaleceń w przypadku stosowania preparatów jednoskładnikowych i jak wprowadzenie preparatu Valarox zmieniłoby zużycie substancji. Przy założeniu większego zużycia leku wyniki inkrementalne mogłyby wzrosnąć, jednak wówczas należałoby oczekiwać lepszej skuteczności leku, zatem z punktu widzenia niniejszej analizy pominięcie poprawy przestrzegania zaleceń jest założeniem konserwatywnym. Dodatkowo należy spodziewać się, że pacjenci którzy obecnie nie stosują się do zaleceń lekarza nawet w przypadku zmiany terapii na stosowanie jednej tabletki zamiast dwóch mogą pomijać dawki leku. Populacja docelowa to pacjenci skutecznie leczeni dawkami VAL i ROS podawanymi rozłącznie, dlatego prawdopodobnie w dużym stopieniu stosują się oni do zaleceń lekarza.

3.5. Koszty

3.5.1. Koszty preparatu Valarox

Koszt preparatów Valarox obliczono na podstawie ceny zbytu netto, którą uzyskano od Zamawiającego. Założono, że preparat Valarox będzie refundowany w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Na podstawie art. 14 Ustawy z dnia 12 maj 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [21] przyjęto, że poziom odpłatności dla wnioskowanych preparatów wyniesie 30%. Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2018 r. [26], minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2018 r. ustalono w wysokości 2 100 zł. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, produkt leczniczy Valarox wymaga stosowania dłużej niż 30 dni oraz miesięczny koszt jego stosowania dla świadczeniobiorcy, przy założeniu odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (105 zł).

Na podstawie wielkości DDD określonej przez WHO dla preparatów łączonych zawierających VAL i ROS przyjęto, że LDD dla produktu Valarox to 1 tabletka [27]. Założenie to potwierdza ostatnia praktyka dla tworzenia nowych grup dla leków łączonych, tj. sytuacja w utworzonej od 1 marca 2017 roku grupie 201.3 *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu*, gdzie założono, że liczba LDD jest taka sama dla każdego opakowania [29]. W grupie tej preparat Ultibro Breezhaler zawiera 43 mcg glikopironium, podczas gdy DDD zdefiniowane przez WHO dla tej substancji to 44 mcg [28], a zatem jeśli wielkość LDD byłaby wyznaczona w oparciu o droższą substancję wchodzącą w skład leku, to liczba LDD w opakowaniu byłaby niższa. Liczbę LDD w opakowaniu przyjęto w wariantcie podstawowym analizy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 6).

Tabela 6.
Liczba LDD w opakowaniu przyjęta w analizie

Scenariusz analizy	Dawka	Wielkość opakowania	Liczba LDD
Analiza podstawowa	80 mg + 10 mg	30 tabletek	30
	80 mg + 20 mg	30 tabletek	30
	160 mg + 10 mg	30 tabletek	30
	160 mg + 20 mg	30 tabletek	30

Na podstawie analizy praktyki ustalania podstawy limitu w nowoutworzonych grupach limitowych przyjęto, że limit finansowania zostanie ustalony względem najtańszego za LDD opakowania leku [29].

W tabeli poniżej przedstawiono koszty poszczególnych dawek wnioskowanego preparatu. Przy założeniu, że limit ustalony zostanie na podstawie leku o najkorzystniejszym współczynniku ceny za LDD w opakowaniu tj. opakowania zawierającego dawkę 80 mg walsartanu + 10 mg rozuwastyny (Tabela 7).

Tabela 7.
Koszty preparatu Valarox (opakowania zawierają 30 tabletek)

Dawka	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata pacjenta	Koszt NFZ
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano jaki wpływ na wyniki analizy miałyby refundacja preparatu w ramach grupy limitowej 45.0, zakładając, że LDD będzie ustalone na podstawie liczby mg walsartanu zawartej w opakowaniu podobnie jak w przypadku wymienionej grupy (Wariant C1). Podejście takie jest zgodne z zapisami Art. 5. Ustawy Refundacyjnej, który mówi, że w przypadku gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń przyjmuje się cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD [29]. Aktualny limit finansowania 1 DDD walsartanu wynosi 0,48 zł (przy założeniu, że DDD walsartanu równe jest 80 mg [30], natomiast limit finansowania 1 DDD rozuwastyny równy jest 0,27 zł (przy założeniu, że DDD rozuwastyny wynosi 10 mg [31] (Tabela 8).

Tabela 8.
Koszty refundacji 1 DDD walsartanu i rozuwastyny

Substancji	Grupa limitowa	Średni koszt NFZ za DDD ważony sprzedażą	Średni koszt pacjenta za DDD ważony sprzedażą	Średnia wysokość limitu finansowania za DDD ważona sprzedażą
Walsartan	45.0	0,33 zł	0,15 zł	0,48 zł
Rozuwastyna	46.0	0,19 zł	0,17 zł	0,27 zł

Ponadto, zgodnie z życzeniem Agencji, w ramach odpowiedzi na minimalne wymagania przetestowano wpływ na wyniki wariantu, w którym produktu lecznicze Valarox byłyby refundowane w ramach grupy limitowej 46.0, (Wariant C2).

W przypadku analizy wrażliwości, w których preparat Valarox refundowany byłby w istniejącej grupie limitowej (45.0 lub 46.0) ceny hurtowe oraz detaliczne za DDD zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2017 aktualnego na dzień 1 stycznia 2018 roku [32].

Podsumowanie z przyjętymi w wyżej wymienionych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 9 Tabela 6 Tabela 10–Tabela 11).

Tabela 9.
Liczba LDD w opakowaniu przyjęta w analizie – wariant C1 oraz wariant C2

Scenariusz analizy	Dawka	Wielkość opakowania	Liczba LDD
Warianty C1 oraz C2	80 mg + 10 mg	30 tabletek	30
	80 mg + 20 mg	30 tabletek	30
	160 mg + 10 mg	30 tabletek	60
	160 mg + 20 mg	30 tabletek	60

Tabela 10.
Koszty preparatu Valarox (opakowania zawierają 30 tabletek) – analiza wrażliwości – Wariant C1

Dawka	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata pacjenta	Koszt NFZ
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 11.
Koszty preparatu Valarox (opakowania zawierają 30 tabletek) – analiza wrażliwości – Wariant C2

Dawka	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata pacjenta	Koszt NFZ
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■

Lista S nie została uwzględniona w obliczeniach w analizie podstawowej ze względu na to, że koszty na refundację leków z tej listy pochodzą z budżetu państwa, w związku z tym nie obciążają budżetu NFZ [9]. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy uwzględnienia preparatu Valarox na liście leków wydawanych bezpłatnie u pacjentów po 75 r.ż. (Wariant D1 i D2).

3.5.2. Koszty preparatów zawierających VAL i ROS

Koszt preparatów zawierających walsartan i rozuwastatynę w oddzielnych opakowaniach zaczerpnięto z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. [15]. Z platformy IKARpro [33]

zaczerpnięto dane na temat liczby zrefundowanych LDD każdego z nich w okresie od października 2016 do września 2017. Na podstawie powyższych danych dla poszczególnych dawek oszacowano średni, ważony sprzedażą koszt NFZ, koszt pacjenta oraz limit finansowania. Ponadto przedstawiono koszty minimalne i maksymalne za dawkę, które wykorzystano w analizie wrażliwości (scenariuszy skrajnych). Lista S nie została uwzględniona w obliczeniach w analizie podstawowej ze względu na to, że koszty na refundację leków z tej listy pochodzą z budżetu państwa, w związku z tym nie obciążają budżetu NFZ [9]. Dodatkowo decyzja o refundacji poszczególnych preparatów nie została wydana na określony czas i w przypadku przekroczenia planowanej kwoty wydatków w ramach programu 75+ możliwa jest redukcja listy leków bezpłatnych dla seniorów, stąd też założenie o refundacji leków w ramach tej listy obarczone jest niepewnością. Ponadto finansowanie preparatu w ramach listy S stanowi oddzielną decyzję refundacyjną wydawaną przez Ministra Zdrowia bez możliwości wnioskowania o taki rodzaj refundacji przez Zamawiającego. W analizie wrażliwości testowano jaki wpływ na wyniki analizy BIA ma obecność VAL i ROS na liście leków wydawanych bezpłatnie u pacjentów po 75 r.ż. (Warianty D1 i D2).

W podstawowej opcji analizy przyjęto średnie ceny dawek ważone sprzedażą, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano ich wartości minimalne (Wariant B1) oraz maksymalne (Wariant B2). W tabeli poniżej przedstawiono koszty VAL i ROS za dawkę, które wykorzystano w analizie (Tabela 12).

Tabela 12.
Koszty poszczególnych dawek VAL i ROS

Substancja czynna	Wariant kosztu	Limit finansowania	Koszt NFZ	Dopłata pacjenta	Koszt NFZ + pacjent
VAL 80 mg	Średnia ważona sprzedażą	0,4867 zł	0,3405 zł	0,1715 zł	0,5121 zł
	Koszt minimalny (B1)	0,4030 zł	0,2821 zł	0,1209 zł	0,4030 zł
	Koszt maksymalny (B2)	0,4911 zł	0,3437 zł	0,5329 zł	0,8765 zł
VAL 160 mg	Średnia ważona sprzedażą	0,9454 zł	0,6618 zł	0,2966 zł	0,9584 zł
	Koszt minimalny (B1)	0,7154 zł	0,5007 zł	0,2146 zł	0,7154 zł
	Koszt maksymalny (B2)	0,9821 zł	0,6875 zł	0,7000 zł	1,3875 zł
ROS 10 mg	Średnia ważona sprzedażą	0,2728 zł	0,1911 zł	0,2021 zł	0,3931 zł
	Koszt minimalny (B1)	0,2727 zł	0,1909 zł	0,0860 zł	0,2769 zł
	Koszt maksymalny (B2)	0,2729 zł	0,1911 zł	0,3986 zł	0,5896 zł
ROS 20 mg	Średnia ważona sprzedażą	0,5450 zł	0,3815 zł	0,2735 zł	0,6551 zł
	Koszt minimalny (B1)	0,5263 zł	0,3684 zł	0,1579 zł	0,5263 zł
	Koszt maksymalny (B2)	0,5454 zł	0,3818 zł	0,4879 zł	0,8696 zł

4. WYNIKI

W celu spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA [14], niezbędne jest wyznaczenie wartości współczynników CUR dla uwzględnionych interwencji oraz ceny progowej dla ocenianej interwencji Valarox przy której wartość tego współczynnika jest taka sama jak dla komparatora (VAL i ROS podawanych rozłącznie). Ze względu na przyjęty brak śmiertelności wartość współczynnika CUR jest równa oszacowanemu rocznemu kosztowi terapii, zaś cena progowa jest taka sama jak cena, przy której koszty terapii są takie same.

4.1. Refundacja Valarox w nowej grupie limitowej

4.1.1. Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted content]

[REDACTED]

Tabela 15.
Wyniki analizy minimalizacji kosztów w przypadku refundacji Valarox w nowej grupie limitowej – analiza podstawowa, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Dawka (ROS + WAL)	Valarox	ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach	Różnica	Cena progowa
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
80 mg + 20 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
160 mg + 10 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
160 mg + 20 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia				
80 mg + 10 mg				[REDACTED]
80 mg + 20 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
160 mg + 10 mg				[REDACTED]
160 mg + 20 mg				[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 16.
Koszty świadczeniobiorców w przypadku refundacji Valarox w nowej grupie limitowej – analiza podstawowa, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Dawka (ROS + WAL)	Valarox	ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach	Różnica
Oddzielne dawki			
80 mg + 10 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
80 mg + 20 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 17.
Wyniki analizy kosztu i efektu w przypadku refundacji Valarox w nowej grupie limitowej – analiza podstawowa, perspektywa płatnika publicznego + pacjentów

Dawka (ROS + WAL)	Valarox			ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach (średnia cena opakowań)			Cena progowa (cena zbytu netto)
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR	
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
Średnia							
80 mg + 10 mg							■
80 mg + 20 mg							■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg							■

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 18.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
Udziały poszczególnych wielkości dawek w populacji docelowej	Wariant A0		Rozdział 3.1 strona 27
	Wariant A1		
	Wariant A2		
Koszt dawek preparatów jednoskładnikowych	Wariant B0	Koszt NFZ: VAL 80 mg: 0,3405 zł VAL 160 mg: 0,6618 zł ROS 10 mg: 0,1911 zł ROS 20 mg: 0,3815 zł Koszt pacjenta: VAL 80 mg: 0,1715 zł VAL 160 mg: 0,2966 zł ROS 10 mg: 0,2021 zł ROS 20 mg: 0,2735 zł	Rozdział 3.5.2 strona 31
	Wariant B1	Koszt NFZ: VAL 80 mg: 0,2821 zł VAL 160 mg: 0,5007 zł ROS 10 mg: 0,1909 zł ROS 20 mg: 0,3684 zł Koszt pacjenta: VAL 80 mg: 0,1209 zł VAL 160 mg: 0,2146 zł ROS 10 mg: 0,0860 zł ROS 20 mg: 0,1579 zł	
	Wariant B2	Koszt NFZ: VAL 80 mg: 0,3437 zł VAL 160 mg: 0,6875 zł ROS 10 mg: 0,1911 zł ROS 20 mg: 0,3818 zł Koszt pacjenta: VAL 80 mg: 0,5329 zł	

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
		VAL 160 mg: 0,7000 zł ROS 10 mg: 0,3986 zł ROS 20 mg: 0,4879 zł	
Grupa limitowa	Wariant C0	Utworzenie nowej grupy limitowej	Rozdział 3.5.1 strona 29
	Wariant C1	Grupa limitowa 45.0	
	Wariant C2	Grupa limitowa 46.0	
Uwzględnienie listy S	Wariant D0	Brak uwzględnienia listy S	Rozdział 3.5 strona 29
	Wariant D1	Uwzględnienie VAL i ROS na liście S	
	Wariant D2	Uwzględnienie preparatu Valarox, VAL i ROS na liście S	

5.2. Wyniki

Tabela 19.
Wyniki analizy minimalizacji kosztów – perspektywa NFZ –

Dawka (ROS + WAL)	Valarox	ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach	Różnica	Cena progowa
Analiza podstawowa				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
		██████		
80 mg + 10 mg				██████
80 mg + 20 mg				██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg				██████
Wariant A1				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
Średnia				
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████

Dawka (ROS + WAL)	Valarox	ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach	Różnica	Cena progowa
80 mg + 20 mg				██████
160 mg + 10 mg				██████
160 mg + 20 mg				██████
Wariant A2				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
Średnia				
80 mg + 10 mg				██████
80 mg + 20 mg				██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg				██████
Wariant B1				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
Średnia				
80 mg + 10 mg				██████
80 mg + 20 mg				██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg				██████
Wariant B2				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
Średnia				
80 mg + 10 mg				██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████

Dawka (ROS + WAL)	Valarox	ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach	Różnica	Cena progowa
160 mg + 10 mg				██████
160 mg + 20 mg				██████
Wariant C1				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
Średnia				
80 mg + 10 mg				██████████
80 mg + 20 mg				██████████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 20 mg				██████████
Wariant C2				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
Średnia				
80 mg + 10 mg				██████████
80 mg + 20 mg				██████████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 20 mg				██████████
Wariant D1				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████████
Średnia				
80 mg + 10 mg				██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg				██████

Dawka (ROS + WAL)	Valarox	ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach	Różnica	Cena progowa
80 mg + 20 mg				██████
160 mg + 10 mg				██████
160 mg + 20 mg				██████
Wariant A1				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████
Średnia				
80 mg + 10 mg				██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg				██████
160 mg + 20 mg				██████
Wariant A2				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████
Średnia				
80 mg + 10 mg				██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg				██████
160 mg + 20 mg				██████
Wariant B1				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████	██████
Średnia				
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg				██████

Dawka (ROS + WAL)	Valarox	ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach	Różnica	Cena progowa
160 mg + 10 mg				■
160 mg + 20 mg				■
Wariant B2				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■
Średnia				
80 mg + 10 mg				■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■
160 mg + 20 mg				■
Wariant C1				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■
Średnia				
80 mg + 10 mg				■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■
160 mg + 20 mg				■
Wariant C2				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■
Średnia				
80 mg + 10 mg				■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■
160 mg + 10 mg				■

Dawka (ROS + WAL)	Valarox	ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach	Różnica	Cena progowa
160 mg + 20 mg				
Wariant D1				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg				
80 mg + 20 mg				
160 mg + 10 mg				
160 mg + 20 mg				
Średnia				
80 mg + 10 mg				
80 mg + 20 mg				
160 mg + 10 mg				
160 mg + 20 mg				
Wariant D2				
Oddzielne dawki				
80 mg + 10 mg				
80 mg + 20 mg				
160 mg + 10 mg				
160 mg + 20 mg				
Średnia				
80 mg + 10 mg				
80 mg + 20 mg				
160 mg + 10 mg				
160 mg + 20 mg				

[Redacted content]

Tabela 21.
Wyniki analizy minimalizacji kosztów – perspektywa NFZ i pacjentów – wydatki Świadczeniobiorców

Dawka (ROS + WAL)	Valarox	ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach	Różnica
Analiza podstawowa			
Oddzielne dawki			
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████
Średnia			
80 mg + 10 mg			
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg			
160 mg + 20 mg			
Wariant A1			
Oddzielne dawki			
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████
Średnia			
80 mg + 10 mg			
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg			
160 mg + 20 mg			
Wariant A2			
Oddzielne dawki			
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████
Średnia			
80 mg + 10 mg			
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg			
160 mg + 20 mg			

Dawka (ROS + WAL)	Valarox	ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach	Różnica
Wariant B1			
Oddzielne dawki			
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████
Średnia			
80 mg + 10 mg			
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg			
160 mg + 20 mg			
Wariant B2			
Oddzielne dawki			
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████
Średnia			
80 mg + 10 mg			
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg			
160 mg + 20 mg			
Wariant C1			
Oddzielne dawki			
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████
Średnia			
80 mg + 10 mg			
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg			
160 mg + 20 mg			
Oddzielne dawki			
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████

Dawka (ROS + WAL)	Valarox	ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach	Różnica
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████
Średnia			
80 mg + 10 mg			
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg			
160 mg + 20 mg			
Wariant D1			
Oddzielne dawki			
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████
Średnia			
80 mg + 10 mg			
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg			
160 mg + 20 mg			
Wariant D2			
Oddzielne dawki			
80 mg + 10 mg	██████	██████	██████
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg	██████	██████	██████
160 mg + 20 mg	██████	██████	██████
Średnia			
80 mg + 10 mg			
80 mg + 20 mg	██████	██████	██████
160 mg + 10 mg			
160 mg + 20 mg			

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

W celu porównania otrzymanych wyników przeprowadzonych analiz z wynikami innych analiz dotyczących tego samego problemu przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznych. W ramach przeszukania analiz ekonomicznych nie odnaleziono analiz ekonomicznych (szczegóły rozdz.A.1).

6.3. Walidacja zewnętrzna

Ze względu na metodykę analiz (analiza minimalizacji kosztów i w konsekwencji brak uwzględnienia różnic w efektywności porównywanych opcji terapeutycznych) oraz długość horyzontu czasowego analizy nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej analizy.

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wyniki oceny ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Cena progowa

[Redacted text block]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy ma cena osobnych preparatów oraz wyboru grupy limitowej w ramach której refundowany byłby preparat Valarox.

Wnioski końcowe

[Redacted content]

8. OGRANICZENIA

- W analizie nie uwzględniono ewentualnej poprawy stosowania się pacjentów do zaleceń w przypadku zastąpienia preparatów jednoskładnikowych przez preparat dwuskładnikowy. Nie istnieją dane, które pozwoliłyby w jednoznaczny sposób określić jak wygląda stosowanie się do zaleceń w przypadku stosowania preparatów jednoskładnikowych i jak wprowadzenie preparatu Valarox zmieniłoby zużycie substancji. Co prawda przy założeniu większego zużycia leku wyniki BIA mogłyby ulec pogorszeniu, jednak wówczas należałoby oczekiwać lepszej skuteczności leku, zatem z punktu widzenia raportu HTA pominięcie poprawy stosowania się do zaleceń jest założeniem konserwatywnym. Dodatkowo należy spodziewać się, że pacjenci którzy obecnie nie stosują się do zaleceń lekarza nawet w przypadku zmiany terapii na stosowanie jednej tabletki zamiast dwóch mogą pomijać dawki leku.

9. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Valarox w terapii nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, skutecznie leczonych dotychczas za pomocą terapii złożonej z VAL i ROS podawanych rozłącznie w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV) lub w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej), mieszanej dyslipidemii (typu IIb) lub homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej.

Polska jest zaliczana do krajów wysokiego ryzyka CV [4], ponadto wg danych WHO, choroby CV stanowią najczęstszą przyczynę zgonów w naszym kraju [34]. Jednymi z częstych czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych są nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia, w związku z tym istotne jest skuteczne leczenie obu tych chorób.

Eksperti na podstawie doświadczenia w leczeniu nadciśnienia tętniczego wskazują, że najlepsze efekty w terapii daje polipigułka zawierająca w jednej tabletkce kilka leków [35]. Po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Valarox, pacjenci którzy mają jednocześnie NT i hipercholesterolemię mogliby przyjmować jedną tabletkę dziennie zamiast konieczności stosowania dwóch różnych leków, co jest istotne ponieważ są to choroby przewlekłe i pacjenci muszą kontynuować terapię pomimo uzyskania kontroli choroby.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących jednotabletkową terapię VAL/ROS względem terapii skojarzonej VAL i ROS podawanych w osobnych preparatach. W tej sytuacji analizę kliniczną oparto na wynikach badania RCT, w którym przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej VAL i ROS podawanych w osobnych preparatach względem monoterapii VAL oraz ROS. Takie postępowanie uznano za uzasadnione, gdyż połączenie obu substancji czynnych w jednej tabletkce nie wpływa na profil farmakologiczny obu leków, przez co aktywność poszczególnych substancji czynnych stosowanych w jednotabletkowej terapii złożonej pozostaje na niezmiennym poziomie w odniesieniu do terapii skojarzonej tymi lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach. Z kolei porównanie terapii wielolekowej z poszczególnymi interwencjami składowymi jest podejściem rekomendowanym przez WHO w ramach oceny efektywności klinicznej leczenia skojarzonego [12].

W analizie nie uwzględniono ewentualnej poprawy stosowania się pacjenta do zaleceń w przypadku zastąpienia preparatów jednoskładnikowych przez preparat dwuskładnikowy. Nie istnieją dane, które pozwoliłyby w jednoznaczny sposób określić jak wygląda stosowanie zaleceń w przypadku stosowania preparatów jednoskładnikowych i jak wprowadzenie preparatu Valarox zmieniłoby zużycie

substancji. Przy założeniu większego zużycia leku wyniki inkrementalne mogłyby wzrosnąć, jednak wówczas należałoby oczekiwać lepszej skuteczności leku, zatem z punktu widzenia niniejszej analizy pominięcie poprawy stosowania się do zaleceń jest założeniem konserwatywnym. Jednak należy spodziewać się, że pacjenci którzy obecnie nie stosują się do zaleceń lekarza nawet w przypadku zmiany terapii na stosowanie jednej tabletki zamiast dwóch mogą pomijać dawki leku. Dodatkowo populacja docelowa to pacjenci skutecznie leczeni dawkami VAL i ROS podawanymi rozłącznie, dlatego prawdopodobnie w dużym stopieniu stosują się oni do zaleceń lekarza.

Ze względu na brak wiarygodnych długoterminowych badań klinicznych nie jest możliwe wiarygodne przedstawienie oszacowania ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych mierzonych za pomocą lat życia skorygowanych jakością lub lat życia. Niemniej jednak w celu spełnienia minimalnych wymagań zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, w związku z faktem, iż zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dokonano oszacowania ilorazu kosztów do efektów zdrowotnych (mierzonych jako lata życia), przy czym oszacowania dokonano przy uwzględnieniu jednostkowego horyzontu czasowego (horyzont równy 1 rok) oraz przy założeniu braku śmiertelności w założonym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z opinią Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, preparat Valarox jest wygodnym i skutecznym rozwiązaniem umożliwiającym poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych i redukcję ryzyka CV u pacjentów z NT i zaburzeniami lipidowymi. Osiągnięcie odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego oraz docelowego stężenia LDL-C wpływa na prewencję zdarzeń CV, uzasadniając tym samym konieczność dążenia do udostępnienia leku polskim pacjentom, w jak największym zakresie [36]. Wprowadzenie do refundacji preparatu Valarox poszerzy grupę preparatów stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Dla pacjentów stosujących obecnie dwa oddzielne preparaty będzie udogodnieniem związanym z zażywaniem jednej tabletki zamiast dwóch, nie niosąc przy tym dodatkowych wydatków z perspektywy płatnika publicznego.

Jedyną zmienną mogącą mieć wpływ na wyniki analizy ekonomicznej w świetle przyjętej metodyki jest cena komparatorów, tj. preparatów zawierających odpowiadające dawki VAL i ROS. W przypadku istnienia ewentualnych mechanizmów podziału ryzyka możliwe jest, że realna cena komparatora jest niższa niż przyjęto w obliczeniach analizy. Informacje w zakresie RSS zawieranych między producentem a płatnikiem nie są podawane do publicznej wiadomości.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A. *Interna Szczeklika 2016*. 2016.
2. PTNT. (2015) Wytyczne PTNT: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym- 2015 rok. Dostęp: https://nadciśnienietneczne.pl/ptnt/wytyczne_ptnt (10.11.2017).
3. Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, Fejfar Z, Fredrickson DS, Strasser T. (1970) Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull World Health Organ* 43(6):891–915.
4. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. Dostęp: http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_ESC_dotyczace_prewencji_chorob_ukladu_sercowo_naczyniowego_w_praktyce_klinicznej_w_2016_roku-2659 (10.11.2017).
5. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. Dostęp: http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_ESC_EAS_dotyczace_leczenia_zaburzen_lipidowych_w_2016_roku-2688 (10.11.2017).
6. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. Dostęp: http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_ESH_ESC_dotyczace_postepowania_w_nadciśnieniu_tętniczym_w_2013_roku-1984 (13.11.2017).
7. Zdrojewski T. (2015) Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. *Kardiologia Polska* 73(10):958–961.
8. [redacted]. (2017) Analiza problemu decyzyjnego. Walsartan / rozuwastatyna (Valarox) w terapii dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub z współwystępującą hipercholesterolemią. HTA Consulting.
9. (2016) ChPL Valarox (walsartan + rozuwastatyna).
10. ChPL Diovan (walsartan). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_Diovan_80mg_160mg_tabl_powl.pdf.
11. ChPL Crestor (rozuwastatyna). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200508099712/anx_9712_pl.pdf.
12. Łukomska E, Wyrzykowska A, Barchańska M, Wojciechowski P. Analiza kliniczna. Walsartan / rozuwastatyna (Valarox) w terapii dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub z współwystępującą hipercholesterolemią.
13. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment),. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>.
14. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. (13.11.2017).
15. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2017/105/> (26.10.2017).
16. Rejestr Produktów Leczniczych. Wyszukiwarka produktów leczniczych. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (30.11.2017).
17. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib) we wskazaniu: hipercholesterolemia LDL - C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. AOTMiT. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/027/AWA/027_AWA_OT_4350_8_Rosulip_Plus_hiperchol esterolemia_2015.04.16.pdf (30.11.2017).
18. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Alortia (losartan, amlodypina) we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji. AOTMiT. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/193/AWA/193_AWA_OT_4350_30_Alortia_nadciśnienie_2014.04.16.pdf (30.11.2017).

19. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze. AOTMiT. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/131/AWA/2013_02_15_AWA_Egiramlon.pdf (30.11.2017).
20. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Tertens - AM (indapamidum + amlodipinum) we wskazaniu : leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym , którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. AOTMiT. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/141/AWA/141_%20AWA_OT_4350_23_2014_%20TERTENS-AM_\[indapamid_amlodypina\]_nadcisnienie%20_2014.08.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/141/AWA/141_%20AWA_OT_4350_23_2014_%20TERTENS-AM_[indapamid_amlodypina]_nadcisnienie%20_2014.08.pdf) (30.11.2017).
21. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (20.9.2017).
22. ██████████ (2018) Analiza wpływu na budżet. Walsatran / rozuwastatyna (Valarox) w terapii dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub z współwystępującą hipercholesterolemią.
23. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Vipidia (alogliptyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane. AOTMiT. Nr: OT.4350.14.2017. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/096/AWA/96_AWA_OT_4350_14_Vipidia_05.10.2017.pdf.
24. Oferta - Doradztwo w ochronie zdrowia - PEX PharmaSequence. Dostęp: <http://www.pexps.pl/oferta.html> (13.11.2017).
25. Golicki D, Niewada M. (2017) EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci* 13(1):191–200.
26. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września - Dziennik Ustaw. Dostęp: <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2017/1747> (14.11.2017).
27. WHOCC - List of DDDs combined products. Dostęp: https://www.whocc.no/ddd/list_of_ddd_combined_products/ (30.11.2017).
28. WHOCC - ATC/DDD Index. R03BB Anticholinergics. Dostęp: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03BB (30.11.2017).
29. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (25.4.2018).
30. WHOCC - ATC/DDD Index. Dostęp: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C09CA03 (25.4.2018).
31. WHOCC - ATC/DDD Index. Dostęp: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C10AA07 (25.4.2018).
32. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2017/129/> (25.4.2018).
33. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/pl> (13.11.2017).
34. WHO. (2014) Noncommunicable diseases country profiles 2014: Poland. Dostęp: http://www.who.int/nmh/countries/pol_en.pdf?ua=1.
35. Eksperci: polipigulka jest skuteczna w leczeniu nadciśnienia - Serwis Kardiologia. Dostęp: <http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Kardiologia/Eksperci-polipigulka-jest-skuteczna-w-leczeniu-nadcisnienia,162168,1014.html> (21.11.2017).
36. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. (2017) Opinia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego na temat produktu leczniczego Valarox przygotowana na prośbę firmy KRKA.
37. pubmeddev. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (30.11.2017).
38. Home | Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/> (30.11.2017).
39. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <https://www.ispor.org/> (30.11.2017).
40. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (30.11.2017).
41. CADTH. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (30.11.2017).
42. AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (30.11.2017).
43. Health AGD of. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Membership. Australian Government Department of Health Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac> (30.11.2017).
44. Scottish Medicines Consortium Home. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (30.11.2017).

45. CEA Registry Website > Home - Blog. Dostęp: <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx> (30.11.2017).
46. pmhdev. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) - National Library of Medicine. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/about/DARE/> (30.11.2017).

11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego wg ESH/ESC [2]	10
Tabela 2.	Klasyfikacja zaburzeń lipidowych wg Fredricksona [3]	11
Tabela 3.	Kategorie ryzyka wg wytycznych ESC/EAS 2016 [4]	15
Tabela 4.	Rozpowszechnienie poszczególnych dawek połączeń VAL i ROS – analiza wrażliwości	27
Tabela 5.	Sprzedaż walsartanu i rozuwastatyny jednocześnie w wybranych podgrupach wiekowych na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego wraz z oszacowaniem odsetka stosowania w rozpatrywanych grupach wiekowych	28
Tabela 6.	Liczba LDD w opakowaniu przyjęta w analizie	29
Tabela 7.	Koszty preparatu Valarox (opakowania zawierają 30 tabletek)	30
Tabela 8.	Koszty refundacji 1 DDD walsartanu i rozuwastatyny	30
Tabela 9.	Liczba LDD w opakowaniu przyjęta w analizie – wariant C1 oraz wariant C2	31
Tabela 10.	Koszty preparatu Valarox (opakowania zawierają 30 tabletek) – analiza wrażliwości – Wariant C1	31
Tabela 11.	Koszty preparatu Valarox (opakowania zawierają 30 tabletek) – analiza wrażliwości – Wariant C2	31
Tabela 12.	Koszty poszczególnych dawek VAL i ROS	32
Tabela 13.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów w przypadku refundacji Valarox w nowej grupie limitowej – analiza podstawowa, perspektywa płatnika publicznego	34
Tabela 14.	Wyniki analizy kosztu i efektu w przypadku refundacji Valarox w nowej grupie limitowej – analiza podstawowa, perspektywa płatnika publicznego	35
Tabela 15.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów w przypadku refundacji Valarox w nowej grupie limitowej – analiza podstawowa, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	36
Tabela 16.	Koszty świadczeniobiorców w przypadku refundacji Valarox w nowej grupie limitowej – analiza podstawowa, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	36
Tabela 17.	Wyniki analizy kosztu i efektu w przypadku refundacji Valarox w nowej grupie limitowej – analiza podstawowa, perspektywa płatnika publicznego + pacjentów	38
Tabela 18.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	39
Tabela 19.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów – perspektywa NFZ –	40
Tabela 20.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów – perspektywa NFZ i pacjentów	43
Tabela 21.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów – perspektywa NFZ i pacjentów – wydatki Świadczeniobiorców	47
Tabela 22.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	61
Tabela 23.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE	64
Tabela 24.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library	65
Tabela 25.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach	66
Tabela 26.	Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy odnalezionych publikacji	66
Tabela 27.	Współczynnik CUR	67
Tabela 28.	Wyniki analizy kosztu i efektu w przypadku refundacji Valarox w nowej grupie limitowej – analiza podstawowa, perspektywa płatnika publicznego (porównanie z najtańszą kombinacją cen ROS + WAL)	69
Tabela 30.	Wyniki analizy kosztu i efektu w przypadku refundacji Valarox w nowej grupie limitowej – analiza podstawowa, perspektywa płatnika publicznego + pacjenta (porównanie z najtańszą kombinacją cen ROS + WAL)	70
Tabela 29.	Wyniki analizy kosztu i efektu – perspektywa płatnika publicznego – porównanie z najtańszą kombinacją cen opakowań ROS + WAL	71

Tabela 31. Wyniki analizy kosztu i efektu – perspektywa płatnika publicznego + pacjenta – porównanie z najtańszą kombinacją cen opakowań ROS + WAL	75
---	----

Spis rysunków

Rysunek 1. Karta Pol-SCORE do oszacowania 10-letniego ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn CV (skalibrowana dla populacji polskiej)	14
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM	67

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 22.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz.2 Str.24
2. analizę wrażliwości	Rozdz.5 Str.39
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz.A.1 Str.64
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz.4 Str.33
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Nie dotyczy Rozdz.1.5 Str.21
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy Rozdz.1.5 Str.21
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy Rozdz.1.5 Str.21
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz.3 Str.27
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz.2 Str.24
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załączono
§ 5.3	
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 (...)	Rozdz.4 Str.33
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz.4 Str.33

Wymaganie	Rozdział / Strona
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Nie dotyczy
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz.4 Str.33
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. 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 Rozdz.1.5 Str.21 Aneks A.3
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników k, o których mowa w pkt 2.
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Nie dotyczy Rozdz.1.5 Str.21
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Nie dotyczy Rozdz.1.5 Str.21
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz.5 Str.39
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz.5 Str.39
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz.5 Str.39
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz.4.1.1 Str.33
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz.4.1.2 Str.35
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz.2.5 Str.25

Wymaganie	Rozdział / Strona
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz.A.1 Str.64
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz.10 Str.56
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz.10 Str.56

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania - analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji dokonano przeglądu systematycznego w następujących bazach danych medycznych:

- MEDLINE (przez PubMed) [37],
- Cochrane Library [38],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [39],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [40],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [41],
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [42],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [43],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [44],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [45],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [46].

Przeszukanie zostało przeprowadzone 16 listopada 2017 roku. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające ocenianą interwencję (wszystkie bazy) oraz dodatkowo słowa klucze zawężające strategię do analiz ekonomicznych dla rozpatrywanej jednostki chorobowej (w bazach MEDLINE oraz Cochrane Library). Szczegółowy opis strategii, kryteriów włączenia i wykluczenia oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 23.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markow model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1069740
#2	"Hypertension"[Mesh] OR hypertension OR ((High OR Intensive) AND (Blood Pressure OR Blood-Pressure OR Blood Pressures)) OR hypertensive	585186
#3	"Hypercholesterolemia"[Mesh] OR Hypercholesterolemia OR Hypercholesterolemias OR Hypercholesteremia OR Hypercholesteremias OR ((High OR Elevated) AND („Cholesterol Level" OR „Cholesterol Levels" OR Cholesterol OR Cholesterols)	129565
#4	"Dyslipidemias"[Mesh] OR Dyslipidemia OR Dyslipidemias OR Dyslipoproteinemias OR Dyslipoproteinemia OR Hyperlipidemia OR Hyperlipidemias OR Hyperlipemia OR Hyperlipemias OR Lipidemia OR Lipidemias OR Lipemia OR Lipemias	101506

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#5	"Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR (Cardiovascular and (Disease OR Diseases or event or events or risk))	2385370
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	2695568
#7	"Valsartan"[Mesh] OR Valsartan or Diovan or Kalpress or Tareg or Nisis or Provas or Vals or "CGP 48933" or "48933, CGP" or Miten	3292
#8	"Rosuvastatin Calcium"[Mesh] OR Rosuvastatin or Crestor or ZD4522 or 'ZD 4522'	3139
#9	#7 AND #8	34
#10	#1 AND #6 AND #9	1

Data przeszukania: 16 listopad 2017

Tabela 24.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	economic* or economical or economics or economic or cost-benefit or "cost benefit" or cost-consequences or "cost consequences" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or cost-utility or "cost utility" or "decision tree" or "Markow model" or "DES" or "discrete event simulation" or "discrete-event simulation" or "economic review" or "cost analysis" or "costs analysis" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models"	65322
#2	hypertension or (high or intensive or elevated and ('blood pressure' or 'blood pressures')) or hypertensive	244826
#3	(dyslipidemia or dyslipidemias or dyslipoproteinemia or dyslipoproteinemias or hyperlipidemia or hyperlipidemias or hyperlipemia or hyperlipemias or hypercholesterolemia or hypercholesterolemias or hypercholesteremia or hypercholesteremias or (high or elevated and (cholesterol or cholesterols) and (level or levels or concentration or content)))	185959
#4	(Cardiovascular and (Diseases or event or events or risk))	39613
#5	#2 or #3 or #4	266843
#6	MeSH descriptor: [Valsartan] explode all trees	600
#7	Valsartan or Diovan or Kalpress or Tareg or Nisis or Provas or Vals or "CGP 48933" or "48933, CGP" or Miten	1599
#8	#6 or #7	1599
#9	MeSH descriptor: [Rosuvastatin Calcium] explode all trees	558
#10	Rosuvastatin or Crestor or ZD4522 or 'ZD 4522'	1587
#11	#9 or #10	1587
#12	#8 and #11	17
#13	#1 and #5 and #12	6

Data przeszukania: 16 listopad 2017

Tabela 25.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wyniki							
		ISPOR	PBAC	DARE	CEAR	SMC	CADTH	AOTMiT	NICE
1	Valarox	0	0	0	0	0	0	0	0
2	Valsartan/Walsartan	112	13	6	11	7	15	2	4
3	Rosuvastatin/Rosuwastatyna	167	20	5	15	2	12	1	9

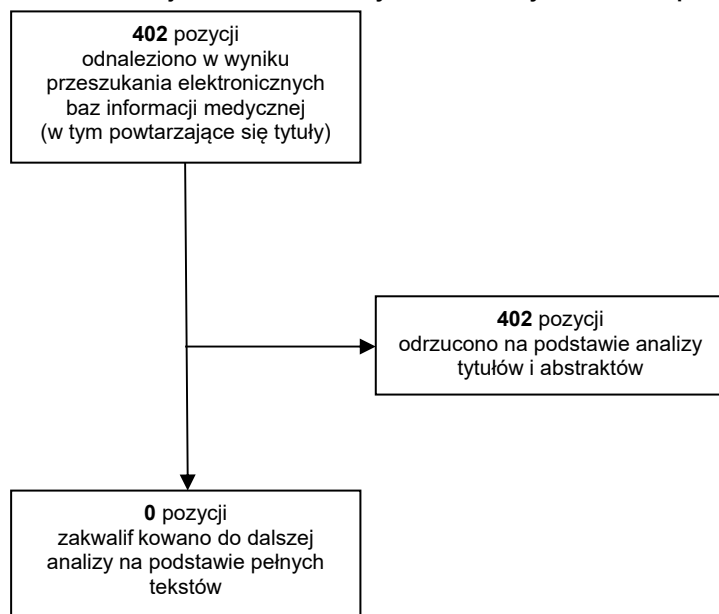
Data przeszukania: 16 listopad 2017

Tabela 26.
Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy odnalezionych publikacji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne • Interwencja - Valarox • Populacja dorosłych pacjentów, skutecznie leczonych dotychczas za pomocą terapii złożonej z VAL i ROS podawanych rozłącznie, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV) lub w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej), mieszanej dyslipidemii (typu IIb) lub homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej • Populacja rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interwencja inna niż Valarox • Populacja rasy innej niż kaukaska

Zaimplementowana strategia w bazie MEDLINE zwróciła 1 wynik. W bazie Cochrane odnaleziono 6 publikacji, po zawężeniu przeszukania do analiz ekonomicznych (*Economic Evaluations*) otrzymano 0 wyników. W pozostałych bazach po wpisaniu słów kluczy pojawiło się łącznie 401 wyników. Łącznie wraz z ewentualnymi powtórzeniami odnaleziono 402 rekordy. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 0 prac.

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM



A.2. Oszacowanie współczynnika CUR

Populacja docelowa to pacjenci skutecznie leczeni dawkami VAL i ROS, a zatem z kontrolą choroby. Na tej podstawie przyjęto założenie, że jakość życia tych osób to przeciętna wartość jakości życia w polskiej populacji i nie zależy od tego czy stosują terapię preparatem Valarox, czy też odpowiadającymi dawkami z dwóch osobnych opakowań. Poniżej przedstawiono oszacowanie współczynnika CUR (Tabela 27).

Tabela 27.
Współczynnik CUR

Dawka	Valarox (rozuwastatyna + walsartan)			Osobne preparaty (rozuwastatyna i walsartan)		
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR
Nowa grupa limitowa – pespektywa NFZ						
80 mg + 10 mg	████	██████	████	████	██████	████
80 mg + 20 mg	████	██████	████	████	██████	████
160 mg + 10 mg	████	██████	████	████	██████	████
160 mg + 20 mg	████	██████	████	████	██████	████
Średnia	████	██████	████	████	██████	████
Nowa grupa limitowa – pespektywa NFZ + pacjent						
80 mg + 10 mg	████	██████	████	████	██████	████
80 mg + 20 mg	████	██████	████	████	██████	████
160 mg + 10 mg	████	██████	████	████	██████	████

[Redacted text block]

Tabela 28.
Wyniki analizy kosztu i efektu w przypadku refundacji Valarox w nowej grupie limitowej – analiza podstawowa, perspektywa płatnika publicznego (porównanie z najtańszą kombinacją cen ROS + WAL)

Dawka (ROS + WAL)	Valarox			ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach (najtańsza kombinacja cen opakowań)			Cena progowa (cena zbytu netto)
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR	
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
80 mg + 20 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
160 mg + 10 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
160 mg + 20 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Średnia							
80 mg + 10 mg							[Redacted]
80 mg + 20 mg							[Redacted]
160 mg + 10 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
160 mg + 20 mg							[Redacted]

A.3.2. Perspektywa płatnika publicznego + pacjentów

[Redacted text block]

[Redacted content]

Tabela 29. Wyniki analizy kosztu i efektu w przypadku refundacji Valarox w nowej grupie limitowej – analiza podstawowa, perspektywa płatnika publicznego + pacjenta (porównanie z najtańszą kombinacją cen ROS + WAL)

Dawka (ROS + WAL)	Valarox			ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach (najtańsza kombinacja cen opakowań)			Cena progowa (cena zbytu netto)
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR	
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg	█	█	█	█	█	█	█
80 mg + 20 mg	█	█	█	█	█	█	█
160 mg + 10 mg	█	█	█	█	█	█	█
160 mg + 20 mg	█	█	█	█	█	█	█
Średnia							
80 mg + 10 mg	█	█	█	█	█	█	█

Dawka (ROS + WAL)	Valarox			ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach (najtańsza kombinacja cen opakowań)			Cena progowa (cena zbytu netto)
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR	
80 mg + 20 mg							■
160 mg + 10 mg							■
160 mg + 20 mg							■

A.3.3. Analiza wrażliwości

Tabela 30. Wyniki analizy kosztu i efektu – perspektywa płatnika publicznego – porównanie z najtańszą kombinacją cen opakowań ROS + WAL

Dawka (ROS + WAL)	Valarox			ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach (najtańsza kombinacja cen opakowań)			Cena progowa (cena zbytu netto)
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR	
Scenariusz podstawowy							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
Średnia							
80 mg + 10 mg							■
80 mg + 20 mg							■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg							■
Wariant A1							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■

Dawka (ROS + WAL)	Valarox			ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach (najtańsza kombinacja cen opakowań)			Cena progowa (cena zbytu netto)
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR	
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
Średnia							
80 mg + 10 mg							■
80 mg + 20 mg							■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg							■
Wariant A2							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
Średnia							
80 mg + 10 mg							■
80 mg + 20 mg							■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg							■
Wariant B1							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■

Dawka (ROS + WAL)	Valarox			ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach (najtańsza kombinacja cen opakowań)			Cena progowa (cena zbytu netto)
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR	
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
Średnia							
80 mg + 10 mg							■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg							■
160 mg + 20 mg							■
Wariant B2							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
Średnia							
80 mg + 10 mg							■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg							■
160 mg + 20 mg							■
Wariant C1							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
Średnia							

Dawka (ROS + WAL)	Valarox			ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach (najtańsza kombinacja cen opakowań)			Cena progowa (cena zbytu netto)
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR	
80 mg + 10 mg							
80 mg + 20 mg							
160 mg + 10 mg							
160 mg + 20 mg							
Wariant C2							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg							
80 mg + 20 mg							
160 mg + 10 mg							
160 mg + 20 mg							
Średnia							
80 mg + 10 mg							
80 mg + 20 mg							
160 mg + 10 mg							
160 mg + 20 mg							
Wariant D1							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg							
80 mg + 20 mg							
160 mg + 10 mg							
160 mg + 20 mg							
Średnia							
80 mg + 10 mg							
80 mg + 20 mg							

Dawka (ROS + WAL)	Valarox			ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach (najtańsza kombinacja cen opakowań)			Cena progowa (cena zbytu netto)
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR	
160 mg + 10 mg							
160 mg + 20 mg							
Wariant D2							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg							
80 mg + 20 mg							
160 mg + 10 mg							
160 mg + 20 mg							
Średnia							
80 mg + 10 mg							
80 mg + 20 mg							
160 mg + 10 mg							
160 mg + 20 mg							

Tabela 31. Wyniki analizy kosztu i efektu – perspektywa płatnika publicznego + pacjenta – porównanie z najtańszą kombinacją cen opakowań ROS + WAL

Dawka (ROS + WAL)	Valarox			ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach (najtańsza kombinacja cen opakowań)			Cena progowa (cena zbytu netto)
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR	
Scenariusz podstawowy							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg							
80 mg + 20 mg							
160 mg + 10 mg							
160 mg + 20 mg							

Dawka (ROS + WAL)	Valarox			ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach (najtańsza kombinacja cen opakowań)			Cena progowa (cena zbytu netto)
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR	
Średnia							
80 mg + 10 mg							■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg							■
160 mg + 20 mg							■
Wariant A1							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
Średnia							
80 mg + 10 mg							■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg							■
160 mg + 20 mg							■
Wariant A2							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
■							
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■

Dawka (ROS + WAL)	Valarox			ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach (najtańsza kombinacja cen opakowań)			Cena progowa (cena zbytu netto)
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR	
80 mg + 20 mg							■
160 mg + 10 mg							■
160 mg + 20 mg							■
Wariant B1							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
Średnia							
80 mg + 10 mg							■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg							■
160 mg + 20 mg							■
Wariant B2							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
Średnia							
80 mg + 10 mg							■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg							■

Dawka (ROS + WAL)	Valarox			ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach (najtańsza kombinacja cen opakowań)			Cena progowa (cena zbytu netto)
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR	
160 mg + 20 mg							
Wariant C1							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg							
80 mg + 20 mg							
160 mg + 10 mg							
160 mg + 20 mg							
Średnia							
80 mg + 10 mg							
80 mg + 20 mg							
160 mg + 10 mg							
160 mg + 20 mg							
Wariant C2							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg							
80 mg + 20 mg							
160 mg + 10 mg							
160 mg + 20 mg							
Średnia							
80 mg + 10 mg							
80 mg + 20 mg							
160 mg + 10 mg							
160 mg + 20 mg							
Wariant D1							
Oddzielne dawki							

Dawka (ROS + WAL)	Valarox			ROS + WAL sprzedawane w osobnych preparatach (najtańsza kombinacja cen opakowań)			Cena progowa (cena zbytu netto)
	QALY	Koszt	CUR	QALY	Koszt	CUR	
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
Średnia							
80 mg + 10 mg							■
80 mg + 20 mg							■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg							■
Wariant D2							
Oddzielne dawki							
80 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
80 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg	■	■	■	■	■	■	■
Średnia							
80 mg + 10 mg							■
80 mg + 20 mg							■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 20 mg							■