

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM[®] w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA



■ maj 2014

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

<p>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>		
<p>Autorzy analizy ekonomicznej</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Autorzy analizy ekonomicznej</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>
<td data-bbox="611 454 871 618"> <td data-bbox="871 454 1050 618"> <td data-bbox="1050 454 1399 618"> </td> </td></td>	<td data-bbox="871 454 1050 618"> <td data-bbox="1050 454 1399 618"> </td> </td>	<td data-bbox="1050 454 1399 618"> </td>	
<td data-bbox="611 618 871 707"> <td data-bbox="871 618 1050 707"> <td data-bbox="1050 618 1399 707"> </td> </td></td>	<td data-bbox="871 618 1050 707"> <td data-bbox="1050 618 1399 707"> </td> </td>	<td data-bbox="1050 618 1399 707"> </td>	
<td data-bbox="611 707 871 813"> <td data-bbox="871 707 1050 813"> <td data-bbox="1050 707 1399 813"> </td> </td></td>	<td data-bbox="871 707 1050 813"> <td data-bbox="1050 707 1399 813"> </td> </td>	<td data-bbox="1050 707 1399 813"> </td>	
<p>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>SERVIER POLSKA Sp. z o.o. ul. Jana Kazimierza 10 01-248 Warszawa</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów Innych niż wynikających z prowadzonej działalności [REDAKTOWANE]</p>		

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	14
2. PROBLEM DECYZYJNY	14
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	15
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	17
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	20
2.4. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	21
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	22
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	26
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	26
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	26
3.3. HORYZONT CZASOWY	27
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	28
3.5. MODELOWANIE	34
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	45
3.7. OCENA KOSZTÓW	63
3.8. DYSKONTOWANIE	78
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	78
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	80
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	91
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	91
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	96
4.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	99
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	101
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	102
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	102
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH	102
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	106
7. Dyskusja	108
8. WNIOSKI KOŃCOWE	109
9. Bibliografia	111
10. Spis tabel	118
11. Spis rysunków	119
12. ANEKS	120
12.1. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO	120
12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY	127

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARB	ang. <i>Angiotensin Receptor Blocker</i> ; Bloker (antagonista) receptora angiotensyny
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Współczynnik kosztów-efektywności
CHD	ang. <i>coronary heart diseases</i> ; Choroby niedokrwienne serca
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; Współczynnik kosztów-użyteczności
CVD	ang. <i>cardiovascular diseases</i> ; choroby układu krążenia
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
FC	ang. <i>Free-Combinations</i> ; Politerapia
FDC	ang. <i>Fixed-Dose Combinations</i> ; Złożone produkty lecznicze
FEC	ang. <i>Free-Equivalent Combinations</i> ; Produkty lecznicze będące odpowiednikami złożonych produktów leczniczych, stosowane w oddzielnych preparatach
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INMB	ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i> ; Inkrementalny współczynnik korzyści monetarnej netto
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
MI	ang. <i>myocardial infarction</i> ; Zawał serca
NT	nadciśnienie tętnicze
OZW (ACS)	ang. <i>acute coronary syndrome</i> ; Ostry zespół wieńcowy
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
płatnik za świadczenia medyczne	płatnika publiczny i świadczeniobiorca (perspektywa wspólna, rozszerzona)
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu



Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Zyskane lata życia skorygowane o jakość, zyskane lata życia w pełnym zdrowiu
SBP	ang. <i>systolic blood pressure</i> ; Skurczowe ciśnienie tętnicze
SE	ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy średniej
SPC	ang. <i>Single-Pill Combinations</i> ; Produkt złożony
TIA	ang. <i>transient ischemic attack</i> ; Przemijający atak niedokrwienny
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
UD	ang. <i>unit dose</i> ; Jednostka leku
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) stosowania finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.
- II. Dostępne są badania raportujące różnicę w skuteczności pomiędzy produktem złożonym a politerapią (FC) składnikami produktu złożonego w zakresie punktów końcowych takich jak: stopień stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię i wynikające z tego różnice w ciśnieniu skurczowym, rozkurczowym czy prawdopodobieństwie osiągnięcia normalizacji ciśnienia tętniczego. Istnieją dowody wskazujące, że redukcja wysokości ciśnienia tętniczego przekłada się na istotne różnice w długości trwania życia i długości trwania życia skorygowanego o jakość, poprzez redukcję prawdopodobieństwa zgonu z powodu chorób układu krążenia czy wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z obniżoną jakością życia. W związku z powyższym w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztowo-użyteczności. Jednak, z uwagi na brak badania bezpośredniego vs komparator, świadczącego o różnicach w wynikach zdrowotnych pomiędzy wnioskowaną technologią, a technologią opcjonalną (politerapia składnikami produktu złożonego Tertens-AM®) przeprowadzono również analizę minimalizacji kosztów (podejście konserwatywne).
- III. Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Tertens-AM® w analizowanym wskazaniu, przy cenach zbytu netto poszczególnych prezentacji ocenianego produktu wnioskowanych przez Podmiot odpowiedzialny oraz przy uwzględnieniu rozpatrywanych sposobów refundacji jest zasadne ekonomicznie zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika w odniesieniu do stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach, niezależnie od przyjętej techniki analitycznej.
- IV. Wykazano, że przy proponowanych warunkach refundacji (nowa, osobna grupa limitowa z 30% odpłatnością świadczeniobiorcy) stosowanie produktu Tertens-AM® w miejsce jego składników w osobnych produktach jest: tańsze z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przy pominięciu różnic w efektach zdrowotnych oraz jest wysoce kosztowo-użyteczne z perspektywy płatnika publicznego (inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość na poziomie 6 791 PLN) i dominuje nad komparatorem z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przy uwzględnieniu różnic w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji.
- V. Wykazano korzystny stosunek kosztów z perspektywy płatnika publicznego do wyników zdrowotnych w przypadku uwzględnienia wnioskowanej technologii w nowej, osobnej grupie limitowej. Wykazano, że w celu optymalnej alokacji środków finansowych płatnika publicznego i płatnika za świadczenia medyczne poszczególne prezentacje produktu Tertens-AM® powinny być wpisane do nowej, osobnej grupy limitowej, za czym przemawiają zidentyfikowane dowody naukowe wskazujące przewagę wnioskowanej technologii nad stosowaniem amlodypiny w monoterapii oraz indapamidu w monoterapii [41].
- VI. Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) stosowania finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Tertens-AM[®] (indapamid + amlodypina) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Oceniono czy stosowanie produktu Tertens-AM[®] jest opłacalne w odniesieniu do stosowania opcjonalnych technologii refundowanych oraz oceniono adekwatność wnioskowanych cen zbytu netto poszczególnych prezentacji ocenianego produktu do uzyskiwanych wyników zdrowotnych.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach (P),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Tertens-AM[®] (indapamid + amlodypina) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z analizowanej populacji (I),
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną (osobne produkty) [40] (C),
- w przypadku analizy kosztów-użyteczności do efektów zdrowotnych (O) uwzględnionych w niniejszej analizie należą:
 - stopień stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię określony na poziomie odsetka przyjętych dawek leku w odniesieniu do zalecanego dawkowania i wynikająca z niego różnica w osiąganym skurczowym ciśnieniu tętniczym (efekty zdrowotne zidentyfikowane w ramach badań klinicznych),
 - wystąpienie udaru lub przemijającego ataku niedokrwiennego (ang. *transient ischemic attack*; TIA), inne zdarzenia związane z chorobą układu krążenia (w tym ostry zespół wieńcowy, jako podstawowa składowa chorób niedokrwiennych serca), zgon z powodu chorób układu krążenia oraz zgon z pozostałych przyczyn (efekty skorelowane z punktami badań klinicznych uwzględnionymi w niniejszym opracowaniu).

W obliczeniach uwzględniono zasady refundacji leków obowiązujące zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.) [26]. Uwzględniono wnioskowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Tertens-AM[®] na poziomie: ██████████ (30 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierających 1,5 mg indapamidu i 5 mg amlodypiny) i ██████████ (30 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierających 1,5 mg indapamidu i 10 mg amlodypiny).

Na podstawie dostępnych dowodów (przewaga kliniczna wnioskowanej technologii nad monoterapią amlodypiną oraz monoterapią indapamidem [40]) w opracowaniu uwzględniono następujące sposoby refundacji wnioskowanej technologii:

- nowa, osobna grupa limitowa z odpłatnością 30% świadczeniobiorcy (potraktowanie ocenianego produktu jako produktu związanego z mierzalnym dodatkowym efektem w odniesieniu do składników ocenianego produktu stosowanych w monoterapii oraz wyznaczenie odpłatności świadczeniobiorcy zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 2 lit. a i pkt 4 ustawy o refundacji [26]),

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

- istniejąca grupa limitowa 36.0 z odpłatnością 30% świadczeniobiorcy (potraktowanie ocenianego produktu, jako kolejnego odpowiednika droższego składnika – indapamidu).

W analizie nie uwzględniono możliwości refundacji wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy 41.0, w której współfinansowany jest tańszy składnik produktu złożonego – amlodypina. Zgodnie z art. 5. ustawy [26] w przypadku, gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń (związanych z limitem finansowania, poziomem odpłatności świadczeniobiorcy i tym samym kwalifikacji do odpowiedniej grupy limitowej) przyjmuje się cenę jednostkową substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD. Powyższe podejście jest zgodne ze stanowiskiem Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawionym w analizie weryfikacyjnej dla innego produktu złożonego stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego (Egiramlon®) [82].

W ramach analizy podstawowej uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej z odpłatnością 30% świadczeniobiorcy [82]. Alternatywny sposób refundacji (włączenie produktu do grupy 36.0) rozważono w ramach analizy wrażliwości.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych. Wyniki badania kwestionariuszowego zostały potwierdzone na podstawie wyników przeglądu portalu „Statystyka JGP” [57] i wyników opublikowanych badań dotyczących kosztu leczenia nadciśnienia tętniczego i kosztu chorób układu krążenia przeprowadzonych w warunkach polskich [111], [112], [113], [114].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W opracowaniu uwzględniono bezpośredni wpływ zastosowania porównywanych interwencji na wysokość skurczowego ciśnienia tętniczego.

W celu uwzględnienia wszystkich potencjalnych efektów zastosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i związanych z nim kategorii kosztów [34], w niniejszym opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych sposobów postępowania hipotensyjnego.

Uwzględniono dwie równorzędne techniki analityczne:

- analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*; CMA) z kalkulacją różnicy w kosztach stosowania porównywanych interwencji i kalkulacją bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (wariant pomijający różnice w efektach zastosowania porównywanych interwencji) oraz
- analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*; CUA) z kalkulacją inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (inkrementalnego kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość).

Powyższe uzasadniono: ze względu na specyfikę prób klinicznych służących rejestracji produktów złożonych, dla porównywanych technologii brak jest badań *head-to-head* wskazujących na różnicę w skuteczności – dostępne są natomiast dowody dotyczące innych produktów złożonych lub grup produktów złożonych niezależnie od składników [41], u części pacjentów różnica w skuteczności pomiędzy produktem złożonym a politerapią składnikami w osobnych produktach może się



manifestować tylko w zakresie kosztu kolejnej linii leczenia (w przypadku utraty kontroli nadciśnienia tętniczego może ona zostać uzyskana w następnej linii leczenia – argument przemawiający za pominięciem efektów zdrowotnych ale uwzględnieniem kosztu dodatkowej linii leczenia), dostępne dowody kliniczne dla produktów złożonych z innych niż oceniano składników (przede wszystkim na poziomie długookresowych badań obserwacyjnych) przemawiają za koniecznością uwzględnienia różnicy w efektach zdrowotnych: dostępne są opublikowane badania świadczące o różnicy zarówno w efektach zdrowotnych [41] jak i zużyciu zasobów medycznych (por. m.in. [53], [55], [83]) pomiędzy stosowaniem produktu złożonego a stosowaniem jego składników w osobnych produktach.

Warto podkreślić że takie podejście jest również zgodne z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi, zarówno polskimi jak i europejskimi, gdzie jednoznacznie rekomenduje się zastosowanie leków złożonych ze względu na wykazane korzyści vs politerapia osobnymi składnikami.

W opracowaniu wykorzystano wyniki badań klinicznych uwzględniające osoby w najwyższym stopniu zgodne pod względem charakterystyki z populacją osób w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (por. informacje na temat badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41]).

Modelowano efektywność praktyczną ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do komparatora na drodze przystosowania wyników odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań i opracowań wtórnych [41] oraz konwersji uwzględnionych surogatów klinicznych na istotne klinicznie punkty końcowe.

Uwzględnionymi w ramach niniejszego opracowania punktami końcowymi badań klinicznych są: stopień stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię określony na poziomie odsetka przyjętych dawek leku w odniesieniu do zalecanego dawkowania i wysokość redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego (ang. *systolic blood pressure*; SBP) osiągnięta po zastosowaniu porównywanych interwencji (analogiczne podejście jak zastosowano w opublikowanych badaniach dotyczących wpływu stopnia stosowania się do zaleceń lekarza na istotne efekty kliniczne [103], [105]).

Informacje przedstawione w przeglądzie systematycznym [41] wskazują, że wysoce prawdopodobne jest zdarzenie że pomiędzy stosowaniem produktu złożonego a stosowaniem jego składników w osobnych produktach wystąpią różnice w stopniu stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię (ang. *compliance/adherence*). Nie istnieją dane pozwalające ilościowo skorelować stopień współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym terapię z wynikami zdrowotnymi, jakie będzie można obserwować w warunkach polskich – dostępne dane kliniczne wskazujące na możliwość redukcji zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia po zastosowaniu produktu złożonego w miejsce terapii składnikami w osobnych produktach dotyczą tylko specyficznej grupy pacjentów i warunków innych niż polskie (por. m.in. [55]).

Przy braku empirycznych danych dotyczących wpływu *compliance* na osiąganego skurczowe ciśnienie tętnicze (np. wpływu pominięcia odpowiedniej ilości dawek leków na wysokość osiąganego ciśnienia tętniczego) w niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki meta-analizy przedstawionej w przeglądzie systematycznym [41] świadczące, że zastosowanie produktu złożonego wiąże się z niższym, aczkolwiek nieistotnym statystycznie, osiąganym skurczowym ciśnieniem tętniczym.

Niniejszym, zakładany w ramach analizy kosztów-użyteczności dodatkowy efekt związany z zastosowaniem wnioskowanej technologii polegał na zwiększeniu stopnia współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym terapię (wzrost częstotliwości przyjmowania dawek leków zgodnych z zalecanym schematem dawkowania i/albo przedłużeniem terapii nadciśnienia tętniczego) i wynikający ze wzrostu tej współpracy dodatkowy efekt kliniczny w postaci niższego osiąganego skurczowego ciśnienia tętniczego.

Wykorzystując wyniki badania *Framingham Heart Study* [59] wysokość skurczowego ciśnienia tętniczego skorelowano z prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia (w tym udaru, ostrego zespołu wieńcowego) oraz zgonu z ich powodu. Wykorzystano tylko jeden z dostępnych algorytmów konwersji skurczowego ciśnienia tętniczego na ryzyko istotnych klinicznie zdarzeń ze względu na: traktowanie skurczowego ciśnienia tętniczego jako ciągłego

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

wskaźnika (większość modeli wykorzystuje zmienne binarne), sposób raportowania parametrów modelu (opublikowane informacje pozwalają przeprowadzić kalkulację ryzyka zdarzeń w populacji polskich pacjentów) i szeroką walidację uwzględnionego modelu konwersji w różnych warunkach (najczęściej walidowane narzędzia oceny ryzyka chorób układu krążenia pochodzą z badania *Framingham Heart Study*) [86].

Wykorzystanie opublikowanych narzędzi oceny ryzyka chorób układu krążenia lub zgonu z ich powodu zgodne jest z opublikowanymi modelami ekonomicznymi wykorzystanymi przy ocenie postępowania hipotensyjnego (por. m.in. [90], [91], [92], [106]-[108]).

Mając na uwadze, że wykorzystane narzędzie oceny ryzyka chorób układu krążenia lub zgonu z ich powodu dotyczy przede wszystkim pacjentów bez choroby układu krążenia, a w praktyce klinicznej choroba układu krążenia dotyczy około 60% pacjentów poddawanych leczeniu nadciśnienia tętniczego [62], w opracowaniu uwzględniono wzrost ryzyka wystąpienia kolejnych zdarzeń związanych z chorobą układu krążenia (m.in. udar, zawał serca), określony na podstawie wyników opublikowanych badań klinicznych [115], [116], [117], [118], [119], [120], [121].

Mając na uwadze, iż w przypadku istotnego pogorszenia stanu pacjenta, lekarz prowadzący terapię podejmie działania mające na celu osiągnięcie kontroli ciśnienia tętniczego, w opracowaniu uwzględniono kolejną linię leczenia nadciśnienia tętniczego.

Próg opłacalności (maksymalny koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego – roku życia lub roku życia skorygowanego o jakość) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 111 381 PLN (trzykrotność Produktu Krajowego Brutto *per capita* w Polsce w latach 2009-2011) [26], [43].

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności został ustalony na poziomie trwania życia osoby z analizowanej populacji (50 lat dla kohorty pacjentów w wieku 59,7 lat).

Analizę minimalizacji kosztów postępowania hipotensyjnego z wykorzystaniem porównywanych interwencji przeprowadzono w horyzoncie trwania ocenianej farmakoterapii (zgodnie z opinią ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym).

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Zakres zmienności parametrów testowanych w analizie wrażliwości ustalono na poziomie 95% przedziału ufności dla średniej lub zakresu minimum-maksimum.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [34].

WYNIKI i WNIOSKI

Analiza minimalizacji kosztów

Na podstawie zestawienia kosztów farmakoterapii hipotensyjnej z wykorzystaniem uwzględnionych w opracowaniu technologii lekowych stwierdzono, że przy cenach zbytu proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny oraz przy założeniu współfinansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, uwzględniającej 30% odpłatność świadczeniobiorców, stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach, w horyzoncie równym



Różnica w koszcie wnioskowanej technologii w odniesieniu do schematu opcjonalnego wyniosła w horyzoncie analizy: - [REDACTED] PLN ([REDACTED] kosztu komparatora) i - [REDACTED] PLN ([REDACTED] kosztu komparatora), odpowiednio z perspektywy płatnika publicznego i płatnika za świadczenia medyczne. Wartość ujemna oznacza, że wnioskowana technologia jest tańsza od komparatora.

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wnioskowanie z analizy podstawowej. Obserwowano względną wartość kosztu wnioskowanej technologii w odniesieniu do kosztu komparatora w zakresie: od - [REDACTED] do [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz od - [REDACTED] do - [REDACTED] z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Zmiana wnioskowania z perspektywy płatnika publicznego nastąpiła w przypadku realizacji 1 z 11 scenariuszy analizy wrażliwości: w przypadku przyjęcia górnej granicy zakresu zmienności parametru określającego kształt rynku sprzedaży Tertens-AM® (udział prezentacji 1,5+5mg, 30 tabl.).

Realizacja wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Analiza kosztów-użyteczności

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii lekowej w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji:

- wiąże się z przedłużeniem życia i przedłużeniem życia skorygowanego o jakość w odniesieniu do stosowania indapamidu z amlodypiną w osobnych produktach,
- jest droższe z perspektywy płatnika publicznego od stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach,
- jest tańsze z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne od stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach,
- jest wysoce kosztowo-użyteczne z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do stosowania Indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach przy progu kosztowej-użyteczności wynoszącym 111 381 PLN za rok życia skorygowany o jakość,
- dominuje z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne nad stosowaniem indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach.

W ramach analizy kosztów-użyteczności ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii lekowej w miejsce terapii skojarzonej składnikami produktu złożonego podawanych w osobnych produktach wiąże się z uzyskaniem 0,007960 zdyskontowanych lat życia i 0,020809 zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Różnica w całkowitym, zdyskontowanym koszcie stosowania porównywanych technologii lekowych wyniosła w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (wartość ujemna oznacza, że wnioskowana technologia jest tańsza): [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i - [REDACTED] PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Z perspektywy płatnika publicznego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastąpienia terapii skojarzonej składnikami produktu złożonego przez wnioskowaną technologię lekową został określony na poziomie 6 791 PLN w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, przy cenach zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Tertens-AM® proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny i przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (nowa, osobna grupa limitowa, 30% odpłatność świadczeniobiorcy).

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii, przy cenach zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Tertens-AM® proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny i przy

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (nowa, osobna grupa limitowa; 30% odpłatność świadczeniobiorcy) dominuje z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne nad stosowaniem indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji. Dominacja oznacza, że wnioskowana technologia jest tańsza ze wskazanej perspektywy ekonomicznej i bardziej skuteczna w odniesieniu do komparatora.

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Zmiana tylko jednego parametru z 58 testowanych (zmiana wysokości skurczowego ciśnienia tętniczego po zastosowaniu produktu złożonego w miejsce terapii składnikami podawanych w osobnych produktach) spowodowała zmianę wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej (zmiana dotyczyła jednego ze 116 scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości).

W sytuacji przyjęcia górnej granicy zmienności ww. parametru, komparator dominuje nad ocenianą technologią zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika za świadczenia medyczne. Wynikało to z konieczności uwzględnienia różnicy w osiąganym skurczowym ciśnieniu tętniczym, jako estymatora różnic w skuteczności porównywanych technologii przy braku możliwości bardziej wiarygodnego skorelowania istotnych wyników przeglądu systematycznego (różnica w *compliance*) z punktami końcowymi niniejszej analizy.

Realizacja każdego z 22 testowanych scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej.

Wyniki analizy probabilistycznej potwierdziły wnioski z analizy deterministycznej. Prawdopodobieństwo wystąpienia kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii zostało oszacowane na poziomie 88% z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

Progowe ceny poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Tertens-AM®

Przeprowadzona ocena progowych cen zbytu netto produktu leczniczego Tertens-AM® wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej będzie:

- związane z takim samym kosztem z perspektywy płatnika publicznego jak stosowanie komparatora (§ 5 ust. 4 rozporządzenia [34]) dla cen zbytu netto wynoszących: 13,2450 PLN (1,5+5mg, 30 tabl.) i 15,4984 PLN (1,5+10mg, 30 tabl.),
- związane z takim samym kosztem z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne jak stosowanie komparatora (§ 5 ust. 4 rozporządzenia [34]) dla cen zbytu netto wynoszących: 15,9108 PLN (1,5+5mg, 30 tabl.) i 18,6176 PLN (1,5+10mg, 30 tabl.),
- związane z takim samym bezwzględnym ilorazem kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego jak stosowanie komparatora (§ 5 ust. 6 pkt 3 rozporządzenia [34]) dla cen zbytu netto wynoszących: 13,2450 PLN (1,5+5mg, 30 tabl.) i 15,4984 PLN (1,5+10mg, 30 tabl.),
- związane z takim samym bezwzględnym ilorazem kosztów-efektywności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne jak stosowanie komparatora (§ 5 ust. 6 pkt 3 rozporządzenia [34]) dla cen zbytu netto wynoszących: 15,9108 PLN (1,5+5mg, 30 tabl.) i 18,6176 PLN (1,5+10mg, 30 tabl.),
- związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego na poziomie 111 381 PLN/QALY (§ 5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia [34]) dla cen zbytu netto wynoszących: 36,5404 PLN (1,5+5mg, 30 tabl.) i 42,7570 PLN (1,5+10mg, 30 tabl.),
- związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne na poziomie 111 381 PLN/QALY (§ 5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia [34]) dla cen zbytu netto wynoszących: 28,9791 PLN (1,5+5mg, 30 tabl.) i 33,9093 PLN (1,5+10mg, 30 tabl.).



Podsumowanie i wnioski

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Tertens-AM® w analizowanym wskazaniu, przy cenach zbytu netto poszczególnych prezentacji ocenianego produktu proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, przy uwzględnieniu rozpatrywanych sposobów refundacji jest zasadne ekonomicznie zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach, niezależnie od przyjętej techniki analitycznej.

Wykazano korzystny stosunek kosztów z perspektywy płatnika publicznego do wyników zdrowotnych w przypadku refundacji wnioskowanej technologii w nowej, osobnej grupie limitowej. Wykazano, że w celu optymalnej alokacji środków finansowych płatnika publicznego i płatnika za świadczenia medyczne, przy cenach proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, poszczególne prezentacje produktu Tertens-AM® powinny być wpisane do nowej, osobnej grupy limitowej, za czym przemawiają zidentyfikowane dowody naukowe wskazujące przewagę wnioskowanej technologii nad stosowaniem jej składników w monoterapii [41].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM[®] w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tertens-AM[®] (indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu 1,5 mg + 5 mg oraz 1,5 mg + 10 mg) stosowanego w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii na listę A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach (**P**),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Tertens-AM[®] (indapamid + amlodypina) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z analizowanej populacji (**I**),
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną [40] (**C**),
- w ramach analizy kosztów-użyteczności do efektów zdrowotnych (**O**) uwzględnionych w niniejszej analizie należą:
 - stopień stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię określony na poziomie odsetka przyjętych dawek leku w odniesieniu do zalecanego dawkowania i wynikająca z niego różnica w osiąganym skurczowym ciśnieniu tętniczym (efekty zdrowotne zidentyfikowane w ramach badań klinicznych)
 - wystąpienie udaru lub przemijającego ataku niedokrwiennego (ang. *transient ischemic attack*; TIA), inne zdarzenia związane z chorobą układu krążenia (w tym ostry zespół



wieńcowy, jako podstawowa składowa chorób niedokrwienych serca), zgon z powodu chorób układu krążenia oraz zgon z pozostałych przyczyn (efekty skorelowane z punktami badań klinicznych uwzględnionymi w niniejszym opracowaniu).

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy dla podjęcia decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych, a także ocenić adekwatność kosztu stosowania produktu Tertens-AM[®] w analizowanym wskazaniu do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma SERVIER POLSKA Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Tertens-AM[®], w następujących prezentacjach:

- opakowanie 1,5 mg + 5 mg, indapamid + amlodypina, 30 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu,
- opakowanie 1,5 mg + 10 mg, indapamid + amlodypina, 30 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Proponowany sposób refundacji obejmuje:

- wpisanie wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, o której mowa w art. 11 pkt. 1 Ustawy [26],
- utworzenie osobnej grupy limitowej dla produktu leczniczego niemającego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (potraktowanie produktu złożonego przy uwzględnieniu dodatkowego efektu związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Tertens-AM[®] w miejsce monoterapii jego składnikami) lub włączenie ocenianego produktu złożonego do istniejącej grupy limitowej droższego ze swoich składników – indapamidu (36.0) z pominięciem drugiego składnika oraz
- ustalenie 30% odpłatności świadczeniobiorcy do wysokości ustalonego limitu [40].

Na podstawie dostępnych dowodów (przewaga kliniczna wnioskowanej technologii nad składnikami stosowanymi w monoterapii) [40] w opracowaniu uwzględniono następujące sposoby refundacji wnioskowanej technologii:

- nowa, osobna grupa limitowa z odpłatnością 30% świadczeniobiorcy (potraktowanie ocenianego produktu jako produktu związanego z mierzalnym dodatkowym efektem w odniesieniu do

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

składników ocenianego produktu stosowanych w monoterapii oraz wyznaczenie odpłatności świadczeniobiorcy zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 2 lit. a i pkt 4 ustawy o refundacji [26]*),

- istniejąca grupa limitowa 36.0 z odpłatnością 30% świadczeniobiorcy (potraktowanie ocenianego produktu, jako kolejnego odpowiednika droższego składnika – indapamidu oraz wyznaczenie odpłatności świadczeniobiorcy zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 2 lit. a i pkt 4 ustawy o refundacji [26]).

W analizie nie uwzględniono możliwości refundacji wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy 41.0, w której współfinansowany jest tańszy składnik produktu złożonego – amlodypina. Zgodnie z art. 5. ustawy [26] w przypadku, gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń (związanych z limitem finansowania, poziomem odpłatności świadczeniobiorcy i tym samym kwalifikacji do odpowiedniej grupy limitowej) przyjmuje się cenę jednostkową substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie definiowanej dziennej dawki (DDD). Powyższe podejście jest zgodne ze stanowiskiem Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawionym w analizie weryfikacyjnej dla innego produktu złożonego stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego Egiramlon® [82].

Z uwagi na przewagę duoterapii indapamidem z amlodypiną nad monoterapią indapamidem oraz monoterapią amlodypiną [41], w ramach analizy podstawowej uwzględniono pierwszy sposób finansowania wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy [26]) [82].

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych porównujących terapię produktem złożonym (indapamid + amlodypina) z monoterapią indapamidem [41], w ramach analizy wrażliwości uwzględniono drugi wariant współfinansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Podmiot odpowiedzialny proponuje ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Tertens-AM® równe █████ PLN oraz █████ PLN za opakowanie 30 tabletek zawierających odpowiednio 1,5 mg indapamidu + 5 mg amlodypiny oraz 1,5 mg indapamidu + 10 mg amlodypiny.

Niniejsza analiza pozwoli ocenić zasadność ekonomiczną proponowanych cen zbytu netto (ocenić adekwatność wysokości proponowanych cen do uzyskiwanych efektów klinicznych).

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [81].

* brak spełnienia kryterium wskazanego w art. 14 ust 1 pkt 2 lit. a [40] umożliwiło określenie poziomu odpłatności świadczeniobiorcy zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 4 ustawy o refundacji [26]



2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

2.2.1. CHARAKTER OCENIANEJ INTERWENCJI

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Tertens-AM[®] (produkt złożony indapamidu i amlodypiny) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2.2. DAWKOWANIE OCENIANEJ INTERWENCJI

Dawkowanie wnioskowanej technologii ustalono zgodnie z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce produktu leczniczego Tertens-AM[®] (por. informacje przedstawione w Analizie problemu decyzyjnego [40]). Dzienną dawkę ocenianego produktu ustalono na poziomie jednej jednostki każdego wariantu opakowania, zgodnie z zalecanym schematem dawkowania (1 UD; and. *Unit Dose*).

Przedstawione dawkowanie określa również zdefiniowaną dzienną dawkę wg WHO dla produktów złożonych stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego [27], [28].

W ramach analizy zakres wykorzystania poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Tertens-AM[®] określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (opinie ekspertów klinicznych w zakresie wykorzystania poszczególnych prezentacji amlodypiny stosowanej z indapamidem w dawce 1,5 mg). Eksperti uczestniczący w badaniu wskazali, że amlodypina w dawce 5 mg/d stosowana jest w skojarzeniu z indapamidem 1,5 mg/d w przypadku [REDACTED] (95% CI: [REDACTED] pacjentów. Pozostali pacjenci stosują amlodypinę w dawce 10 mg/d w kojarzeniu z indapamidem 1,5 mg/d.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono stopień stosowania się do zalecanego schematu dawkowania pod postacią odsetka przyjętych dawek wśród zalecanych.

Dostępnych jest kilka estymatorów stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię nadciśnienia tętniczego (MPR ang. *medication possession ratio*; PDC ang. *proportion of days covered*), niemniej jednak w ramach niniejszego opracowania każdy z tych estymatorów został interpretowany

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

w ten sam sposób (odsetek przyjętych dawek wśród zalecanych lub odsetek dni terapii, w których przyjęto zalecane dawki leków).

W opracowaniu uwzględniono standardową definicję pacjenta odpowiadającego (MPR lub PDC $\geq 0,8$).

Przeprowadzono dwa warianty oceny odsetka przyjętych dawek leków wśród zalecanych pacjentom włączonym do porównywanych grup.

Wariant 1. uwzględnia obliczenia na podstawie wartości parametrów 25. – 28. z Tabela 20. i arkusza „Parametry” modelu dołączonego do opracowania. Wariant uwzględnia wyniki przeglądu systematycznego [41] w postaci odsetka pacjentów stosujących się do zalecanego schematu dawkowania (MPR lub PDC $\geq 0,8$) w porównywanych grupach, ale związany jest z ograniczeniami. W celu estymacji wypadkowego odsetka przyjętych dawek wymagane jest określenie odsetka przyjętych dawek zarówno wśród pacjentów stosujących się do zaleconego schematu dawkowania (MPR lub PDC $\geq 0,8$) jak i wśród pacjentów niestosujących się do zaleceń lekarza (MPR lub PDC $< 0,8$). Odnaleziono tylko jedno źródło dotyczące MPR wśród pacjentów stosujących się i niestosujących do zaleconego schematu dawkowania [31].

W ramach wariantu 1. uwzględniono iloraz szans (OR; ang. *odds ratio*), że pacjent poddawany terapii produktem złożonym stosuje się do zaleceń lekarza (MPR lub PDC $\geq 0,8$) względem pacjentów stosujących składniki produktu złożonego w skojarzeniu, który wyniósł 1,68 (95% CI: 1,41 – 2,00). Został on obliczony na podstawie wyników meta-analizy badań przedstawionej w przeglądzie systematycznym [41] (por. rozdział 2.3.2.).

Prawdopodobieństwo zdarzenia, że pacjent przyjmujący składniki produktu złożonego w osobnych produktach stosuje się do zaleceń lekarza (MPR lub PDC $\geq 0,8$) wyniosło 42,5% (95% CI: 31,5 – 53,8%). Zostało one określone na podstawie meta-analizy badań obserwacyjnych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym [41] (uwzględniono badania: [31], [32], [33], [55], [58], [85]). Zastosowano transformację arcsin-pierwiastek oraz model efektów losowych ze względu na istotną heterogenność proporcji (Cochrane Q test $p < 0,001$).

Przy uwzględnieniu przedstawionych powyżej parametrów (OR i prawdopodobieństwa zdarzenia w grupie kontrolnej) określono prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, że pacjent poddawany terapii produktem złożonym stosuje się do zaleceń lekarza (MPR lub PDC $\geq 0,8$).



Jak wspomniano powyżej, odsetek dni w miesiącu przyjmowania przepisanych leków określono na podstawie wyników badania [31]. Nie uwzględniono wyników innych badań zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym [41] ze względu na brak raportowania potrzebnych danych (np. odsetka przyjętych dawek wśród pacjentów stosujących się i niestosujących się do zaleconego schematu dawkowania).

W przypadku pacjentów stosujących się do zaleceń lekarza w ponad 80%, odsetek dni w miesiącu przyjmowania przepisanych leków wynosi 83,1% (przyjęty zakres wynikający z definicji pacjentów stosujących się do zaleceń lekarza: 80 – 100%), natomiast w przypadku pacjentów niestosujących się do zaleceń lekarza, odsetek ten wynosi 38,8% (przyjęty zakres wynikający z definicji pacjentów stosujących się do zaleceń lekarza: 0 – 80%) [31].

Na podstawie przedstawionych informacji obliczono wypadkowy odsetek dni przyjmowania leków w porównywanych grupach (wariant 1.). Wartość powyższego parametry wyniosła 63,3% dla produktu złożonego oraz 57,6% dla politerapii składnikami produktu złożonego (szczegółowe kalkulacje parametru przedstawiono w zakładce „Parametry” modelu dołączonego do opracowania).

W analizie uwzględniono również wariant 2. oszacowania wypadkowego odsetka dni przyjmowania leków, określonego na podstawie agregacji wyników badań [32], [33], [55] (badań raportujących wypadkowe wskaźniki MPR lub PDC osobno dla pacjentów stosujących produkt złożony i pacjentów stosujących składniki produktu złożonego w skojarzeniu; uwzględniono średnią i zakres minimum – maksimum z odnalezionych).

Wartość omawianego parametru w wariacie 2. wyniosła 64,8% (zakres: 58,6 – 72,8%) dla produktu złożonego oraz 47,8% (zakres: 34,0 – 61,3%) dla politerapii składnikami produktu złożonego.

Zaobserwowano że wyniki obydwu wariantów są zbieżne, szczególnie jeżeli chodzi o odsetek przyjętych dawek leku w grupie badanej (63,3% vs. 64,8%).

Wariant 2. jest bardziej wiarygodny pod względem metodologicznym (uwzględnia więcej źródeł informacji) i konserwatywny (wiąże się z niższym kosztem komparatora, tj. większą różnicą pomiędzy produktem złożonym a politerapią).

Przedstawione informacje są również zgodne z wynikami badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych – eksperci wskazali, że odsetek przyjętych dawek produktu złożonego wśród zalecanych wynosi [redacted] (95% CI: [redacted]) odsetek przyjętych dawek składników produktu złożonego w politerapii wynosi [redacted] (95% CI: [redacted]) por. wyniki

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



przedstawione w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Badanie kwestionariuszowe” skoroszytu dołączonego do niniejszego opracowania).

Wszystkie odnalezione informacje na temat wskaźników stosowania się do zaleceń lekarza uwzględnione w niniejszym rozdziale przedstawiono w tabeli poniżej.

Na uwagę zasługuje, że pominięto takie informacje z randomizowanych badań klinicznych, w których często obserwuje się wyższy stopień współpracy pacjenta z lekarzem niż w praktyce klinicznej (uwzględniono wyłącznie wyniki badań obserwacyjnych).

Tabela 1. Odsetek dni w miesiącu przyjmowania przepisanych leków.

Badanie	Definicja stosowania się do zaleceń	MPR /PDC- pacjent stosujący się do zaleceń	MPR /PDC – pacjent niestosujący się do zaleceń	MPR /PDC w grupie FDC	MPR /PDC w grupie FEC
[33]	na podstawie MPR - brak szczegółów	N/A	N/A	58,6%	48,1%
[31]	na podstawie MPR \geq 0,8	83,10%	38,80%	N/A	N/A
[85]	na podstawie MPR - brak szczegółów	N/A	N/A	N/A	N/A
[58]	na podstawie MPR \geq 0,8	N/A	N/A		
[32]	na podstawie MPR - brak szczegółów	N/A	N/A	72,8%	61,3%
[37]	na podstawie PDC \geq 0,8	N/A	N/A	N/A	N/A
[55]	na podstawie PDC \geq 0,8	N/A	N/A	63,0%	34,0%

MPR - *medication possession ratio*; PDC - *proportion of days covered*; N/A – brak danych; FDC – złożone produkty lecznicze (ang. *Fixed-Dose Combinations*); FEC – produkty lecznicze będące odpowiednikami złożonych produktów leczniczych, stosowane w oddzielnych preparatach (ang. *Free-Equivalent Combinations*).

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

2.3.1. CHARAKTER OPCJONALNYCH INTERWENCJI

Do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną (politerapia osobnych produktów) w dawkach takich samych jak w produkcie złożonym [40].

Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o zarejestrowane wskazania dla produktu Tertens-AM® oraz zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną, co zostało określone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przedstawionych w rozdziale 12.1. i arkusza „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

2.3. Opcjonalne technologie

2.4. Charakterystyka i wielkość populacji docelowej

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w [redacted]
[redacted] Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3.2. DAWKOWANIE TECHNOLOGII OPCJONALNYCH

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, produkt Tertens-AM[®] jest wskazany u pacjentów stosujących indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w osobnych produktach [93]. W związku z powyższym dawkowanie amlodypiny w skojarzeniu z indapamidem jest zgodne z dawką produktu złożonego, tj. 5 lub 10 mg amlodypiny oraz 1,5 mg indapamidu dziennie.

Szczegóły dotyczące odsetka przyjmowania poszczególnych schematów dawkowania oraz stopnia stosowania się pacjentów z grupy kontrolnej do zalecanego schematu dawkowania przedstawiono w rozdziale 2.2.2. niniejszego opracowania.

2.4. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Tertens-AM[®] oraz zakres wnioskowanego wskazania [40].

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [93] Tertens-AM[®] wskazany jest w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Zgodnie z wnioskowanym zakresem wskazań objętych refundacją, populację docelową dla wnioskowanej technologii stanowią wszyscy pacjenci z ww. populacji, tj. pacjenci aktualnie stosujący indapamid w dawce 1,5 mg i amlodypinę w dawce 5 mg lub 10 mg w terapii skojarzonej.

Szczegóły dotyczące estymacji wielkości analizowanej populacji w latach 2015 – 2017 przedstawiono w [redacted] Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [81].

Charakterystykę populacji pacjentów (por. parametry 8. – 17. Z Tabela 20. i arkusza „Parametry” modelu dołączonego do opracowania) określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego oraz wyników badania POZ-NAD [62], którego celem była charakterystyka pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym. Nie uwzględniono innych badań przeprowadzonych w

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

w warunkach polskich (m.in. NATPOL 2011 [61]) ponieważ ich celem było określenie rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego a nie scharakteryzowanie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Tylko przy ocenie wartości parametru 17. (odsetek pacjentów z analizowanej populacji z innym CVD w wywiadzie) nie wykorzystano bezpośrednich danych raportowanych w badaniu POZ-NAD [62], czy raportowanych przez ekspertów klinicznych – ze względu na brak dokładnych danych dotyczących odsetka pacjentów z chorobą układu krążenia inną niż stan po udarze, wartość parametru została określona jako suma odsetka pacjentów z chorobą wieńcową (38,2%) i odsetka pacjentów z chorobą naczyń obwodowych (16%) [62].

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Na podstawie wyników [redacted] przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] ustalono, że:

- stosowanie ocenianego produktu złożonego jest bardziej skuteczne od stosowania amlodypiny w monoterapii pod względem stopnia redukcji ciśnienia tętniczego krwi przy braku istotnego wpływu na prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjentów wymaganej odpowiedzi na leczenie (wnioski wyciągnięto na podstawie wyników randomizowanego badania [54]),
- nie jest możliwe wiarygodne przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji w odniesieniu do politerapii tymi samymi preparatami co składniki produktu złożonego,
- zastosowanie produktu złożonego (niezależnie od składników) w miejsce jego składników podawanych w politerapii wiąże się z: istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/adherence*), większą wytrwałością stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) mierzoną jako średni czas trwania terapii, istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, u których odnotowano zdarzenia sercowo-naczyniowe (wnioski wyciągnięto na podstawie zaktualizowanych wyników przeglądu systematycznego Gupta i wsp. [56]).

Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych świadczą ponadto o prawdopodobnym przełożeniu różnicy w *compliance* pomiędzy stosowaniem produktu złożonego a stosowaniem dwóch oddzielnych produktów na różnice w skuteczności klinicznej (wszyscy eksperci wskazali ten aspekt; por. wyniki przedstawione w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Badanie kwestionariuszowe” skoroszytu dołączonego do niniejszego opracowania).



Przedstawione informacje sugerują istotną rolę oceny efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji w procesie decyzyjnym dotyczącym współfinansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych (istotnymi elementami wydają się: ocena potencjalnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji oraz ocena wpływu zmiany *compliance* na efekty postępowania hipotensyjnego).

Mając na uwadze obecność dowodów potwierdzających dodatkowy efekt kliniczny wynikający z zastosowania produktu złożonego w miejsce terapii jego składnikami (szczegółowe zestawienie przedstawiono w rozdziale 3.4.), ale brak jednoznacznych dowodów potwierdzających wyższą skuteczność stosowania produktu złożonego Tertens-AM[®] w odniesieniu do stosowania amlodypiny i indapamidu w osobnych produktach, niniejszą analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- z uwzględnieniem efektów zdrowotnych (analiza kosztów-użyteczności) i
- z pominięciem efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji (analiza minimalizacji kosztów z kalkulacją bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności; por. rozdział 3.4.).

W celu uwzględnienia wszystkich potencjalnych efektów zastosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i związanych z nim kategorii kosztów [34], w niniejszym opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych sposobów postępowania hipotensyjnego.

W opracowaniu wykorzystano wyniki badań klinicznych uwzględniające osoby w najwyższym stopniu zgodne pod względem charakterystyki z populacją osób w stanie klinicznym wskazanym we wniosku [31], [32], [33], [55], [58], [68], [69], [110].

Modelowano efektywność praktyczną ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do komparatorów na drodze przystosowania wyników odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań i opracowań wtórnych [41] oraz konwersji uwzględnionych surogatów klinicznych na istotne klinicznie punkty końcowe (por. rozdziały: 2.5. i 3.6.).

Uwzględnionymi w ramach niniejszego opracowania punktami końcowymi badań klinicznych są: stopień stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię określony na poziomie odsetka przyjętych dawek leku w odniesieniu do zalecanego dawkowania i wysokość redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego (ang. *systolic blood pressure*; SBP) osiągnięta po zastosowaniu porównywanych interwencji (analogiczne podejście jak zastosowano w opublikowanych badaniach dotyczących wpływu stopnia stosowania się do zaleceń lekarza na istotne efekty kliniczne [103], [105]).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Informacje przedstawione w przeglądzie systematycznym [41] wskazują, że wysoce prawdopodobne jest zdarzenie, że pomiędzy stosowaniem produktu złożonego a stosowaniem jego składników w osobnych produktach wystąpią różnice w stopniu stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię (ang. *compliance/adherence*). Nie istnieją dane pozwalające ilościowo skorelować stopień współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym terapię z wynikami zdrowotnymi, jakie będzie można obserwować w warunkach polskich – dostępne dane kliniczne wskazujące na możliwość redukcji zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia po zastosowaniu produktu złożonego w miejsce terapii składnikami w osobnych produktach dotyczą tylko specyficznej grupy pacjentów i warunków innych niż polskie (por. m.in. [55]).

Przy braku empirycznych danych dotyczących wpływu *compliance* na osiąganego skurczowe ciśnienie tętnicze (np. wpływu pominięcia odpowiedniej ilości dawek leków na wysokość osiąganego ciśnienia tętniczego) w niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki meta-analizy przedstawionej w przeglądzie systematycznym [41] świadczące, że zastosowanie produktu złożonego wiąże się z niższym, aczkolwiek nieistotnym statystycznie, osiąganym skurczowym ciśnieniem tętniczym.

Niniejszym, zakładany w ramach analizy kosztów-użyteczności dodatkowy efekt związany z zastosowaniem wnioskowanej technologii polegał na zwiększeniu stopnia współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym terapię (wzrost częstotliwości przyjmowania dawek leków zgodnych z zalecanym schematem dawkowania i/albo przedłużeniem terapii nadciśnienia tętniczego) i wynikający ze wzrostu tej współpracy dodatkowy efekt kliniczny w postaci osiąganego skurczowego ciśnienia tętniczego – z braku innych możliwości w opracowaniu nie uwzględniono korelacji pomiędzy tymi aspektami.

Następnie wykorzystując wyniki badania *Framingham Heart Study* [59] wysokość skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) skorelowano z prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia (w tym udaru, ostrego zespołu wieńcowego) oraz zgonu z ich powodu. Wykorzystano tylko jeden z dostępnych algorytmów konwersji skurczowego ciśnienia tętniczego na ryzyko istotnych klinicznie zdarzeń ze względu na: traktowanie skurczowego ciśnienia tętniczego jako ciągłego wskaźnika (większość modeli wykorzystuje wskaźniki binarne), sposób raportowania parametrów modelu (opublikowane informacje pozwalają przeprowadzić kalkulację ryzyka zdarzeń w populacji polskich pacjentów) i szeroką walidację uwzględnionego modelu konwersji w różnych warunkach (najczęściej walidowane narzędzia oceny ryzyka chorób układu krążenia pochodzą z badania *Framingham Heart Study*) [86].

Podejście zastosowane w przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności (korelacja wartości ciśnienia skurczowego z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych) jest zgodne z podejściem uwzględnionych w innych analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w nadciśnieniu [90]-[92], [106]-[108].

Dodatkowo w ramach niniejszego opracowania uwzględniono przeżycie całkowite osób z analizowanej populacji określone na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego [52].

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego; efekty związane z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i/albo mających wpływ na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji).

W opracowaniu uwzględniono wyłącznie SBP jako czynnik predykcyjny rozpatrywanych zdarzeń klinicznych, gdyż zgodnie z informacjami przedstawionymi w [59] jest ono bardziej skorelowane z ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia niż rozkurczowe ciśnienie tętnicze. Dodatkowo, w badaniu [56] brak jest informacji odnośnie wpływu zastosowania kombinacji peryndoprylu i amlodypiny na redukcję ciśnienia rozkurczowego.

Przedstawione założenie teoretycznie uniemożliwia ocenę skuteczności porównywanych interwencji w izolowanym nadciśnieniu tętniczym, jednakże do badań klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu nie włączono pacjentów z tym typem nadciśnienia tętniczego [31], [32], [33], [55], [58], [68], [69], [110].

Opierając się na wynikach [redacted] przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu nie uwzględniono działań niepożądanych związanych ze stosowaniem porównywanych interwencji (w sytuacji braku możliwości przeprowadzenia adiustowanego porównania pośredniego przyjęto założenie o braku istotnych różnic pomiędzy porównywanymi schematami).

Zasadność pominięcia profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji potwierdzają wszyscy eksperci uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych.

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne.

Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe: [1]-[20], [22]. Wszystkie przedstawione w niniejszym dokumencie meta-analizy przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektu stałego (dla nieistotnej heterogenności danych) lub efektu losowego (dla $p > 0,1$ oceniając testem Q Cochran).

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [34].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz



- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (absencja pracownicza opiekunów pacjentów czy samych pacjentów z analizowanej populacji, przejście na rentę) nie są mierzalne w warunkach polskich. Brakuje również dowodów bezpośrednio wskazujących na wpływ postępowania hipotensyjnego na wysokość kosztów pośrednich.

3.3. HORYZONT CZASOWY

W opracowaniu przyjęto dwie techniki analityczne: analizę kosztów-użyteczności i analizę minimalizacji kosztów (por. rozdział 3.4.).


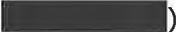
Pierwsza technika analityczna uwzględnia różnice w skuteczności porównywanych interwencji, w tym różnice w ryzyku wystąpienia zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia oraz ryzyku zgonu z ich powodu (por. rozdziały: 2.5. i 3.4.).

Mając powyższe na uwadze horyzont czasowy analizy ekonomicznej uwzględniającej ww. efekty zdrowotne ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji – w opracowaniu założono obserwację pacjentów do wieku około 110 lat (długość horyzontu zależna od wieku w punkcie początkowym).

Techniczny horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie 50 lat dla kohorty pacjentów w wieku 59,7 lat (horyzont w ramach którego więcej niż 99,9% osób z analizowanej populacji umrze).

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki niniejszej analizy zmiany horyzontu czasowego w zakresie od 5 do 125 lat (wartość minimalna – najdłuższy okres obserwacji badań oceniających produkt złożony i politerapię, wartość maksymalna – maksymalny horyzont techniczny; por. parametr 4. z Tabela 20.).

Wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych świadczą, że porównywane interwencje stosowane są wśród pacjentów z analizowanej populacji średnio  miesięcy (95% CI: ).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

W przypadku analizy minimalizacji kosztów, zakładającej brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami, przyjęto horyzont czasowy równy [redacted] lat (zakres testowany w ramach analizy wrażliwości od [redacted]), co odpowiada średniemu czasowi trwania terapii określonego na podstawie badania kwestionariuszowego (uwzględniono wyłącznie okres stosowania porównywanych interwencji, czyli okres w którym będzie generowana różnica w kosztach ich stosowania).

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] wykazano:

- *superiority* wnioskowanej technologii w odniesieniu do stosowania amlodypiny w monoterapii w odniesieniu do wysokości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi [54], przy braku istotnego wpływu na prawdopodobieństwo osiągnięcia kontroli ciśnienia tętniczego oraz
- brak możliwości potwierdzenia zarówno *superiority* jak i *non-inferiority* wnioskowanej technologii w odniesieniu do stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną, niemniej jednak przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego porównania innych produktów złożonych i politerapii ich składnikami, które wykazały *superiority* produktu złożonego w odniesieniu do stosowania jego składników w osobnych preparatach.

Brak badania bezpośredniego vs komparator, świadczącego o różnicach w wynikach zdrowotnych pomiędzy wnioskowaną technologią (produkt złożony z amlodypiny i indapamidu), a technologią opcjonalną przemawia za przeprowadzeniem analizy minimalizacji kosztów i/albo porównania bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5. ust. 3 i 6 rozporządzenia [34]; podejście konserwatywne do analizowanego problemu decyzyjnego).

Dodatkowo, u części pacjentów w przypadku manifestacji różnic w skuteczności pomiędzy produktem złożonym a politerapią składnikami produktu złożonego, różnica dotyczyć może tylko kosztu – w przypadku utraty kontroli nadciśnienia tętniczego może ona zostać uzyskana w następnej linii leczenia (argument przemawiający za pominięciem efektów zdrowotnych, ale uwzględnieniem kosztu dodatkowej linii leczenia).

Z drugiej strony, dostępne dowody kliniczne dla produktów złożonych z innych niż oceniano składników mających działanie hipotensyjne (przede wszystkim na poziomie długookresowych badań obserwacyjnych i wyników meta-analiz badań klinicznych), a także opinie ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 2.5.) przemawiają za koniecznością



uwzględnienia różnicy w efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami (por. tabela poniżej).

Tabela 2. Zestawienie opublikowanych bezpośrednich dowodów przemawiających za przewagą stosowania produktu złożonego nad stosowaniem jego składników w osobnych preparatach. Na podstawie informacji zidentyfikowanych w [41] i dostępnych publikacji przeglądowych [83].

Dodatkowy efekt produktu złożonego	Wykaz badań klinicznych lub opracowań wtórnych potwierdzających dodatkowy efekt		
	Meta-analizy	Badania eksperymentalne	Badania obserwacyjne
Wyższy stopień stosowania się do zaleceń dotyczących dawkowania i/albo zwiększona wytrwałość na terapii	[41] (aktualizacja [56]), [53], [56], [84]	-	Większość uwzględnionych w ramach meta-analizy
Niższe osiągnięte ciśnienie tętnicze (SBP i/albo DBP)	[41] (aktualizacja [56]; $p > 0,05^*$), [56]	Niektóre badania uwzględnione w przeglądzie [41] (aktualizacja [56])	Większość uwzględnionych w ramach meta-analiz, w tym najnowsze [104]
Wyższe prawdopodobieństwo uzyskania normalnego ciśnienia tętniczego (osiągnięcia kontroli nadciśnienia tętniczego)	[41] (aktualizacja [56]; $p > 0,05^*$), [56]	Niektóre badania uwzględnione w przeglądzie [41] (aktualizacja [56])	Większość uwzględnionych w ramach meta-analiz, w tym najnowsze [104]
Mniejsze ryzyko zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia (OZW, udary i inne)	-	-	[55], [89]
Niższe zużycie zasobów medycznych innych niż leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym, w tym zasobów związanych z leczeniem zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia	[53]	-	[55], [89]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

* brak osiągnięcia kryterium istotności statystycznej, ale wykazany trend na korzyść produktu złożonego

Wiele opublikowanych źródeł wskazuje, że brak stosowania się do zaleceń i/lub przerywanie terapii zwiększa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, nagłych wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji [83].

Dostępne są wyniki meta-analizy porównującej koszty bezpośrednie medyczne, stopień stosowania się do zaleceń (*compliance*) oraz wytrwałość na terapii (*persistence*) w dwóch grupach pacjentów: przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe w postaci produktu złożonego oraz poddanych politerapii składnikami produktu złożonego [53]. Pacjenci otrzymujący produkt złożony cechowali się wyższym o 13,3% (95% CI: 8,26-18,35%) stosowaniem do zaleceń oraz dwukrotnie częściej wytrzymywali na terapii (RR 2,13; 95% CI: 1,11-4,09) w porównaniu do pacjentów na politerapii. Wykazano również wpływ rodzaju terapii (terapia produktem złożonym vs politerapia) na koszty leczenia (niższe koszty w grupie produktu złożonego) [53].

W badaniu [55] oceniono stosowanie się do zaleceń, ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia oraz informacje ekonomiczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym poddanych terapii produktem złożonym amlodypiny z olmesartanem, produktem złożonym amlodypiny z benazeprilem oraz politerapii amlodypiną z blokerem angiotensyny II generacji. Wykazano, że w przypadku pacjentów poddanych politerapii, występuje wyższe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z terapią produktem złożonym amlodypiny i olmesartanu (HR 1,35; $p < 0,001$). Oceniana w innym badaniu obserwacyjnym terapia produktem złożonym związana była z redukcją ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych o 27% (95% CI: 24-30%) w porównaniu z politerapią [89].

Wyniki meta-analizy przeprowadzonej w 2007 roku, uwzględniającej dane z 4 badań obserwacyjnych wskazują, że terapia produktem złożonym redukuje ryzyko zakwalifikowania pacjenta, jako niestosującego się do zaleceń dotyczących dawkowania, o 24% (95% CI: 19-29%) w porównaniu z politerapią [84]. Podobne wyniki przedstawiono w badaniu [85], w którym wykazano, że terapia produktem złożonym zwiększa stosowanie się do zaleceń i wytrwałość na terapii w ciągu 1 roku o odpowiednio 22,1% (95% CI: 19,9-24,1%) oraz 42,5% (95% CI: 40,6-44,5%) w porównaniu z politerapią.

Przedstawione powyżej dowody świadczą, że zastosowanie produktu złożonego w miejsce stosowania jego składników w osobnych preparatach z wysokim prawdopodobieństwem przełoży się na wzrost stopnia stosowania się do zaleceń dotyczących dawkowania [41] (aktualizacja [56]), [53], [56], [84].



Bezpośredni wpływ zastosowania produktu złożonego w miejsce politerapii jego składnikami na ryzyko zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia lub ryzyko zgonu z ich powodu nie jest już tak dobrze udokumentowany – tylko niektóre badania kliniczne potwierdzają ten aspekt [55], [89].

Niemniej jednak dostępne są dowody naukowe (badania obserwacyjne i wyniki modelowania) potwierdzające wpływ stopnia stosowania się do zaleceń dotyczących dawkowania na ryzyko zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia i/albo ryzyko zgonu z ich powodu.

Wyniki modelowania [103] wskazują, że zwiększenie wartości parametru *compliance* (stosowanie się do zaleceń) do 70% spowodowałoby spadek liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych o około 1%. W badaniu [105] przeprowadzono symulację zmiany ryzyka wybranych zdarzeń klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem w przypadku stosowania się w 100% do zaleceń lekarza. Zaobserwowano redukcję ryzyka udaru, zawału, choroby nerek wywołanej nadciśnieniem oraz chorób serca wywołanych nadciśnieniem odpowiednio o 34%, 27%, 37% oraz 31%.

W badaniu [87] uwzględniającym pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, bez choroby krążenia w punkcie początkowym analizy, zaobserwowano redukcję ryzyka choroby naczyń mózgowych po przynajmniej 1 roku leczenia o 22% (95% CI: 13-30%) w przypadku pacjentów stosujących się do zaleceń (*compliance* \geq 80%) w porównaniu z pacjentami gorzej stosującymi się do zaleceń (*compliance* $<$ 80%).

Podobnie, w badaniu uwzględniającym pacjentów z nadciśnieniem, bez wcześniejszego udaru, wykazano redukcję ryzyka udaru oraz ryzyka zgonu odpowiednio o 8% (95% CI: 4-13%) oraz 7% (95% CI: 4-10%), w przypadku pacjentów stosujących się do zaleceń (*compliance* \geq 80%) w porównaniu z pacjentami gorzej stosującymi się do zaleceń (*compliance* $<$ 80%) [88].

W powyższych badaniach oceniono jedynie wpływ stosowania się do zaleceń, a nie wpływ stosowania produktu złożonego na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. W związku z powyższym, wpływ terapii produktem złożonym na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych można ocenić pośrednio na podstawie stosowania się do zaleceń [83].

Opisane powyżej aspekty wskazują na konieczność przeprowadzenia analizy kosztów-efektywności i/albo analizy kosztów-użyteczności w celu uwzględnienia wszystkich aspektów związanych z porównywanymi technologiami.

Dostępne są badania raportujące różnicę w skuteczności pomiędzy produktem złożonym a politerapią składnikami produktu złożonego w zakresie punktów końcowych pośrednio związanych z QALY czy kosztem (stopień stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię i wynikające z tego różnice w ciśnieniu skurczowym, rozkurczowym, prawdopodobieństwie osiągnięcia normalizacji ciśnienia tętniczego, ryzyku wystąpienia zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia) [41]. Wydaje się, że

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



tylko ze względu na krótki okres obserwacji, czy zwiększony *compliance* pacjentów włączonych do prób eksperymentalnych, randomizowane badania kliniczne nie wykazują istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią produktem złożonym a politerapią.

Uwzględniając ww. aspekty rozważanego problemu decyzyjnego w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji połączoną z analizą inkrementalną (analizą kosztów-efektywności) uwzględniającą, jako wyniki zdrowotne lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).

Jak wspomniano na początku niniejszego rozdziału, z uwagi na brak bezpośrednich dowodów wskazujących na przewagę kliniczną produktu Tertens-AM® nad politerapią amlodypina + indapamid przeprowadzono także analizę minimalizacji kosztów z kalkulacją bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności.

Przeprowadzenie wspomnianych typów analiz ekonomicznych zgodne jest z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [34].

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność Regulatora do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 111 381 PLN (trzykrotność Produktu Krajowego Brutto *per capita* w Polsce w latach 2009-2011; por. rozdział 12.2.).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [34]),
- różnicy w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (różnicę w latach życia i różnicę w latach życia skorygowanych o jakość),
- ilorazu kosztów-efektywności stosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i pkt 2 rozporządzenia [34]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [34]),
- cen zbytu netto przy których inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w odniesieniu do każdego komparatora jest równy 111 381 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4



rozporządzenia [34]) lub, w przypadku braku różnic w efektach zdrowotnych, cenę zbytu netto o której mowa w § 5 ust 4 rozporządzenia [34],

- cen zbytu netto przy których iloraz kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztów-efektywności określonego dla opcjonalnej technologii (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 3 rozporządzenia [34]).

Przy obliczeniach, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 i ust 4 rozporządzenia [34] (progowych cen zbytu) uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru (jest to *de facto* inna aranżacja inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności uwzględniająca wycenę jednostki efektu klinicznego na poziomie obowiązującego progu kosztowej-użyteczności):

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z: wartością ICER/ICUR niższą od wysokości progu w przypadku obecności dodatkowego efektu zdrowotnego lub niższym kosztem przy takich samych efektach zdrowotnych ($\Delta E = 0$).

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34], wnioskowanie z analizy inkrementalnej przeprowadzono z uwzględnieniem progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie wymagane punkty końcowe analizy ekonomicznej [34] (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „DSA dla CMA”, „DSA dla CUA” i „PSA & VOI”).

Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (10 000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej wyniku analizy i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna lub kosztowo-użyteczna w odniesieniu do wskazanego komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- krzywych akceptowalności kosztów-efektywności i krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

3.5. MODELOWANIE

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem ocenę długości stosowania porównywanych interwencji i określenia wypadkowego kosztu całkowitego terapii przeciwnadciśnieniowej.

W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej.

Modelowano długoterminowe konsekwencje kliniczne i kosztowe leczenia nadciśnienia tętniczego z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

Modelowano polegało przede wszystkim na adaptacji wyników uwzględnionych badań klinicznych do warunków polskich. Charakter modelowania obejmuje przede wszystkim przypisanie analizowanym w opracowaniu zdarzeniom kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego lub świadczeniobiorcę w warunkach polskich, określenie długoterminowych konsekwencji zastosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz przypisanie pacjentom, u których wystąpiły analizowane incydenty kliniczne, wartości obniżenia jakości życia.

Powody przeprowadzenia modelowania:

- przeprowadzenie syntezy porównawczej pośredniej dla wnioskowanej technologii w odniesieniu do stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną ze względu na brak odpowiednich badań bezpośrednio porównujących wskazane interwencje, a jedynie dostępność badań wykazujących dodatkowy efekt zdrowotny zastosowania produktu złożonego z innych składników niż wnioskowana technologia,
- zniwelowanie ograniczeń badań klinicznych, w tym ograniczeń związanych z krótkim okresem obserwacji i/albo konwersją surogatów klinicznych na istotnie klinicznie punktu końcowe,
- brak oceny skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych w skali od 0 do 1 (np. ang. *time-to-trade off*; TTO), która mogłaby zostać bezpośrednio wykorzystana w ramach oceny



ekonomicznej – wnioskowanie powinno obejmować określenie inkrementalnego kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość [1], [34],

- adaptacja wyników badań klinicznych do warunków praktyki w Polsce polegająca m.in. na:
 - dopasowaniu kosztów istotnych z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych do efektów klinicznych,
 - uwzględnieniu wpływu *compliance* na skuteczność kliniczną porównywanych interwencji,
 - uwzględnieniu charakterystycznego dla warunków polskich odsetka wystąpienia poszczególnych chorób niedokrwiennych serca lub chorób układu krążenia,
 - uwzględnieniu adekwatnej do warunków polskich wyjściowej charakterystyki pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z analizowanej populacji, poprzez uwzględnieniem m.in. charakterystycznej dla warunków polskich jakości życia pacjentów z rozpatrywanych stanów klinicznych oraz odsetka pacjentów z chorobą układu krążenia w wywiadzie, czy obserwowanym poziomem parametrów klinicznych (np. poziom cholesterolu) wpływających na wysokość, zależnego od SBP, ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia lub zgonu z ich powodu.

W opracowaniu wykorzystano standardowy model Markowa (zamknięty, kohortowy) z długością cyklu ustaloną na poziomie jednego miesiąca przez pierwsze 300 cykli i jednego roku przez kolejne cykle horyzontu czasowego.

Wspomnianą długość cyklu ustalono w oparciu o:

- dostępne informacje z zakresu efektywności klinicznej porównywanych interwencji, w tym wskaźniki zapadalności dotyczą z reguły kilkunastu tygodniowych okresów obserwacji (modele parametryczne wykorzystane w opracowaniu zostały opracowane dla interwałów 5 letnich [59]), tym samym uwzględnienie krótszych cykli niż miesiąc czy nawet rok nie będzie miało wpływu na precyzję oszacowań wyników analizy ekonomicznej,
- okres trwania modelowanych zdarzeń klinicznych (w ciągu jednego miesiąca wszystkie modelowane zdarzenia zostaną zakończone),
- częstotliwość zaopatrywania się pacjenta w porównywane produkty uwzględnia interwały co najmniej miesięczne.

Uwzględnienie rocznych cykli pod koniec horyzontu czasowego modelu ekonomicznego ma za zadanie zrównoważenie dwóch aspektów: funkcjonalności modelu ekonomicznego i precyzji jego oszacowań. Zmniejszenie liczby cykli horyzontu czasowego poprawiło funkcjonalność modelu przy zaniechwalnym zmniejszeniu precyzji oszacowań ze względu na obecność dyskontowania.

Wprowadzona modyfikacja pozwoliła uzyskać długość horyzontu czasowego na poziomie okresu do osiągnięcia wieku 110 lat w obserwowanej kohorcie nawet w przypadku modyfikacji wieku pacjenta w

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



punkcie początkowym analizy do 18. roku życia, przy zachowanej funkcjonalności modelu ekonomicznego i jego precyzji.

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych, szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

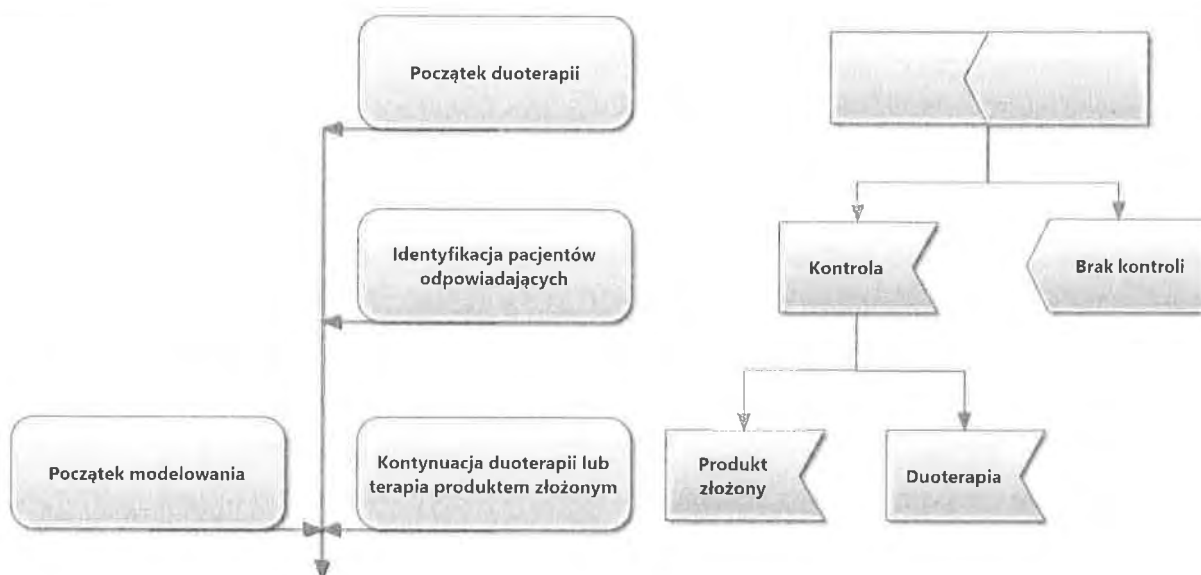
Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wykorzystany model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy wykorzystano modelowanie deterministyczne,
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych stanów klinicznych),
- agregacja (pacjenci z rozpatrywanych grup są przypisani poszczególnym stanom zdrowia, bez rozpatrywania losów każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- nieliniowość oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych osób z dwóch kohort różniących się schematem terapeutycznym w momencie włączenia do obserwacji (punkt początkowy).

Punkt początkowy modelowania ustalono na początek leczenia z wykorzystaniem produktu złożonego Tertens-AM® w grupie badanej (por. rysunek poniżej). W grupie kontrolnej kontynuowana jest terapia z wykorzystaniem składników produktu złożonego podawanych w osobnych produktach.



Rysunek 1. Początek modelowania.

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu Tertens-AM[®] [93], optymalny moment przejścia na produkt złożony to osiągnięcie kontroli nadciśnienia tętniczego lub wysoce prawdopodobne osiągnięcie kontroli nadciśnienia tętniczego w ramach politerapii (np. obserwowana istotna redukcja wysokości ciśnienia tętniczego po zastosowaniu leków, ale brak jeszcze osiągnięcia normalnych wartości).

W opracowaniu założono, że stopniowo wśród pacjentów w porównywanych grupach będzie manifestować się różny stopień stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię, co przełoży się na stopniową utratę kontroli nad ciśnieniem tętniczym – wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego.

Po zdefiniowanym okresie część pacjentów wymagać będzie kolejnej modyfikacji schematu postępowania hipotensyjnego – modelowano zastosowanie kolejnego rzutu.

W celu określenia istotnych punktów końcowych, tj. liczby lat życia, liczby lat życia skorygowanych o jakość i kosztu w horyzoncie analizy, każdą z grup osób różniących się schematem postępowania osobno poddawano obserwacji przez zdefiniowany okres (od momentu włączenia do modelu do momentu zakończenia 50-letniego okresu obserwacji; por. rozdział 3.3.).

Liczebność wszystkich grup ustalono na takim samym poziomie (1 pacjent). Charakterystyka pacjentów w punkcie początkowym analizy była taka sama w każdej grupie.

W poszczególnych kohortach w punkcie początkowym analizy zastosowano:

- I. Indapamid + amlodypina (Tertens-AM[®]).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

II. Terapia skojarzona: indapamid + amlodypina.

Po osiągnięciu zdefiniowanego na podstawie opinii ekspertów klinicznych okresu obserwacji (■ miesiące; 95% CI ■■■■■; por. parametr 24. z Tabela 20.), wśród pacjentów z ww. kohort, u których nie osiągnięto zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego ($SBP \leq 140$ lub 150 mmHg w zależności od wieku [30], zgodnie z wartością parametru 22. i 23. z Tabela 20.) rozpatrywano modyfikację schematu leczenia polegającą na dodaniu kolejnej substancji czynnej (wariant podstawowy uwzględniający dodanie leku zawierającego: kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan lub walsartan – dodanie leku prostego z grupy 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone [39]) lub zastosowaniu innego produktu złożonego w miejsce poprzedniej terapii (wariant analizy wrażliwości uwzględniający następujące kombinacje leków: amiloridum+hydrochlorotiazyd, kandesartan+ hydrochlorotiazyd, cilazapril+ hydrochlorotiazyd, lizynopryl+amlodypina, lizynopryl+ hydrochlorotiazyd, losartan+ hydrochlorotiazyd, peryndopryl+ amlodypina, peryndopryl+indapamid, ramipryl+felodypinę, ramipryl+ hydrochlorotiazyd, telmisartan+ hydrochlorotiazyd, walsartan+ hydrochlorotiazyd; por. zakładka „Kolejny rzut” modelu decyzyjnego dołączonego do opracowania).

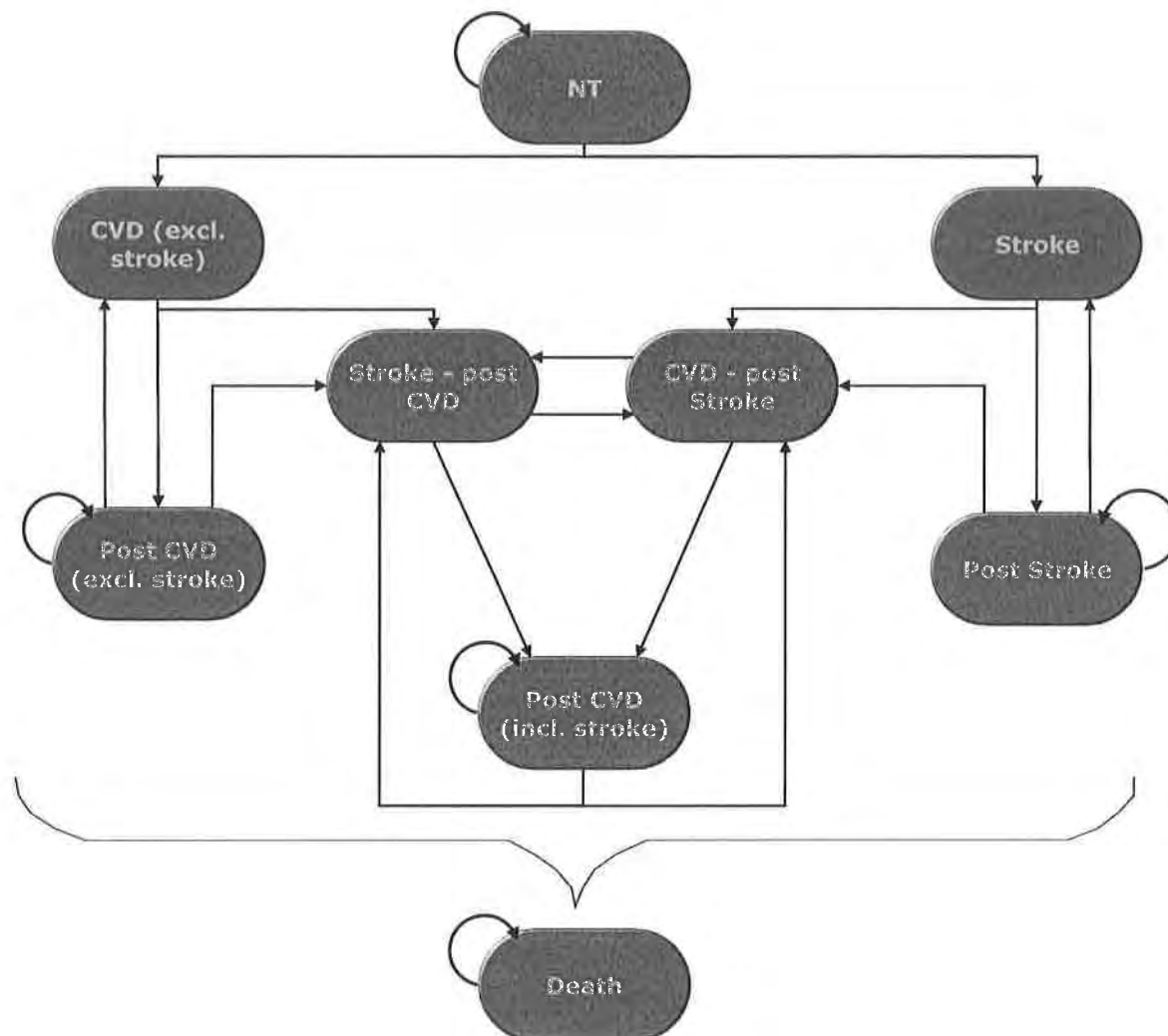
Wybór ww. schematów został podyktowany dostępnością dowodów naukowych potwierdzających skuteczność trójlekowego schematu leczenia nadciśnienia tętniczego (por. rozdział 3.6.) oraz opinią ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym.

Uwzględnione efekty kliniczne (wysokość osiągniętego SBP po leczeniu; por. rozdział 3.6.) przekonwertowano na wysokość prawdopodobieństwa wystąpienia incydentów klinicznych związanych z chorobami układu krążenia oraz zgonem z powodu wystąpienia chorób układu krążenia, zgodnie z algorytmem przedstawionym w badaniu [59].

Ponieważ we wspomnianym badaniu macierz wariancji-kowariancji (umożliwiająca określenie przedziału ufności dla predykcji) została przedstawiona tylko przy ocenie jednego punktu końcowego, w ramach niniejszej analizy zakres niepewności prawdopodobieństw wszystkich rozpatrywanych zdarzeń klinicznych określono na poziomie od 30% do 300% uwzględnionej w analizie podstawowej tendencji centralnej (zakres niepewności ustalono na poziomie estymacji przedziałowej przedstawionej w badaniu [59] dla jednego punktu końcowego; założono, że będzie on taki sam dla wszystkich uwzględnionych w opracowaniu punktów końcowych).

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ jednoczesnej zmiany wysokości prawdopodobieństwa wystąpienia wszystkich rozpatrywanych zdarzeń klinicznych w zdefiniowanym przedziale ufności (przeprowadzono analizę wartości skrajnych dla algorytmu konwersji SBP na istotne klinicznie punkty końcowe).

W opracowaniu wykorzystano model decyzyjny, którego uproszczony schemat został przedstawiony na rysunku poniżej.



Rysunek 2. Schemat modelu decyzyjnego wykorzystanego w opracowaniu.

Opis uwzględnionych w opracowaniu stanów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Opis stanów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.

Stan	Opis stanu
NT	Stan skupiający pacjentów z nadciśnieniem tętniczym poddawanych jednemu z porównywanych schematów leczenia, bez uwzględnionych zdarzeń klinicznych w horyzoncie czasowym analizy
Stroke	Stan skupiający pacjentów bez zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia (CVD; ang. <i>Cardiovascular disease</i>) w horyzoncie analizy, u których wystąpił udar lub przemijający atak niedokrwienny
CVD (excl. stroke)	Stan skupiający pacjentów bez udaru w horyzoncie analizy, u których wystąpiło zdarzenie związane z CVD innymi niż udar i przemijający atak niedokrwienny
Post Stroke	Stan skupiający pacjentów bez innych zdarzeń związanych z CVD w horyzoncie analizy, ale po udarze lub przemijającym ataku niedokrwienny

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Stan	Opis stanu
Post CVD (excl. stroke)	Stan skupiający pacjentów bez udaru w horyzoncie analizy, ale po zdarzeniu związanym z chorobami układu krążenia (CVD) innymi niż udar i przemijający atak niedokrwienny
Stroke - post CVD	Stan skupiający pacjentów ze zdarzeniami związanymi z CVD w horyzoncie analizy, u których wystąpił udar lub przemijający atak niedokrwienny
CVD - post Stroke	Stan skupiający pacjentów z udarem lub innym CVD w horyzoncie analizy, u których wystąpiło zdarzenie związane z chorobami układu krążenia (CVD) innymi niż udar i przemijający atak niedokrwienny
Post CVD (incl. stroke)	Stan skupiający pacjentów z udarem i innym CVD w wywiadzie (zdarzenia obserwowane w horyzoncie analizy)
Death	Stan skupiający pacjentów zmarłych niezależnie od powodu

Macierz przejść między stanami, wraz z opisem przejść między stanami przedstawiono w arkuszu „Struktura modelu” skoroszytu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w tabeli poniżej.

Tabela 4. Macierz przejść między stanami.

	Do stanu:								
	NT	CVD (excl. stroke)	Stroke	post CVD (excl. stroke)	Stroke - pCVD	CVD (not stroke) - pS	post stroke	post CVD (incl. stroke)	Death
NT	1-P1-P2-P3	P1	P2	-	-	-	-	-	P3=P3a+P3b
CVD (excl. stroke)	-	-	-	1-P2*k1-P3	P2*k1	-	-	-	P3
Stroke	-	-	-	-	-	P1*k2	1-P1*k2-P3	-	P3
post CVD (excl. stroke)	-	P1*k3	-	1-P2*k1-P1*k3-P3	P2*k1	-	-	-	P3
Stroke - pCVD	-	-	-	-	-	P1*k2*k3	-	1-P1*k2*k3-P3	P3
CVD (not stroke) - pS	-	-	-	-	P2*k1*k4	-	-	1-P2*k1*k4-P3	P3
post stroke	-	-	P2*k4	-	-	P1*k2	1-P2*k4-P1*k2-P3	-	P3
post CVD (incl. stroke)	-	-	-	-	P2*k1*k4	P1*k2*k3	-	1-P2*k1*k4-P1*k2*k3-P3	P3
Death	-	-	-	-	-	-	-	-	1

W tabeli powyżej prawdopodobieństwo:

- P1 dotyczy wystąpienia zdarzeń klinicznych związanych z chorobami układu krążenia innymi niż udar czy przemijający atak niedokrwienny (ostry zespół wieńcowy, dławica piersiowa, choroba tętnic obwodowych, zastoinowa niewydolność serca, zgodnie z odsetkiem występowania poszczególnych zdarzeń charakterystycznym dla warunków polskich; por. parametry 45.-47. z Tabela 20.) – prawdopodobieństwo zdarzenia określono jako różnica pomiędzy predykcją opisaną w badaniu [59] jako CVD (choroby układu krążenia łącznie z wykluczeniem zgonów z powodu CVD innego niż CHD) a wynikami predykcji dotyczącymi udaru (w tym TIA) i zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca (CHD),

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

- P2 dotyczy wystąpienia udaru lub przemijającego ataku niedokrwiennego określonego na podstawie wyników predykcji opisanej w badaniu [59] jako „Stroke”,
- P3a dotyczy wystąpienia zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca (CHD) oraz zgonu z powodu chorób układu krążenia innych niż CHD, zgodnie z wynikami [59],
- P3b – śmiertelność osób z populacji generalnej polski określona na podstawie tablicy trwania życia Polaka w 2012 roku [52].

Na uwagę zasługują dwa aspekty związane z przeprowadzonym modelowaniem:

- ponieważ w badaniu [59] przedstawiono algorytmy dotyczące osób bez chorób układu krążenia w wywiadzie, a w praktyce klinicznej choroba układu krążenia dotyczy około 60% pacjentów poddawanych leczeniu nadciśnienia tętniczego [62], w ramach niniejszej analizy uwzględniono wartości modyfikatorów k1-k4 umożliwiające określenie względnej zmiany ryzyka uwzględnionych zdarzeń wśród pacjentów z chorobami układu krążenia w wywiadzie (por. wartości i opis parametrów 41. – 44. z Tabela 20. oraz opis poniżej) – potencjalną zmianę wysokości prawdopodobieństw wystąpienia rozpatrywanych zdarzeń klinicznych uwzględniono zarówno wśród pacjentów w punkcie początkowym analizy jak i wśród pacjentów, u których choroby układu krążenia wystąpiły w horyzoncie czasowym niniejszej analizy ekonomicznej;
- prawdopodobieństwo P3a (zgon z powodu CVD) przypisano wszystkim stanom uwzględnionym w niniejszym opracowaniu – w badaniu [59] nie podano szczegółowej charakterystyki zgonów, tj. nie przedstawiono u jakiej części pacjentów zgon wystąpił bezpośrednio po CVD, innym niż udar a u jakiej części po udarze; oznacza to, że wartość prawdopodobieństwa zgonu ze stanów uwzględniających pacjentów z CVD musiałaby być istotnie wyższa w przypadku pominięcia P3a przy ocenie prawdopodobieństwa zgonu ze stanu np. „NT” (uwzględnienie takiego samego prawdopodobieństwa zgonu dla wszystkich stanów umożliwiło pominięcie konieczności określenia prawdopodobieństwa warunkowego tylko dla wybranych stanów, np. „Stroke”, „CVD” , do którego określenia brakuje informacji przy zachowaniu śmiertelności z powodu CVD na takim samym poziomie jak wskazują algorytmy przedstawione w badaniu [59]).

Względny parametr ryzyka wystąpienia kolejnych zdarzeń CVD (udar, inne CVD) po innym CVD lub udarze (modyfikatory k1 – k4 z macierzy przejść między stanami) określono na podstawie wyników przeszukania bazy MEDLINE i modeli zidentyfikowanych w przeglądzie [86] pod kątem parametrów względnych ryzyka (RR, HR, OR) dotyczących wspomnianych zagadnień.

Na podstawie wyników badania [117] (uwzględniono wyniki badania Framingham – tego samego badania co przy estymacji prawdopodobieństwa bazowego) określono względny parametr ryzyka w postaci RR (ang. *relative risk*) wystąpienia udaru po innym CVD (por. tabela poniżej).

Wyniki badania [121] wskazują na zbliżony wpływ CVD na ryzyko udaru, ale wyrażony jako iloraz szans (OR) i dotyczący tylko wpływu choroby niedokrwiennej serca (CHD).

Do określenia wzrostu ryzyka wystąpienia innego niż udar/TIA zdarzenia związanego z chorobami układu krążenia („inne CVD”) po udarze wykorzystano wyniki badania [118] (por. tabela poniżej). Na podstawie wyników wspomnianego badania ustalono, że przejściowa niedokrwienność mózgu nie jest czynnikiem ryzyka dla zawału serca. Ze względu na brak innych danych założono, że wystąpienie innych niż udar CVD nie jest związane z wystąpieniem udaru/TIA (wartość RR = 1).

Wzrost ryzyka wystąpienia kolejnego zdarzenia związanego z chorobami układu krążenia (z pominięciem udaru i przemijającego ataku niedokrwiennego) w postaci parametru OR (ang. *odds ratio*) określono na podstawie wyników badania TIMI uwzględniającego wystąpienie zawału serca, jako czynnika predykcyjnego kolejnych zdarzeń związanych z chorobą niedokrwinną serca [115], [116] – przy braku innych informacji założono, że wpływ poprzedniego zawału serca na ryzyko wystąpienia STEMI będzie odzwierciedlał wpływ CVD innego niż udar na ponowne zdarzenie (por. tabela poniżej).

Względny hazard, HR (ang. *hazard ratio*) wystąpienia kolejnego udaru określono na podstawie meta-analizy wyników badań: [119] (wyniki modelu 3. nieistotnie różne od wyników pozostałych modeli z wartością średnią przypadającą między średnimi wartościami pozostałych modeli) i [118] (95% CI określono na podstawie wartości $p=0,0030$ – metoda opisana przez [120]; por. tabela poniżej).

Tabela 5. Zidentyfikowane zdarzenia wpływające na ryzyko wystąpienia udaru i/albo przemijającego ataku niedokrwiennego.

Czynnik ryzyka	Ryzyko kolejnego udaru				Źródło
	Parametr	Średnia	95% LCI	95% UCI	
Udar	HR	1,10	0,90	1,33	[119]
CHD	OR	2,38	1,77	3,20	[121]
CVD	RR	1,55	1,17	2,07	[117]
TIA	HR	4,50	1,67	12,13	[118]
Udar lub TIA	HR	2,04	0,52	8,02	Meta-analiza [118]-[119]*

CHD – choroby niedokrwienne serca (ang. *coronary heart diseases*); CVD - choroby układu krążenia (ang. *cardiovascular diseases*); TIA - przemijający atak niedokrwienności (ang. *transient ischemic attack*).

* model efektów losowych; Cochran Q = 7,47 (df = 1) P = 0,0063

Tabela 6. Zidentyfikowane zdarzenia wpływające na ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia (z pominięciem udaru i przemijającego ataku niedokrwiennego).

Czynnik ryzyka	Ryzyko kolejnego CVD, innego niż udar					Źródło
	Punkt końcowy	Parametr	Średnia	95% LCI	95% UCI	
TIA	MI	HR	2,30	0,98	5,41	[118], [120]
MI	STEMI	OR	1,3	1,1	1,6	[115], [116]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

CVD - choroby układu krążenia (ang. *cardiovascular diseases*); TIA - przemijający atak niedokrwienny (ang. *transient ischemic attack*); MI – zawał serca (ang. *myocardial infarction*).

Mając na uwadze różnorodność pacjentów z analizowanej populacji, w tym przede wszystkim obecność choroby układu krążenia w punkcie początkowym analizy, pacjent z każdej z analizowanych grup wprowadzany jest do modelu Markowa poprzez jeden ze stanów: „NT” (pacjent bez choroby układu krążenia), „Post Stroke” (pacjent z udarem lub przemijającym atakiem niedokrwiennym w wywiadzie), „Post CVD (excl. stroke)” (pacjent z innymi zdarzeniami związanymi z chorobą układu krążenia w wywiadzie).

W kolejnych cyklach osoba może zmienić stan na przejściowe stany kliniczne związane z intensywną opieką („CVD (not stroke) – pS”, „Stroke – pCVD”, „Stroke”, „CVD (excl. stroke)”), pozostać w obecnym stanie lub przejść do stanu absorpcyjnego „Zgon”.

Na podstawie badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych określono odsetek danych rozpoznań wśród zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia (CVD) innych niż udar. Eksperti wskazali, że spośród wszystkich CVD innych niż udar [redacted] (95% CI: [redacted] [redacted] stanowi ostry zespół wieńcowy, [redacted] (95% CI: [redacted] [redacted] – dławica piersiowa lub choroba tętnic obwodowych, a [redacted] (95% CI: [redacted] [redacted] to zastoinowa niewydolność serca (por. parametry 45. – 47. z Tabela 20).

Na uwagę zasługuje, że uwzględniony model Markowa umożliwił określenie historii choroby pacjenta włączonego do analizy, tj. określenie odsetka pacjentów z uwzględnionymi chorobami układu krążenia, co z kolei pozwoliło precyzyjnie określić jakość życia wśród tych pacjentów jak i precyzyjnie dopasować koszt związany z ich leczeniem.

Każdemu stanowi przypisano jakość życia (por. rozdział 3.6.2.) oraz koszt z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (por. rozdział 3.7.).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane, informacje dostarczone przez Podmiot odpowiedzialny oraz informacje uzyskane w [redacted] [redacted] badania kwestionariuszowego wśród 4 ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1.).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te



informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w ramach leczenia w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania, mieściły się w normach europejskich.

Poprawność wykorzystanego w analizie modelu konsultowano z ekspertami klinicznymi (por. rozdział 12.1.) i statystykami niezwiązanymi [redacted].

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model Markowa został opracowany w skrócie MS Excel® 2007 (model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [redacted] [41].

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności eksperymentalnej wnioskowanej technologii w odniesieniu do uwzględnionych w opracowaniu schematów opcjonalnych leczenia hipotensyjnego przedstawiono w [redacted] przeglądzie systematycznym [41].

3.6.1. EFEKTY ZDROWOTNE UWZGLĘDNIONE W NINIEJSZEJ ANALIZIE

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] analizowano następujące punkty końcowe: stosowanie się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*), wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*), skuteczność w redukcji ciśnienia tętniczego krwi, profil bezpieczeństwa.

W przeglądzie systematycznym Gupta i wsp. [56] uwzględniono 15 badań. W ramach aktualizacji wspomnianego przeglądu Gupta i wsp. [41], zidentyfikowano 6 nowych badań retrospektywnych, kohortowych oraz 2 nowe publikacje dotyczące badań uwzględnionych w przeglądzie systematycznym [56].

Meta-analiza wyników badań w zakresie skuteczności klinicznej [41] wykazała, że przyjmowanie złożonych produktów leczniczych w porównaniu do otrzymywania składników w oddzielnych preparatach wiąże się z:

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

- istotnie statystycznie ($p < 0,001$) większym odsetkiem pacjentów, którzy stosowali się do zaleceń leczenia (ang. *compliance/ adherence*) – meta-analiza 12 badań [31], [32], [33], [37], [55], [56], [58], [85],
- istotnie statystycznie ($p < 0,001$) większą wytrwałością na terapii (ang. *persistence*) mierzoną jako średni czas trwania terapii – badania [37], [55],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między odsetkami pacjentów w zakresie wytrwałości stosowania się do zaleceń leczenia (ang. *persistence*) – meta-analiza 5 badań [31], [32], [56], [85],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – meta-analiza 9 badań [56],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do redukcji rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości wstępnych – meta-analiza 9 badań [56],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie normalizacji ciśnienia tętniczego krwi – meta-analiza 3 badań [56].

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego badań klinicznych [41], wysoce prawdopodobne jest zdarzenie, że pomiędzy stosowaniem produktu złożonego a stosowaniem jego składników w osobnych produktach wystąpią różnice w stosowaniu się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię w zakresie przyjętych dawek leków (por. informacje przedstawione powyżej i w rozdziale 3.4.). Nie istnieją dane pozwalające ilościowo skorelować wartość powyższego parametru z wynikami zdrowotnymi jakie będzie można obserwować w warunkach polskich – dostępne dane kliniczne wskazujące na możliwość redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych po zastosowaniu produktu złożonego w miejsce duoterapii składnikami dotyczą tylko specyficznej grupy pacjentów i warunków innych niż polskie [55], [89].

W związku z powyższym, w opracowaniu wykorzystano podejście z badania Mennini i wsp. [103] – uwzględniono korelację stopnia stosowania się do zaleceń (*compliance*) z osiąganym ciśnieniem skurczowym/rozkurczowym (SBP/DBP).

Przy braku empirycznych danych dotyczących wpływu parametru *compliance* na osiągnięte ciśnienie skurczowe (SBP) (np. wpływu pominięcia odpowiedniej ilości dawek leków na osiągnięte SBP/DBP) w niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki meta-analizy przedstawionej w analizie klinicznej [41], której wyniki wskazują, że zastosowanie produktu złożonego wiąże się z niższym osiąganym ciśnieniem skurczowym/rozkurczowym.

Analogicznie jak przy innych analizach ekonomicznych, w opracowaniu uwzględniono równanie regresji opracowane na podstawie badania Framingham [59], gdyż traktuje ono ciśnienie tętnicze jako



parametr ciągły. Dodatkowo szczegółowość prezentowanych równań pozwala na przeprowadzenie obliczeń dla pacjentów o charakterystyce zbliżonej do warunków polskich.

Zgodnie z przeglądem [86] modele predykcji opracowane na podstawie badania Framingham są najczęściej walidowanym narzędziem.

W ramach przeglądu zidentyfikowano artykuły, które dostarczały informacji o 102 modelach ryzyka, z czego 15 modeli było walidowanych zewnętrznie. Najczęściej wykorzystywanymi modelami predykcji w Stanach Zjednoczonych, w przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych, są modele bazujące na kohorcie Framingham – dużej prospektywnej kohorcie kobiet i mężczyzn w wieku od 30 do 74 lat ze Stanów Zjednoczonych. Modele te były walidowane w różnorodnych populacjach. Nie zidentyfikowano jednego, w pełni poprawnego modelu predykcji. W przypadku każdego z modeli wskazano pewne ograniczenia [86].

Przy braku empirycznych danych dotyczących wpływu *compliance* na osiągnięte skurczowe ciśnienie tętnicze (np. wpływu pominięcia odpowiedniej ilości dawek leków na osiągnięte ciśnienie tętnicze) w niniejszym opracowaniu uwzględniono wyniki meta-analizy przedstawionej i zaktualizowanej w przeglądzie systematycznym [41] świadczące, że zastosowanie produktu złożonego wiąże się z niższym osiąganym skurczowym ciśnieniem tętniczym, aczkolwiek nieistotnie statystycznie. Niniejszym, zakładany w ramach analizy kosztów-użyteczności dodatkowy efekt związany z zastosowaniem wnioskowanej technologii polegał na zwiększeniu stopnia współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym terapię (wzrost częstotliwości przyjmowania dawek leków zgodnych z zalecanym schematem dawkowania i/albo przedłużeniem terapii nadciśnienia tętniczego) i wynikający ze wzrostu tej współpracy dodatkowy efekt kliniczny w postaci osiąganego skurczowego ciśnienia tętniczego (z braku innych danych uwzględniono nieskorelowane punkty końcowe badań klinicznych).

W ramach analizy przeprowadzono kilka wariantów różniących się źródłem informacji na temat różnicy w ciśnieniu skurczowym (SBP) pomiędzy porównywanymi interwencjami:

1. wyniki meta-analizy uwzględniającej łącznie wszystkie badania eksperymentalne (randomizowane i nierandomizowane) [41],
2. wyniki meta-analizy uwzględniającej wyłącznie badania randomizowane [41],
3. wyniki meta-analizy uwzględniającej wyłącznie badania nierandomizowane [41],
4. wyniki badania retrospektywnego [104] po adiustacji względem czynników zakłócających (np. różnica w wieku na początku obserwacji).

Wartość różnicy w ciśnieniu skurczowym (SBP) pomiędzy grupą badaną (terapia produktem złożonym) a kontrolną (duoterapia, w zależności od źródła informacji, przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Tabela 7. Różnica w ciśnieniu skurczowym pomiędzy grupą badaną a kontrolną [41].

Wariant	Uwzględnione badania	Różnica w SBP (grupa badana vs kontrolna) [95% CI]
1	Randomizowane i nierandomizowane	-4,1 [-9,8; 1,5]
2	Randomizowane	-2,4 [-8,8; 4,0]
3	Nierandomizowane	-6,1 [-14,7; 2,6]
4	Badanie retrospektywne [104]	-5,3 [-6,5; -4,1]

Średnie ciśnienie skurczowe (SBP) osiągnięte po zastosowaniu duoterapii określono na podstawie wyników badania [110] – jedyne badania na podstawie którego możliwe było oszacowanie osiągniętego SBP po leczeniu (okres obserwacji 24 tygodnie) – i wyniosło ono 134,60 mmHg (SD 22,68). W badaniu zaobserwowano 100% odpowiedź (SBP/DBP < 130/90 lub 20 mmHg redukcja SBP), co może oznaczać, że w praktyce klinicznej żaden pacjent nie zrezygnowałby z duoterapii i uwzględniona wartość nie jest zawyżona (punkt początkowy modelowania obejmuje przejście na produkt złożony u pacjentów odpowiadających na leczenie duoterapii).

Przedstawiona powyżej wartość odchylenia standardowego (22,68 mm Hg) została uwzględniona w niniejszym opracowaniu jako miara rozrzutu wyników w każdej obserwowanej kohorcie niezależnie od etapu postępowania hipotensyjnego (parametr wymagany przy dyskretyzacji rozkładu normalnego opisanej poniżej).

Średnie skurczowe ciśnienie tętnicze osiągnięte po zastosowaniu duoterapii i różnica w SBP pomiędzy stosowaniem produktu złożonego a stosowaniem duoterapii zostały wykorzystane przy ocenie średniego skurczowego ciśnienia tętniczego osiągniętego po zastosowaniu produktu złożonego.

Mając na uwadze, iż w przypadku istotnego pogorszenia stanu pacjenta, lekarz prowadzący terapię podejmie działania mające na celu osiągnięcie kontroli ciśnienia tętniczego, w opracowaniu uwzględniono kolejną linię leczenia nadciśnienia tętniczego.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym w 1. miesiącu (95% CI [] od rozpoczęcia terapii konieczna jest ocena zastosowania kolejnego rzutu leczenia.

Na podstawie meta-analizy badań klinicznych oceniających skuteczność trójskładnikowych terapii (z blokerem receptora angiotensyny, tj. ARB) względem dwuskładnikowych terapii (bez ARB) [68], [69] określono również zmianę wysokości redukcji ciśnienia skurczowego po zastosowaniu kolejnego rzutu, która wyniosła -8,74 mm Hg (95% CI: -10,05 – -7,44); por. tabela poniżej.

**Tabela 8. Redukcja SBP po dodaniu ARB do schematu dwuskładnikowego.**

Parametr	Średnia	SE [^]	Waga
[68] (wykres 2.)	-9,60	1,07	0,8707
[69] (tabela 2.)	-8,20	0,85	1,3841
Meta-analiza (model odwróconych wariancji)	-8,74	0,67	-

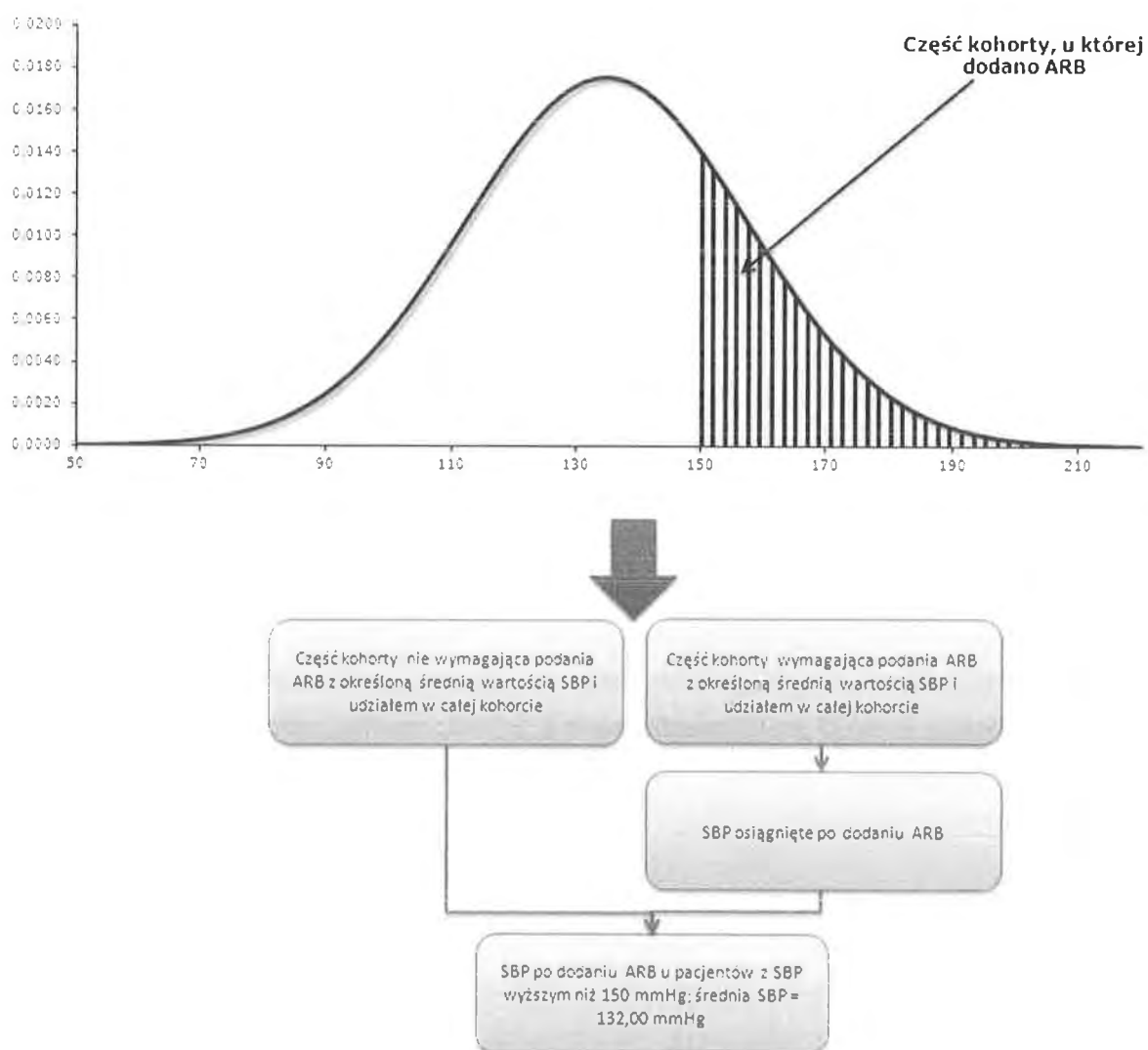
[^] SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

W celu estymacji wypadkowej wartości SBP w całej kohorcie po zastosowaniu kolejnego rzutu tylko u części pacjentów, u których w trakcie stosowania porównywanych interwencji nie osiągnięto zadowalającej kontroli SBP (≤ 140 lub 150 mmHg w zależności od wieku pacjenta) przeprowadzono dyskretyzację rozkładu ciągłego (podział dystrybuanty, CDF na interwały SBP przypisane do odpowiednich grup wynikających z zapotrzebowania na kolejny rzut leczenia).

Dla poszczególnych grup określono średnie wartości SBP ważone odsetkiem pacjentów w poszczególnych interwałach i wśród grupy wymagającej modyfikacji schematu leczenia uwzględniono średnie obniżenie SBP wynikające z tego zabiegu.

Metodologia przekształceń została przedstawiona na rysunku poniżej (w miejsce dystrybuanty przedstawiono funkcję gęstości prawdopodobieństwa w celu zachowania przejrzystości schematu).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



Rysunek 3. Metodologia oceny średniej wysokości SBP po zastosowaniu modyfikacji schematu leczenia hipertensyjnego, na przykładzie wnioskowanej technologii.

Przeprowadzona modyfikacja pomimo swojej prostoty w zadowalającym stopniu odzwierciedla realne zmienności określone dla kilku tysięcy wartości próbkowanych z rozkładów (więcej niż 99,5% zbieżności dla wartości próbkowanych z rozkładu o liczebności wyższej od 1 tys. - bezwzględny błąd to około 0,34 mmHg).

Wypadkowy błąd "dyskretyzacji" rozkładu normalnego niezależnie od wariantu analizy i interwencji nie przekraczał 0,4%.



Na uwagę zasługuje, że otrzymane wartości SBP po zastosowaniu porównywanych interwencji oscylują w okolicach 130 mmHg (w ramach analizy podstawowej osiągnęte po kolejnym rzucie średnie wartości SBP wyniosły 128,34 mmHg w grupie badanej i 132,00 mmHg w grupie kontrolnej).

Wyniki badania NATPOL 2011 świadczą, że średnie ciśnienie skurczowe wśród pacjentów leczonych wynosi około 140 mmHg (por. slajd 43. [61]).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania pominięto dalszą modyfikację schematu leczenia hipotensyjnego. Nie modelowano również wtórnej utraty kontroli ciśnienia tętniczego wśród pacjentów z analizowanej populacji, gdyż brak jest wiarygodnych danych świadczących o zakresie tego zjawiska.

Wysokość skurczowego ciśnienia tętniczego określona w ramach przedstawionej powyżej metodologii została następnie uwzględniono przy estymacji ryzyka wystąpienia zdarzeń w cyklu na podstawie wyników badania *Framingham* [59] (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.5.).

Należy dodać, że w badaniu *Framingham* nie podano macierzy kowariancji, co uniemożliwia ocenę zakresu zmienności predykcji. W związku z powyższym w analizie założono zakres od 30% do 300% predykcji podstawowej.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.5. w opracowaniu rozpatrywano możliwość zastosowania kolejnego rzutu leczenia: dodania kolejnego leku lub zastosowania innego produktu złożonego.

3.6.2. WPŁYW ROZPATRYWANYCH STANÓW KLINICZNYCH NA JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/CRDWeb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (www.hta.ac.uk), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [23], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012), oraz dodatkowo przeszukano zasoby DIMDI (www.dimdi.de), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium*

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



(SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja, *KCE (kce.fgov.be)*, Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie www.ispor.org/htaroadmaps/.

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wpływu modelowanych stanów zdrowia na jakość życia osoby z populacji ogólnej (w tym wpływu nadciśnienia tętniczego) lub na temat wpływu modelowanych stanów zdrowia na jakość życia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym.

Nie przeprowadzono osobnego przeglądu w celu identyfikacji źródeł informacji dotyczących jakości życia osoby z populacji generalnej, gdyż są dostępne wiarygodne i aktualne dane na ten temat dla populacji polskiej [63], [64].

Dostępne dane dla populacji polskiej uwzględniają wyniki oceny jakości życia przeprowadzone z wykorzystaniem narzędzia EQ-5D [63], [64]. Mając na uwadze Wytyczne AOTM sugerujące wykorzystanie informacji na temat jakości życia określonych z uwzględnieniem takich samych instrumentów, przeprowadzony przegląd skierowano na identyfikację pierwotnych źródeł informacji umożliwiających określenie jakości życia z wykorzystaniem walidowanego do warunków polskich kwestionariusza EQ-5D (przeszukano informacje na temat indywidualnych danych pacjentów w rozpatrywanym stanie klinicznym umożliwiających określenie odsetka poszczególnych stanów klinicznych zidentyfikowanych dla warunków polskich w badaniu [64]). Przy braku takich danych przeszukano medyczne bazy danych w celu identyfikacji wypadkowych indeksów EQ-5D dla rozpatrywanych stanów klinicznych lub wysokości utraty QALY lub utraty wysokości jakości życia (wagi użyteczności) określonych metodą EQ-5D.

W celu wyeliminowania błędów wynikających z uwzględnienia odrębnych źródeł na temat jakości życia pacjentów w poszczególnych stanach przegląd zaprojektowano pod kątem identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia dotyczącej jak największej liczby uwzględnionych stanów.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wpływu wystąpienia uwzględnionych w opracowaniu chorób układu krążenia (udar, przemijający atak niedokrwienny, ostry zespół wieńcowy, dławica piersiowa, choroba tętnic obwodowych, niewydolność serca – optymalnie wszystkich zdarzeń w jednym badaniu) na jakość życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym,
- pierwotne źródło informacji na temat jakości życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (szczególnie wyników porównania jakości życia z populacją ogólną oceniając metodą EQ-5D),



- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej i/albo syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, ich syntezy ilościowej lub opisu ograniczeń źródeł pierwotnych,
- analizy ekonomiczne z konwersją wyników metod pośrednich, przy włączeniu do przeglądu pierwotnych źródeł,
- badania pierwotne i wtórne dotyczące oceny wpływu rozpatrywanych zdarzeń klinicznych na jakość życia zawężonej populacji chorych (np. tylko wśród pacjentów z cukrzycą),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowana metodą ciągu prób i korekt. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia, punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim i polskim w przypadku GBL).

Uwzględniono wyłącznie doniesienia opublikowane od 2007 roku, gdyż istnieje wiarygodny przegląd jakości życia wśród pacjentów z populacji o zbliżonej charakterystyce do analizowanej opublikowany w 2007 roku [60].

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Tabela 9. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia (28 maja 2014 roku).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)
#1	Rozpoznanie (stan kliniczny związany z niepowodzeniem wnioskowanej technologii) <i>stroke OR coronary heart disease OR cardiovascular disease OR myocardial infarction OR acute coronary syndrome OR angina pectoris OR coronary insufficiency OR congestive heart failure OR peripheral vascular disease OR (arterial hypertension NOT pulmonary)</i>	2 128 395	121 069
#2	Punkty końcowe <i>qaly OR qaly OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	277 728	336 660
#3	#1 AND #2	32 907	2 522
#4	Metoda badania <i>(euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or eq 5d OR euroqol OR euroqual</i>	4 305	6 121
#5	#3 AND #4	604	41
#6	#5, data publikacji ≥2007	455	34
Suma rekordów		455 + 34 = 489	
Liczba unikatowych rekordów:		470	
Wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu – dodatkowe źródła informacji		2: [60] (badanie z przeglądem do 2007 roku), [78] (badanie dodatkowe, opublikowane w 2001 roku dotyczące populacji szwedzkiej i nie włączone do ww. przeglądu)	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [23] dla składowych wyrażen z zapytania #1 (data publikacji ≥2007)		0	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012) dla polskich odpowiedników składowych wyrażen z zapytania #1 połączonych z hasłem pomocniczym „jakość życia”		3 (badanie [79], metoda SF-12**, badanie [94], metoda EQ-5D, badanie [95], metoda SF-36**)	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		470 + 2 + 3 = 475	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		475	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		165	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie***:	148	
	• wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	31	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku	67	

3.6. Ocena wyników zdrowotnych



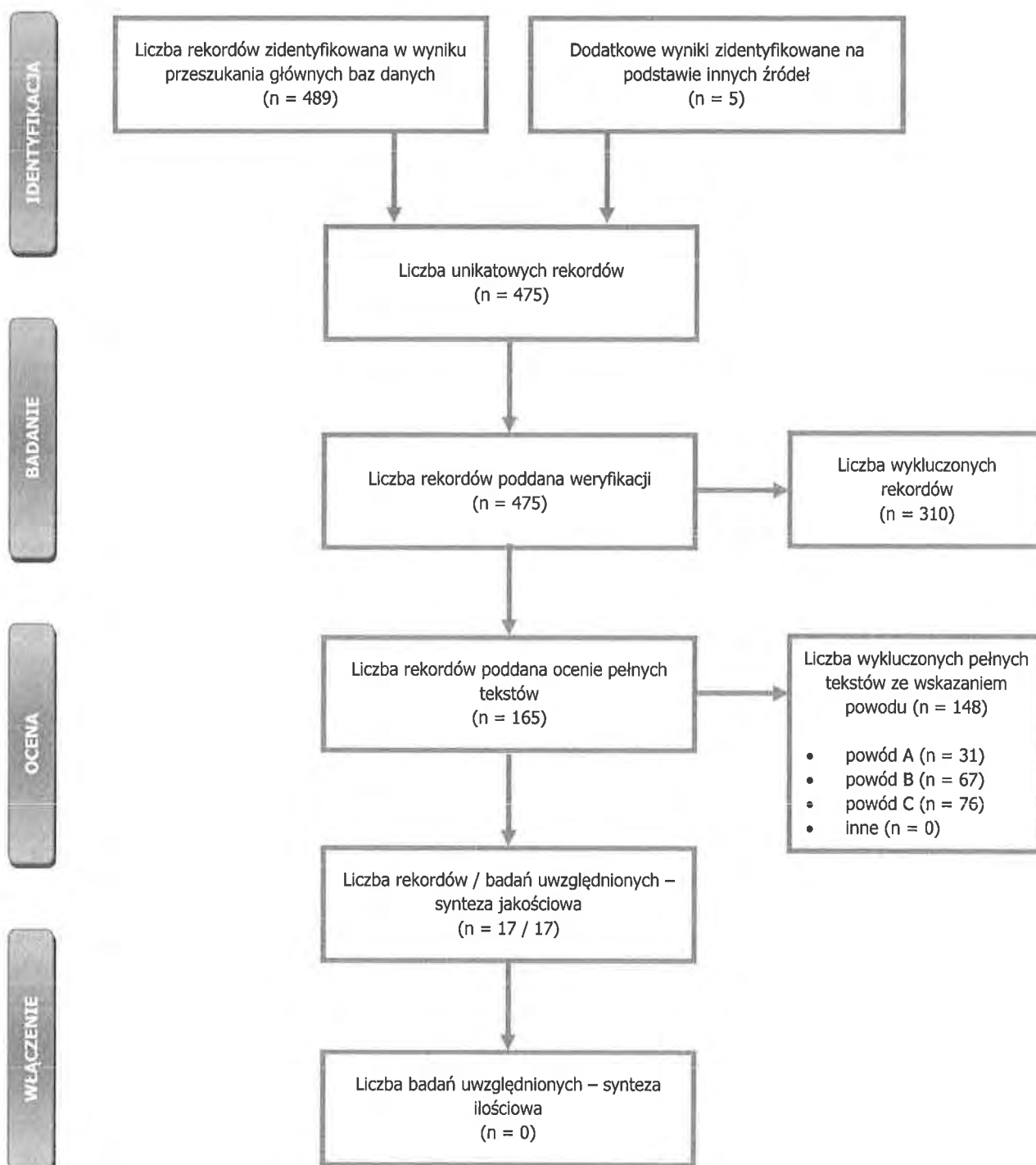
	możliwości ich ekstrakcji (powód B):	
	• z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	76
	• inne:	-
Liczba rekordów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		17
Liczba badań		17 [60], [70]-[78], [94], [96]-[101]

*Przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie pełnych tekstów. W przypadku przeszukania GBL nie stosowano ograniczeń związanych z metodą pomiaru (założono, że uwzględnienie mapowania informacji z innych narzędzi wdrożonych do warunków polskich będzie związane z wyższą wiarygodnością).

** nie uwzględniono wyników wskazanego badania w zakresie oceny jakości życia, gdyż w publikacji nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających przeprowadzenie mapowania wyników SF-12/SF-36 na indeksy EQ-5D zgodnie z metodami opisanymi w [80] oraz [102] (nie istnieją inne metody konwersji pomiędzy tymi skalami, a SF-12/SF-36 nie można bezpośrednio wykorzystać do oceny wartości użyteczności).

*** dany rekord mógł zostać odrzucony z kilku powodów

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA). Szczegóły dotyczące powodów podano w tabeli przed diagramem.

3.6. Ocena wyników zdrowotnych

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 475 unikatowych rekordów, z czego 470 w ramach przeszukania bazy PubMed i EMBASE. Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 165 badań, z czego 17 zostało włączonych do niniejszego przeglądu.

Opis badań włączonych do niniejszego przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Metodologia i wyniki badań włączonych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego jakości życia.

Referencja	Typ badania	Kwestionariusz	Respondenci / pacjenci	Liczba respondentów	Wyniki	
					Stan	Średnia wartość*
[60], Ward	Opracowanie wtórne	Przegląd	Pacjenci z chorobą niedokrwinną serca	Brak danych	Dusznicza bolesna (choroba stabilna)	0,808
					Dusznicza bolesna (choroba niestabilna)	0,770 (0,038)
					Zawał	0,760 (0,018)
					Udar	0,629 (0,04)
[70], Slejko	Opracowanie wtórne	Przegląd	Pacjenci z chorobami serca	Brak danych	Nadciśnienie	0,583-0,761
					Zawał	0,516-0,575
					Udar	0,189-0,534
					Zastoinowa	0,189-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Referencja	Typ	Kwestionariusz	Respondenci /	Liczba	Wyniki
[71], Pickard	Opracowanie wtórne	EQ-5D, TTO	Pacjenci z różnymi chorobami przewlekłymi	3 773	niewydolność serca 0,503 Niewydolność serca – różnica w porównaniu z użytecznością osoby zdrowej (bez choroby przewlekłej) 0,269 (0,215)
[72], De Smedt	Pierwotne badanie	EQ-5D, SF-12, HADS	Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową serca	8 745	Stabilna choroba wieńcowa 0,76 (0,73 dla Polaków)
[73], Lindgren	Pierwotne badanie	EQ-5D	Pacjenci z łagodnym do umiarkowanym nadciśnieniem	367	Redukcja po udarze 0,145 (CI: 0,059-0,249) Redukcja po ostrym zespole wieńcowym 0,051 (-0,003-0,103)
[74], Lunde	Pierwotne badanie	EQ-TTO, 15D, EQ-VAS	Pacjenci po udarze	345	Po udarze 0,70 (0,30)
[75], Dyer	Opracowanie wtórne	Przeгляд	Pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi	Brak danych	Niedokrwienność choroby serca 0,45 (0,22) – 0,88 Niewydolność serca 0,31 – 0,78 (0,11)

3.6. Ocena wyników zdrowotnych

Referencja	Typ	Kwestionariusz	Respondenci /	Liczba	Wyniki	
[76], Sullivan	Pierwotne badanie	SF-12, EQ-5D, VAS	Pacjenci z nadciśnieniem z normalną wagą oraz otyli	4 716 (w tym 3 025 otyłych)	Choroba naczyń mózgowych	0,24 (0,39) – 0,90 (0,16)
					Choroba naczyń obwodowych	0,33 – 0,78 (0,23)
					Nadciśnienie, normalna waga	0,801 (0,005)
					Nadciśnienie, otyłość	0,770 (0,004)
[77], Wang	Pierwotne badanie	SF-36, EQ-VAS	Pacjenci z różnymi chorobami przewlekłymi	830	Choroby przewlekłe, w tym nadciśnienie	0,692 (0,198)**
					Utrata jakości życia związana z nadciśnieniem, normalna waga	0,001
[78], Burstrom	Pierwotne badanie	EQ-5D, EQ-VAS, TTO	Pacjenci zdrowi oraz z różnymi chorobami przewlekłymi	11 698 (1 105 z chorobami przewlekłymi)	Utrata jakości życia związana z nadciśnieniem, otyłość	0,05
					Choroba	0,71 (0,011)
					0,60	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Referencja	Typ	Kwestionariusz	Respondenci /	Liczba	Wyniki
[94], Jarosławska	Pierwotne badanie	EQ-5D, SF-12	Pacjenci po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu	172	niedokrwienna serca (0,014) Udar 0,44 (0,035)
[96], Alvarez Sabin	Pierwotne badanie	EQ-5D, VAS	Pacjenci po przebytych udarze z lub bez migotania przedsionków	274	Po udarze, w momencie przyjęcia do szpitala 0,57 3 miesiące po udarze 0,62 12 miesięcy po udarze 0,65
[97], De Smedt	Pierwotne badanie	EQ-VAS, SF-12	Pacjenci z chorobą niedokrwienną serca	8 734	Choroba niedokrwienna serca 0,6642 (0,1884)**
[98], Lewis	Pierwotne badanie	EQ-5D	Pacjenci po zawale serca	2 556	Po zawale serca i zdarzeniu sercowo-naczyniowym 0,76 (0,22) Po zawale serca, bez zdarzenia sercowo-naczyniowego 0,83 (0,17)
[99], Luengo- Fernandez	Pierwotne badanie	EQ-5D	Pacjenci po przebytych udarze	445	1 miesiąc po udarze 0,64 (0,33) 6 miesięcy po udarze 0,70

3.6. Ocena wyników zdrowotnych

Referencja	Typ	Kwestionariusz	Respondenci /	Liczba	Wyniki	
[100], Marfatia	Pierwotne badanie	EQ-VAS	Pacjenci leczeni po przebyłym udarze	300	(0,29)	
					12 miesięcy po udarze	0,70 (0,27)
					24 miesięcy po udarze	0,66 (0,29)
					60 miesięcy po udarze	0,68 (0,31)
[101], Rancic	Pierwotne badanie	EQ-VAS	Pacjenci miesiąc po ostrym zawale mięśnia sercowego	160	Pacjenci leczenie po udarze	
					0,66 (0,2309)**	
					1 miesiąc po ostrym zawale	
					Mężczyźni	
					Kobiety	
					0,6048 (0,1198)**	
					0,6055 (0,1224)**	

* średnia lub inny estymator ze wskazaniem oraz dostępne informacje na temat zakresu zmienności (SD, SE, 95% CI lub zakres); ** waga użyteczności przekonwertowana ze skali VAS (EQ-VAS) jako EQ-5D = 1/100*EQ-VAS (nie są dostępne inne metody konwersji skali VAS na EQ-5D).

Mając na uwadze, iż nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia Polaków z nadciśnieniem tętniczym określonych na podstawie pomiarów kwestionariusza EQ-5D w ramach niniejszej analizy uwzględniono jakość życia Polaków z populacji generalnej oraz utratę jakości życia wynikającą z obecności nadciśnienia tętniczego i farmakoterapii z nim związanej (por. parametr 36., z Tabela 20.).

Przy ocenie wpływu chorób układu krążenia na jakość życia w opracowaniu wykorzystano dane najlepiej odzwierciedlające warunki polskie lub odnoszące się do warunków polskich (pochodzące z badań uwzględniających pacjentów z Polski lub uwzględniających pacjentów o charakterystyce najbardziej zbliżonej do pacjentów z Polski, np. pacjenci z Niemiec czy Szwecji), przy preferencyjnym wykorzystaniu wyników odnoszących się do pomiarów jakości życia co najmniej

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

kilka miesięcy od zdarzenia klinicznego (np. udaru, co wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem określenia długoterminowego wpływu danego schorzenia na jakość życia) oraz przy preferencyjnym wykorzystaniu wyników odnoszących się do szerokiej populacji pacjentów z rozpatrywanym zdarzeniem klinicznym (np. w przypadku udarów – jakości życia pacjentów z udarem lub przemijającym atakiem niedokrwinnym), co pozwoliło na wiarygodne wykorzystanie algorytmów oceny prawdopodobieństwa występowania rozpatrywanych stanów klinicznych określonych na podstawie wyników badania [59].

Na tej podstawie w ramach analizy podstawowej uwzględniono wyniki dwóch badań: [72] (wykorzystano informacje dotyczące pacjentów z Polski) i [74]. Wykorzystane w ramach analizy podstawowej wartości wag użyteczności (0,70 dla udaru oraz 0,73 dla zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia z wykluczeniem udaru) zostały potwierdzone przez większość źródeł zidentyfikowanych w ramach przeglądu (po. informacje z tabeli powyżej).



W ramach analizy wrażliwości testowano opcjonalne zestawy informacji dotyczących jakości życia (odrębne źródła informacji, ale również odrębne punkty końcowe – w miejsce wagi jakości życia uwzględniono utratę QALY oraz również utratę wysokości wagi jakości życia):

- scenariusz AW1 uwzględniający parametry oceny jakości życia na poziomie takim jak uwzględniono w ramach przeglądu systematycznego [60] (wykorzystano wagi jakości życia na poziomie indeksów EQ-5D),
- scenariusz AW2 uwzględniający utratę QALY wynikającą z wystąpienia rozpatrywanych zdarzeń klinicznych określoną na podstawie prospektywnego, długoterminowego badania klinicznego [73],
- scenariusz AW3 uwzględniający utratę wysokości wagi jakości życia wynikającą z wystąpienia rozpatrywanych zdarzeń klinicznych określoną na podstawie wyników zakrojonego na szeroką skalę badania populacyjnego przeprowadzonego w Szwecji [78].

Należy zaznaczyć, że parametry oceny wpływu zdarzeń związanych z chorobą układu krążenia z analizy podstawowej zostały uwzględnione, jako multiplikatory wagi jakości życia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym (zależna od wieku waga użyteczności osoby z populacji generalnej pomniejszona o utratę jakości życia związaną z występowaniem nadciśnienia tętniczego i jego terapią).

Na podstawie wyników badania [76] określono utratę jakości życia związaną z występowaniem nadciśnienia tętniczego i jego terapią (0,05 jednostek wśród osób otyłych i 0,01 jednostek wśród osób z normalną wagą). Uwzględniając informacje na temat analizowanej populacji (43,7% pacjentów otyłych [62]) ustalono, że wypadkowa utrata jakości życia związana z występowaniem nadciśnienia tętniczego i jego terapią w badanej populacji wynosi 0,02 jednostki.

Obliczona wartość jest zbliżona do wyników przedstawionych w [70], [77], [78]. Zakres niepewności parametru testowany w ramach analizy wrażliwości (od 0 do 0,05) odzwierciedla zakres wartości ze wszystkich ww. źródeł, przy czym w ramach analizy podstawowej wykorzystano wyniki badania w najwyższym stopniu zgodnego z pozostałymi.

W Tabeli 20. znajduje się podsumowanie oceny jakości życia uwzględnionej w niniejszym opracowaniu (parametry od 36. do 40.).

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów stosowania rozpatrywanych schematów leczenia hipotensyjnego w warunkach polskich.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Tertens-AM® (indapamid + amlodypina) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (duoterapia składnikami produktu złożonego).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych, Narodowego Funduszu Zdrowia) i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy.

Dane kosztowe zebrano w okresie od kwietnia do maja 2014 roku (z datą odcięcia 28 maja 2014 roku).

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad osobami z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych.

Szczegółowe informacje na temat respondentów badań kwestionariuszowych, ich metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.1.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ [44], [45], [46], [48], [49], [50], [51] (maj 2014).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z



późn. zm.) [26] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 maja 2014 roku [39].

Koszt farmakoterapii lekami nierefundowanymi został określony na podstawie danych zamieszczonych na portalu internetowym [38].

W ramach niniejszej analizy przy ocenie całkowitych kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 4 ośrodków medycznych,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z 4 ośrodków medycznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie wskazanym przez ekspertów świadczeń medycznych kosztu z danej perspektywy ekonomicznej polegającej przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określenia kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),
- określenie wskazanego przez poszczególnych ekspertów kosztu danego zakresu świadczeń medycznych (arbitralnie wyodrębnionej kategorii kosztu, np. koszt leczenia OZW w cyklu w którym wystąpiło zdarzenia),
- uśrednienie odpowiedzi od ekspertów klinicznych wraz z estymacją przedziałową (określenie 95% przedziału ufności dla wartości średniej; wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale),
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnianych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony w kosztach przedstawionych w niniejszym rozdziale przedstawiono w dołączonym modelu decyzyjnym (m.in. arkusze: „Wykaz leków”, „36.0 & 41.0”, „Kolejny rzut”, „Koszt pkt”, „Przegląd JGP” „Badanie kwestionariuszowe” i „Jednostkowe”).

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta z nadciśnieniem tętniczym w rozpatrywanych stanach klinicznych.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- współfinansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu,
- współfinansowanie leków stosowanych w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych będących konsekwencją wysokiego skurczowego ciśnienia tętniczego,
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych, ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK), specjalistycznych świadczeń odrębnych oraz
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i procedury medyczne wg katalogów: świadczeń do sumowania i świadczeń odrębnych).

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano wyłącznie koszt dopłat za leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych, koszt zapłaty za nierfundowane leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych oraz koszt dopłaty za rozpatrywane schematy leczenia hipotensyjnego.

W opracowaniu uwzględniono następujące kategorie kosztu:

- koszt farmakoterapii hipotensyjnej,
- koszt monitorowania pacjenta z analizowanej populacji oraz
- koszt leczenia zdarzeń klinicznych związanych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym (chorób układu krążenia).

Cenę punktu rozliczeniowego za uwzględnione w opracowaniu świadczenia medyczne ustalono na podstawie Informatora o umowach zawartych na rok 2014 przez Oddziały Wojewódzkie Narodowego Funduszu Zdrowia ze świadczeniodawcami [24].

Oceny wysokości ceny punktu rozliczeniowego świadczeń z analizowanego zakresu (AOS, kardiologia) dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami [24].

W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej wartości "Sumarycznej kwoty zobowiązań" w ramach umów związanych z analizowanym produktem w 2014 roku.

Dysponując ww. danymi określono średnią cenę punktu rozliczeniowego ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa po trzech świadczeniodawców

z najwyższą kwotą zobowiązań wobec NFZ określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w arkuszu „Koszt pkt” skroszytu dołączonego do niniejszego opracowania.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt punktu za świadczenia medyczne zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 11. Koszt punktu za świadczenia medyczne.

Świadczenia	Koszt punktu z perspektywy płatnika publicznego
w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN*
w lecznictwie ambulatoryjnym	9,11 PLN**

* uwzględniono najbardziej aktualną wartość wyceny świadczeń szpitalnych w całym kraju; ** uwzględniono średni ważony liczbą kontraktów koszt punktu w AOS z zakresu kardiologii.

Wycenę punktową świadczeń wykazywanych przez podmioty świadczące usługi medyczne w przypadku rozpatrywanych stanów klinicznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa świadczenia	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego	Źródło
W01 5.30.00.0000001	W01 Świadczenie pohospitalizacyjne	4	36,43 zł	[45]
W11 5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	31,88 zł	[45]
W12 5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	63,76 zł	[45]
W13 5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	118,41 zł	[45]
W14 5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	17	154,84 zł	[45]
W15 5.30.00.0000015	W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu	5	45,54 zł	[45]
W17 5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10	91,08 zł	[45]
A47 5.51.01.0001047	Przemijające niedokrwienie mózgu - rozszerzona diagnostyka	74	3 848,00 zł	[49]
A48 5.51.01.0001048	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	162	8 424,00 zł	[49]
A49 5.51.01.0001049	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	77	4 004,00 zł	[49]
A50 5.51.01.0001050	Udar mózgu - leczenie	37	1 924,00 zł	[49]
A51 5.51.01.0001051	Udar mózgu - leczenie trombolityczne > 7 dni w oddziale udarowym	242	12 584,00 zł	[49]
E04 5.51.01.0005004	Pomostowanie naczyń wieńcowych zastykniętych * 	654	34 008,00 zł	[49]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa świadczenia	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego	Źródło
E05 5.51.01.0005005	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 69 r.ż. lub z pw *	404	21 008,00 zł	[49]
E06 5.51.01.0005006	Pomostowanie naczyń wieńcowych < 70 r.ż. bez pw *	383	19 916,00 zł	[49]
E07 5.51.01.0005007	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 75 r.ż. i > 16 dni*	429	22 308,00 zł	[49]
E11 5.51.01.0005011	OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni *	316	16 432,00 zł	[49]
E12 5.51.01.0005012	OZW - leczenie inwazyjne złożone *	264	13 728,00 zł	[49]
E13 5.51.01.0005013	OZW - leczenie inwazyjne > 3 dni *	236	12 272,00 zł	[49]
E14 5.51.01.0005014	OZW - leczenie inwazyjne < 4 dni *	180	9 360,00 zł	[49]
E16 5.51.01.0005016	OZW > 69 r.ż. lub z pw	55	2 860,00 zł	[49]
E17 5.51.01.0005017	OZW < 70 r.ż.	37	1 924,00 zł	[49]
E18 5.51.01.0005018	OZW bez uniesienia ST	30	1 560,00 zł	[49]
E20 5.51.01.0005020	Angioplastyka wieńcowa z implantacją nie mniej niż 2 stentów DES *	295	15 340,00 zł	[49]
E23 5.51.01.0005023	Angioplastyka wieńcowa z implantacją jednego stentu DES *	245	12 740,00 zł	[49]
E24 5.51.01.0005024	Angioplastyka z implantacją nie mniej niż dwóch stentów lub wielonaczyniowa *	150	7 800,00 zł	[49]
E25 5.51.01.0005025	Angioplastyka z zastosowaniem jednego stentu i inne zabiegi *	124	6 448,00 zł	[49]
E26 5.51.01.0005026	Angioplastyka wieńcowa balonowa *	96	4 992,00 zł	[49]
E27 5.51.01.0005027	Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne *	32	1 664,00 zł	[49]
E33 5.51.01.0005033	Wszczepienie/ wymiana układu z funkcją resynchronizującą serca (CRT) *	325	16 900,00 zł	[49]
E34 5.51.01.0005034	Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego *	512	26 624,00 zł	[49]
E36 5.51.01.0005036	Wszczepienie/ wymiana CRT-D > 17 r.ż.*	769	39 988,00 zł	[49]
E52 5.51.01.0005052	Zaawansowana niewydolność krążenia	87	4 524,00 zł	[49]
E53 5.51.01.0005053	Niewydolność krążenia > 69 r.ż. lub z pw	47	2 444,00 zł	[49]

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa świadczenia	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego	Źródło
E54 5.51.01.0005054	Niewydolność krążenia < 70 r.ż. bez pw	31	1 612,00 zł	[49]
E56 5.51.01.0005056	Choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw	40	2 080,00 zł	[49]
E57 5.51.01.0005057	Choroba niedokrwienna serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	31	1 612,00 zł	[49]
Q12 5.51.01.0015012	Zabiegi na tętnicach kończyn dolnych *	147	7 644,00 zł	[49]
Q66 5.51.01.0015066	Choroby naczyń	48	2 496,00 zł	[49]
5.03.00.0000092	radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT - badanie spoczynkowe+badanie z testem obciążeniowym	78	710,44 zł	[44]
5.03.00.0000085	TK: angiografia tt. wieńcowych u pacjentów po zabiegach koronaroplastyki lub wszczępieniu by-passów	55	500,95 zł	[44]
5.03.00.0000084	MR serca - badanie czynnościowe i morfologiczne - bez środka kontrastowego lub bez środka kontrastowego i ze środkiem kontrastowym	90	819,73 zł	[44]
5.03.00.0000027	TK: badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym	30	273,24 zł	[44]
5.03.00.0000078	MR badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym	60	546,49 zł	[44]
5.53.01.0001502	FFR/ IVUS tętnic wieńcowych	75	3 900,00 zł	[50]

Średnie koszty jednostkowe leków, innych niż z grup limitowych 41.0 i 36.0 (szczegółowo omówionych w rozdziale 3.7.2.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli poniżej), przedstawiono w arkuszu „Wykaz leków” dołączonego do niniejszego opracowania modelu decyzyjnego.

Tabela 13. Koszty jednostkowe leków innych niż z grup 41.0 i 36.0.

Substancja czynna	Koszt jednostki z perspektywy płatnika publicznego	Koszt jednostki z perspektywy świadczeniobiorcy	Źródło
Nicergoline	0,0000 PLN	0,0966 PLN	[38]
Indapamidum	0,1198 PLN	0,1118 PLN	[39]
Amlodipinum	0,0348 PLN	0,0303 PLN	[39]
Ramiprilum	0,0315 PLN	0,0468 PLN	[39]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Substancja czynna	Koszt jednostki z perspektywy płatnika publicznego	Koszt jednostki z perspektywy świadczeniobiorcy	Źródło
Bisoprololum	0,0277 PLN	0,0215 PLN	[39]
Atorvastatinum	0,0095 PLN	0,0160 PLN	[39]
Kwas acetylosalicylowy	0,0000 PLN	0,0023 PLN	[38]
Clopidogrelum	0,0085 PLN	0,0058 PLN	[39]
Carvedilolum	0,0091 PLN	0,0173 PLN	[39]
Furosemidum	0,0003 PLN	0,0027 PLN	[39]
Warfarinum	0,0187 PLN	0,0374 PLN	[39]
Dabigatranum etexilatam	0,0222 PLN	0,0398 PLN	[39]
Acenocoumarolum	0,0281 PLN	0,0213 PLN	[39]
Spironolactonum	0,0050 PLN	0,0081 PLN	[39]
Valsartanum	0,0044 PLN	0,0020 PLN	[39]
Digoxinum	0,0000 PLN	0,0005 PLN	[39]
Ivabradinum	0,7414 PLN	0,0114 PLN	[39]
Piracetam	0,0000 PLN	0,0007 PLN	[38]
Trimetazidine	0,0000 PLN	0,0152 PLN	[38]

W obliczeniach kosztów jednostkowych przedstawionych powyżej uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w 2013 r. [29].

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki z grup 41.0 i 36.0 przedstawiono w arkuszu „36.0 & 41.0”.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.7.2. KOSZT PRODUKTÓW LECZNICZYCH Z GRUP LIMITOWYCH 41.0 I 36.0 ORAZ KOSZT STOSOWANIA PRODUKTU TERTENS-AM®

Przy ocenie kosztów farmakoterapii hipotensyjnej z wykorzystaniem jednego z uwzględnionych schematów terapeutycznych wykorzystano następujące informacje:

- proponowane przez firmę SERVIER POLSKA Sp. z o. o. ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Tertens-AM® (por. rozdział 2.1.)
- określone na podstawie informacji przedstawionych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 maja 2014 r. [39] urzędowe ceny zbytu, ceny detaliczne, limity finansowania oraz odpłatności pacjenta za wszystkie produkty z grup limitowych 41.0, 36.0,
- określony na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych oczekiwany kształt rynku sprzedaży produktu Tertens-AM® (por. rozdział 2.2.2.),
- wysokość sprzedaży wszystkich produktów z grup limitowych 41.0, 36.0 w 2013 roku [29].



Koszt farmakoterapii w stanach związanych z udarem lub innym stanem ostrym związanym z chorobami układu krążenia określono z uwzględnieniem pobytu pacjenta w szpitalu w związku z wystąpieniem zdarzeń klinicznych będących powikłaniem nadciśnienia tętniczego. Założono, że pacjent przebywający w szpitalu nie ponosi kosztu farmakoterapii (brak współpłacenia za leki), w przeciwieństwie do leczenia ambulatoryjnego. Na podstawie informatora Narodowego Funduszu Zdrowia – Statystyka JGP [57], określono średnią liczbę dni hospitalizacji w przypadku wystąpienia poszczególnych zdarzeń klinicznych, która wyniosła 7,20 w przypadku udaru/TIA oraz 4,51 w przypadku pozostałych chorób układu krążenia.

Średnie ważone rynkiem sprzedaży (określone na podstawie danych sprzedażowych za rok 2013 z komunikatu NFZ [29]) koszty jednostkowe substancji będących składowymi produktu złożonego i tym samych składników komparatora (duoterapia amlodypiną i indapamidem) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Średni ważony danymi sprzedażowymi koszt jednostek amlodypiny i indapamidu.

Substancja czynna	Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Amlodipinum	Koszt 1 DDD*	0,1737 PLN	0,1421 PLN
	Koszt 1 mg*	0,0347 PLN	0,0284 PLN
	Koszt 1 tabletki 5 mg*	0,1737 PLN	0,1421 PLN
	Koszt 1 tabletki 10 mg*	0,3475 PLN	0,2842 PLN
	Koszt 1 tabletki 5 mg**	0,1749 PLN	0,1746 PLN
	Koszt 1 tabletki 10 mg**	0,3456 PLN	0,2335 PLN
Indapamidum	Koszt 1 DDD*	0,2982 PLN	0,2691 PLN
	Koszt 1 mg*	0,1193 PLN	0,1076 PLN
	Koszt 1 tabletki 1,5 mg*	0,1614 PLN	0,1789 PLN
	Koszt 1 tabletki 1,5 mg**	0,1797 PLN	0,1672 PLN

* uwzględniono cały rynek sprzedaży preparatów zawierających wskazaną substancję czynną;

** uwzględniono tylko produkty zawierające tabletki o wskazanej mocy (analiza podstawowa);

Z uwagi na fakt, że produkt Tertens-AM[®] zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach [93], w ramach analizy podstawowej uwzględniono koszt komparatora określony na podstawie rynku tabletek o mocy jak w produkcie złożonym (tj. tabletki 5 mg i 10 mg w przypadku amlodypiny oraz 1,5 mg w przypadku indapamidu).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt komparatora określony na podstawie pełnego rynku składników (przy uwzględnieniu kosztu 1 mg określonego w tabeli powyżej) – wariant w przybliżeniu odzwierciedlający sytuację w której np. pacjent poddawany politerapii 1,5 mg indapamidu + 5 lub 10 mg amlodypiny przyjmuje tabletki o innej mocy niż zgodnie z ww. dawkowaniem, ale których

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

wypadkowa dzienna dawka substancji czynnych zgodna jest z dawką w ocenianym produkcie złożonym.

Przy dużej różnorodności dostępnych tabletek zawierających indapamid i amlodypinę, wydaje się mało prawdopodobne, żeby pacjent z analizowanej populacji używał więcej niż dwie tabletki dziennie leków zawierających amlodypinę czy indapamid (1 tabletkę zawierającą 1,5 mg indapamidu i 1 tabletkę zawierającą 5 lub 10 mg amlodypiny). Na tej podstawie uwzględnienie tylko rynku tabletek zawierających składniki ocenianego produktu złożonego w takich samych dawkach wydaje się uzasadnione.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt produktu leczniczego Tertens-AM® w sytuacji współfinansowania w ramach nowej, osobnej grupy limitowej (analiza podstawowa) oraz w ramach istniejącej grupy limitowej 36.0 (wariant analizy wrażliwości).

Tabela 15. Koszt refundowanego produktu Tertens-AM®.

Parametr	Produkt	Nowa grupa limitowa	Grupa limitowa 36.0
Cena zbytu netto	Tertens-AM 1,5 mg + 5 mg		
	Tertens-AM 1,5 mg + 10 mg		
Cena hurtowa brutto	Tertens-AM 1,5 mg + 5 mg		
	Tertens-AM 1,5 mg + 10 mg		
Kształt rynku sprzedaży DDD	Tertens-AM 1,5 mg + 5 mg		
	Tertens-AM 1,5 mg + 10 mg		
Limit hurtowy brutto	Tertens-AM 1,5 mg + 5 mg		
	Tertens-AM 1,5 mg + 10 mg		
Marża detaliczna	Tertens-AM 1,5 mg + 5 mg		
	Tertens-AM 1,5 mg + 10 mg		
Cena detaliczna	Tertens-AM 1,5 mg + 5 mg		
	Tertens-AM 1,5 mg + 10 mg		
Limit finansowania	Tertens-AM 1,5 mg + 5 mg		
	Tertens-AM 1,5 mg + 10 mg		
Kwota refundacji NFZ	Tertens-AM 1,5 mg + 5 mg		
	Tertens-AM 1,5 mg + 10 mg		
Odpłatność świadczeniobiorcy	Tertens-AM 1,5 mg + 5 mg		
	Tertens-AM 1,5 mg + 10 mg		
Kwota refundacji NFZ za DD	Tertens-AM 1,5 mg + 5 mg		
	Tertens-AM 1,5 mg + 10 mg		
Odpłatność świadczeniobiorcy za DD	Tertens-AM 1,5 mg + 5 mg		
	Tertens-AM 1,5 mg + 10 mg		
Kwota refundacji NFZ za DD [^]			
Odpłatność świadczeniobiorcy za DD [^]			

[^] średnia ważona rynkiem sprzedaży opakowań



Kształt rynku sprzedaży poszczególnych prezentacji produktu Tertens-AM[®] określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1. oraz arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania; parametr opisany w rozdziale 2.2.2.).

Eksperti uczestniczący w badaniu wskazali, że spośród wszystkich pacjentów poddanych terapii skojarzonej amlodypiną w dawce 5 mg lub 10 mg oraz indapamidem w dawce 1,5 mg, [REDACTED] pacjentów przyjmuje amlodypinę w dawce 5 mg (95% CI: [REDACTED]). Pozostali pacjenci przyjmują amlodypinę w dawce 10 mg.

Analiza rynku sprzedaży preparatów amlodypiny sugeruje, że na 100 refundowanych w 2013 roku tabletek amlodypiny o mocy 5 mg lub 10 mg, około 40 tabletek było o mocy 5 mg [29]. Dane sprzedażowe w zadowalającym stopniu odzwierciedlają wyniki badania kwestionariuszowego.

W przypadku współfinansowania produktu Tertens-AM[®] w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, na podstawie powyżej określonego kształtu rynku, kosztu 1 DDD ceny hurtowej brutto poszczególnych prezentacji produktu Tertens-AM[®] oraz zgodnie z zapisami ustawy [26] określono preparat wyznaczający limit. Zgodnie z ustawą [26], podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej.

Tańszą prezentacją produktu Tertens-AM[®] (z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu) jest opakowanie zawierające 30 tabletek o mocy 1,5 mg indapamidu oraz 5 mg amlodypiny, które jednocześnie stanowią [REDACTED] rynku sprzedaży produktu złożonego. W związku z powyższym, zgodnie z ustawą [26] założono, że limit refundacyjny w nowej, osobnej grupie limitowej będzie wyznaczał produkt Tertens-AM[®] 1,5 mg + 5 mg.

W kalkulacjach związanych z osobną grupą limitową uwzględniono jednostkę rozliczeniową na poziomie DDD produktu złożonego (1 tabletkę na dobę), co jest zgodne z definicją Światowej Organizacji Zdrowia dotyczącej definiowanej dziennej dawki produktów złożonych [27]. W związku z powyższym w ramach analizy podstawowej przyjęto, że obie prezentacje produktu Tertens-AM[®] zawierają taką samą liczbę DDD w opakowaniu (z uwagi na taką samą liczbę tabletek w opakowaniu – 30).

W przypadku współfinansowania w ramach istniejącej grupy limitowej 36.0 założono brak zmiany preparatu wyznaczającego limit refundacyjny w grupie (obecnie limit w grupie 36.0 wyznacza preparat Rawel SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Koszt kolejnego rzutu leczenia polegającego na dodaniu trzeciego leku do schematu podstawowego (analiza podstawowa) lub przekwalifikowaniu się na terapię innym produktem złożonym (wariant analizy wrażliwości) określono na podstawie analizy rynku (koszt dla płatnika publicznego, koszt dla pacjenta, sprzedaż):

- produktów jednoskładnikowych z grupy limitowej 45.0 (Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone) – wariant zakładający dodanie kolejnego leku do porównywanych schematów terapii,
- produktów złożonych z grupy 45.0, 36.0 (Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe) oraz 44.0 (Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone) – wariant zakładający zmianę porównywanych schematów terapeutycznych na produkt złożony z innych substancji czynnych.

Średni ważony udziałem w rynku koszt 1 DDD (lub 1 DD w przypadku produktów złożonych) dla płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy produktów jednoskładnikowych oraz złożonych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Koszt terapii kolejnego rzutu.

Perspektywa	Koszt 1 DDD produktów jednoskładnikowych [^]	Koszt 1 DD produktów złożonych ^{^^}
Płatnika publicznego	0,3536 PLN	0,3509 PLN
Świadczeniobiorcy	0,2327 PLN	0,4322 PLN

[^] analiza podstawowa; ^{^^} analiza wrażliwości

3.7.3. KOSZT MONITOROWANIA PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przedstawionego w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania określono koszt monitorowania pacjenta z analizowanej populacji, który wyniósł [] (95% CI: []) z perspektywy płatnika publicznego. Ustalono, że świadczeniobiorca nie ponosi bezpośredniego kosztu związanego z monitorowaniem leczenia nadciśnienia tętniczego. Na powyżej oszacowany koszt składają się wizyty w poradniach specjalistycznych (W11-W15, W17; por. Tabela 12.) odbywane średnio [], zgodnie z opinią ekspertów klinicznych.



3.7.4. KOSZT LECZENIA STANÓW KLINICZNYCH ZWIĄZANYCH Z WNIOSKOWANĄ TECHNOLOGIĄ

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przedstawionego w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania określono koszt leczenia rozpatrywanych zdarzeń klinicznych.

Uśrednione wyniki wraz z zakresem niepewności (95% CI) przedstawiono w tabeli poniżej oraz w Tabela 20. (parametry: 50. – 65.).

Na koszt terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych składają się następujące kategorie kosztów (por Tabela 12):

- hospitalizacje z katalogu grup w zakresie chorób układu nerwowego (kody rozpoczynające się od litery A), chorób układu krążenia (kody rozpoczynające się od litery E), chorób naczyń (kody rozpoczynające się od litery Q),
- badania diagnostyczne – tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny głowy, angiografia, radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego, rezonans magnetyczny serca, FFR/ IVUS tętnic wieńcowych,
- wizyty w poradniach specjalistycznych – W11, W12, W13, W15, W17,
- farmakoterapia.

Tabela 17. Sumaryczne koszty leczenia rozpatrywanych zdarzeń klinicznych.

Parametr	Perspektywa	Średnia	95% LCI	95% UCI
Koszt leczenia udaru (w okresie hospitalizacji)	Płatnik publiczny	████████	████████	████████
	Świadczeniobiorca	0,00 PLN	-	-
Miesięczny koszt leczenia przewlekłego po udarze	Płatnik publiczny	████████	████████	████████
	Świadczeniobiorca	████████	████████	████████
Koszt leczenia OZW (w okresie hospitalizacji)	Płatnik publiczny	████████	████████	████████
	Świadczeniobiorca	0,00 PLN	-	-
Miesięczny koszt leczenia przewlekłego po OZW	Płatnik publiczny	████████	████████	████████
	Świadczeniobiorca	████████	████████	████████
Koszt leczenia dławicy piersiowej lub choroby tętnic obwodowych (w okresie hospitalizacji)	Płatnik publiczny	████████	████████	████████
	Świadczeniobiorca	0,00 PLN	-	-
Miesięczny koszt leczenia przewlekłego po dławicy piersiowej lub chorobie tętnic obwodowych	Płatnik publiczny	████████	████████	████████
	Świadczeniobiorca	████████	████████	████████
Koszt leczenia zastoinowej niewydolności serca (CHF; w okresie hospitalizacji)	Płatnik publiczny	████████	████████	████████
	Świadczeniobiorca	0,00 PLN	-	-
Miesięczny koszt leczenia przewlekłego po zastoinowej niewydolności serca (CHF)	Płatnik publiczny	████████	████████	████████
	Świadczeniobiorca	████████	████████	████████

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



Szczegóły kalkulacji zostały przedstawione w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

3.7.5. WALIDACJA DANYCH KOSZTOWYCH

W ramach walidacji danych kosztowych uzyskanych od ekspertów klinicznych na drodze badania kwestionariuszowego, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia informacji na temat kosztów związanych z leczeniem nadciśnienia oraz kosztów leczenia stanów klinicznych związanych z wnioskowaną technologią w Polsce. Odnalezione badania wraz z wynikami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Walidacja danych kosztowych – uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Badanie	Badana populacja	Kategoria kosztu	Wyniki w przeliczeniu na pacjenta
Paczkowska 2012 [111]	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	Konsultacje lekarskie oraz badania laboratoryjne	128,5 PLN (32,1) / rok 10,71 PLN / miesiąc
		Hospitalizacje wynikające m.in. z CVD	1 428 PLN / rok 119 PLN / miesiąc
Hermanowski 2001 [112]	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	Koszt całkowity: - badania laboratoryjne i specjalistyczne (15,5%); - konsultacje lekarskie (42%); - hospitalizacje (28,6%);	1 152 PLN / rok (96 PLN / miesiąc) 14,88 PLN / miesiąc 40,32 PLN / miesiąc 27,46 PLN / miesiąc
Wassel 2010 [122]	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	Koszty wizyt lekarskich	87,6 PLN / rok 7,30 PLN / miesiąc
		Koszty badań laboratoryjnych	40,0 PLN / rok 3,33 PLN / miesiąc
Więczkowska 2011 [123]	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym leczeni w warunkach szpitalnych	Koszty diagnostyki Koszt pobytu / dobę Koszt pobytu całkowity^^ Koszt farmakoterapii Koszt całkowity / pobyt	416,26 PLN 336 PLN / dobę 2 856 PLN / pobyt 31,16 PLN 3 303,42 PLN
Czech 2013 [113]	Pacjenci z niewydolnością serca	Hospitalizacja: niewydolność serca	2 748,49 PLN
		Wizyty ambulatoryjne	362,88 PLN / rok 30,24 PLN / miesiąc
		Ambulatoryjne procedury diagnostyczne	18,02 PLN / rok 1,50 PLN / miesiąc
Jaworski 2012 [114]	Pacjenci z chorobą wieńcową	Koszt całkowity opieki z perspektywy płatnika publicznego Koszt leków, konsultacji lekarskich i badań laboratoryjnych (choroba wieńcowa)	3 322,70 PLN^ / rok 276,89 PLN / miesiąc 53,17 / miesiąc

^ obliczony przy założeniu, że 1 EUR = 4,2 PLN, www.nbp.pl; ^^ średni czas pobytu równy 8,5 dnia



Na podstawie powyższych danych określono, że średni miesięczny koszt konsultacji lekarskich i badań diagnostycznych na pacjenta z nadciśnieniem tętniczym w Polsce wynosi od 10,63 PLN do 55,20 PLN [111]-[112], [122].

Miesięczny koszt opieki uwzględniony w niniejszej analizie ([redacted] , 95% CI: [redacted]) mieści się w określonym powyżej zakresie, co potwierdza wiarygodność jego oszacowania.

Miesięczny koszt farmakoterapii, konsultacji lekarskich i badań laboratoryjnych w przypadku pacjenta z chorobą wieńcową w Polsce wynosi 53,17 PLN z perspektywy płatnika publicznego [114]. Powyższa wartość jest zbliżona z wartością przyjętą w analizie jako miesięczny koszt leczenia przewlekłego po OZW (ostrym zespole wieńcowym) – 67,35 PLN (95% CI: 47,73 – 86,97) z perspektywy płatnika publicznego.

W badaniu [113] określono koszt hospitalizacji pacjenta z niewydolnością serca, który wyniósł 2 748,49 PLN, natomiast miesięczny koszt opieki ambulatoryjnej wyniósł 31,74 PLN.

Walidacji wyników badania kwestionariuszowego dokonano również w oparciu o przegląd portalu Statystyka JGP [57]. Szczegółowe wyniki przeglądu przedstawiono w zakładce „Przegląd JGP” modelu decyzyjnego dołączonego do opracowania. Ograniczeniami przeglądu są: uwzględnienie tylko jednej procedury, podczas gdy w praktyce możliwe jest rozliczenie kilku procedur u jednego pacjenta oraz brak możliwości w pełni wiarygodnej identyfikacji świadczeń rozliczanych u poszczególnych pacjentów (ograniczenia związane z raportowaniem świadczeń przede wszystkim w oparciu o kod wykonywanych procedur wg. ICD-9, z drugorzędnym wpływem podstawowego rozpoznania wg ICD-10).

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu ustalono, że średnia wartość hospitalizacji z powodu udaru w 2012 i 2014 r. wyniosła odpowiednio 5 303,36 PLN oraz 5 234,18 PLN. Koszt leczenia udaru uwzględniony w niniejszej analizie, oszacowany na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym, wyniósł [redacted] PLN. Powyższa wartość jest zbliżona do wartości otrzymanej w ramach przeglądu JGP.

Zgodnie z wynikami przeglądu Statystyka JGP [57] średnia wartość hospitalizacji z powodu zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia (z pominięciem udaru) wyniosła: 3 762,69 PLN w przypadku zastoinowej niewydolności serca (CHF), 12 761,55 PLN w przypadku innych CVD oraz 6 436,98 PLN w przypadku ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Natomiast średnia wartość hospitalizacji z powodu CVD innego niż udar (ogółem) w 2014 r. wyniosła 4 683,92 PLN. Koszt leczenia CHF, OZW i pozostałych jednostek chorobowych uwzględniony w niniejszej analizie, oszacowany na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym, wyniósł

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

odpowiednio [REDAKTOWANE]. Powyższe wartości odbiegają od oszacowanych na podstawie przeglądu JGP, jednak biorąc pod uwagę ograniczenia tak przeprowadzonej walidacji (szczególnie brak możliwości identyfikacji hospitalizacji pacjentów ze zdarzeniami związanymi z innymi chorobami układu krążenia niż OZW, udar i CHF), należy je uznać za wiarygodne i odzwierciedlające praktykę kliniczną.

Nie odnaleziono innych badań mogących służyć do walidacji danych kosztowych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu, jednak powyższe informacje wskazują na wiarygodność oszacowań przeprowadzonych na podstawie odpowiedzi ekspertów.

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy ekonomicznej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość i liczby zdarzeń) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [34].

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową, progową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów niepewnych przeprowadzono analizę progową pozwalającą ocenić zakres zmienności kluczowych parametrów przy braku zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (analizę progową przeprowadzono wyłącznie dla



parametrów, dla których w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zaobserwowano zmianę wnioskowania w testowanym zakresie zmienności).

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 3.10.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach niniejszego opracowania.

Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Scenariusze analizy wrażliwości.

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis scenariusza
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 5%; kosztów 5%:	Scenariusz oceny wpływu wysokości stóp dyskontowych na wyniki analizy ekonomicznej; por. rozdział 3.8.
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 0%; kosztów 0%:	
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 0%; kosztów 5%:	
Sposób refundacji: osobna grupa limitowa z DDD produktu złożonego (1 tabl./d)	Opcjonalne sposoby refundacji – por. rozdział: 2.1.
Sposób refundacji - włączenie do istniejącej grupy limitowej 36.0	
Źródło informacji na temat różnicy w SBP - wariant 1. Meta-analiza badań eksperymentalnych (RCT i nonRCT)	Alternatywne źródła informacji na temat różnicy w ciśnieniu skurczowym (SBP); por. rozdział 3.6.
Źródło informacji na temat różnicy w SBP - wariant 2. Meta-analiza badań RCT	
Źródło informacji na temat różnicy w SBP - wariant 3. Meta-analiza badań nonRCT	
Źródło informacji na temat różnicy w SBP - wariant 4. Wyniki badania Bronsert i wsp. 2013 [104]	
Zakres zmienności korelacji SBP z istotnymi klinicznie punktami - Tendencja centralna predykcji	Uwzględniono dolną oraz górną granicę predykcji zmienności korelacji SBP z istotnymi klinicznie punktami; por. rozdział 3.5.
Zakres zmienności korelacji SBP z istotnymi klinicznie punktami - Dolna granica predykcji	
Zakres zmienności korelacji SBP z istotnymi klinicznie punktami - Górna granica predykcji	
Wpływ compliance na zużycie leków - Wariant 1. Na podstawie wartości parametrów 25. - 28.	Alternatywne źródła oceny wypadkowego odsetka dni przyjmowania leków; por. rozdział 2.2.2.
Wpływ compliance na zużycie leków - Wariant 2. Na podstawie wypadkowego odsetka dni przyjmowania leków - wyniki badań klinicznych	
Scenariusz oceny jakości życia. Wariant podstawowy (QoL)	Opcjonalne zestawy parametrów oceny jakości życia; por. rozdział 3.6.2.
Scenariusz oceny jakości życia. Wariant AW1 (QoI)	
Scenariusz oceny jakości życia. Wariant AW2 (utrata QALY)	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



Scenariusz analizy wrażliwości	Opis scenariusza
Scenariusz oceny jakości życia. Wariant AW3 (utrata QoL)	
Estymacja kosztu komparatora. Rynek tabletek o takiej samej mocy jak w produkcie złożonym	Koszt komparatora na podstawie dawek składników jak w produkcie złożonym oraz alternatywny wariant uwzględniający pełny rynek amlodypiny i indapamid (wszystkie dostępne dawki)
Estymacja kosztu komparatora. Pełny rynek komparatora (na podstawie kosztu DDD/1mg)	
Kolejny rzut leczenia hipotensyjnego. Dodanie kolejnego leku do schematu	Alternatywne schematy kolejnego rzutu leczenia – dodanie kolejnego leku lub zamiana na inny schemat; por. rozdział 3.5.
Kolejny rzut leczenia hipotensyjnego. Rozpoczęcie nowego schematu (wymiana leków)	

3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakresy zmienności tych parametrów (95% CI lub zakres minimum - maksimum) uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

W tabeli poniżej nie przedstawiono cen leków z grup 41.0, 36.0 i kosztu leków wchodzących w skład kolejnego rzutu. Wspomniane informacje znajdują się w arkuszach „36.0 & 41.0” i „Kolejny rzut” skoroszytu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 3.7.2. niniejszego opracowania.

W ramach analizy probabilistycznej, przeprowadzonej przy ocenie prawdopodobieństwa zdarzeń opisanych w rozdziale 3.4., uwzględniono rozkłady prawdopodobieństwa takie same jak przy kalkulacji 95% przedziału ufności dla parametrów niepewnych; wykaz rozkładów oraz ich parametry przedstawiono w skoroszycie dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszu „Parametry”. Poniżej przedstawiono wyłącznie informacje na temat średniej wartości, zakresu zmienności oraz źródła danych uwzględnionych w analizie podstawowej.

Przy parametryzacji rozkładów prawdopodobieństwa dla poszczególnych parametrów wykorzystano informacje przedstawione w następujących pozycjach źródłowych: [15], [16], [20].

W ramach probabilistycznej analizy uwzględniono następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- normalny, log-normalny lub arcsin-normalny w przypadku parametrów skuteczności klinicznej porównywanych opcji,
- beta w przypadku wartości prawdopodobieństw wystąpienia danego zdarzenia (np. przejęcia części rynku, odsetka kobiet),
- normalny (dane symetryczne) lub gamma (dane asymetryczne) w przypadku parametrów kosztowych określonych na podstawie wyników badania kwestionariuszowego,
- Drihlet'a przy ocenie odsetka poszczególnych zdarzeń CVD,
- normalny lub beta w przypadku parametrów określających charakterystykę pacjentów,



-
- normalny lub beta w przypadku parametrów określających jakość życia.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Tabela 20. Parametry modelowania.

Nr	Parametr	Średnia	95% LCI	95% UCI	Opis z referencjami
1	Liczba dni w roku	365,25	-	-	Z uwzględnieniem lat przestępnych
2	Liczba dni w cyklu	30,4375	-	-	
3	Próg opłacalności w warunkach polskich	111 381 PLN	-	-	Na podstawie [26], [43]
4	Techniczny horyzont czasowy, w latach	CUA	5,00	125,00	Horyzont dożywni - obserwacja pacjentów do wieku około 110 lat w ramach analizy podstawowej (długość horyzontu zależna od wieku w punkcie początkowym)
5		CMA			Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego określono średni czas trwania terapii
6	Roczna stopa dyskontowa	Efekty	0,0%	5,0%	
7		Koszty	0,0%	10,0%	Na podstawie [1], [34]
8	Wiek pacjenta	59,70	37,16	82,24	POZ-NAD [62]
9	Odsetek kobiet	58,5%	47,2%	69,3%	
10	Odsetek palących papierosy	22,1%	13,5%	32,1%	Uwzględniono wyniki POZ-NAD, gdyż w przeciwieństwie do innych badań przeprowadzonych w warunkach polskich (m.in. NATPOL 2011 [61]) celem badania była charakterystyka pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym, nie określenie rozpowszechnienia tej choroby.
11	Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	217,50	133,81	301,19	
12	Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	54,60	14,22	94,98	
13	Odsetek pacjentów z cukrzycą	23,3%	14,5%	33,5%	
14	Odsetek pacjentów z hipertrofią lewej komory serca	22,5%	6,9%	44,0%	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
15	Odsetek otyłych pacjentów	43,7%	32,7%	55,0%	POZ-NAD [62]; parametr wpływa na wysokość jakości życia pacjentów z NT
16	Odsetek pacjentów z analizowanej populacji z udarem w wywiadzie	8,1%	3,1%	15,2%	
17	Odsetek pacjentów z analizowanej populacji z innym CVD w wywiadzie	54,2%	42,9%	65,3%	POZ-NAD [62]
18	Średnie osiągnięte SBP po zastosowaniu duoterapii	134,60	-	-	Na podstawie wyników badania Iskenderov, 2011 [110], jedynego badania na podstawie którego możliwe było oszacowanie osiągniętego SBP po leczeniu (okres obserwacji 24 tygodnie). W badaniu zaobserwowano 100% odpowiedź (SBP/DBP<130/90 lub 20 mmHG

3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej

Nr	Parametr	Średnia	95% LCI	95% UCI	Opis z referencjami
19	Miara rozrzutu (SD) wartości SBP u pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem jednej z analizowanych interwencji	22,68	-	-	redukcja SBP), co może oznaczać, że w praktyce klinicznej zaden pacjent nie zrezygnowałby z duoterapii i określona wartość nie jest zawyżona (punkt początkowy modelowania obejmuje przejście na produkt złożony u pacjentów odpowiadających na leczenie duoterapii).
-	1. Meta-analiza badań eksperymentalnych (RCT i nonRCT)	-4,10	-9,80	1,50	
-	2. Meta-analiza badań RCT	-2,40	-8,80	4,00	
-	3. Meta-analiza badań nonRCT	-6,10	-14,70	2,60	
-	Wyniki badania Bronsert i wsp. 2013 [104]	-5,30	-6,50	-4,10	Na podstawie wyników przeglądu przedstawionego w analizie klinicznej [41]
20	Wybrany	-4,10	-9,80	1,50	
21	Zmiana wysokości redukcji SBP po zastosowaniu kolejnego rzutu	-8,74	-10,05	-7,44	Na podstawie meta-analzy badań klinicznych oceniających skuteczność trzy- składnikowych terapii (z ARB) względem dwuskładnikowych terapii (bez ARB) [68], [69]
22	Cel terapeutyczny leczenia hipotensyjnego - poziom SBP	140,00	-	-	Na podstawie [30]. Informacje potwierdzone przez ekspertów klinicznych
23	wiek <60 r.ż. wiek >=60 r.ż.	150,00	-	-	
24	Miesiąc oceny konieczności zastosowania kolejnego rzutu	■			Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
25	OR stosowania się do zaleceń lekarza pacjentów stosujących produkt złożony względem pacjentów stosujących osobne produkty	1,68	1,41	2,00	Na podstawie wyników meta-analzy badań przedstawionej w przeglądzie systematycznym [41]
26	Prawdopodobieństwo stosowania się do zaleceń lekarza pacjentów stosujących składniki produktu złożonego w osobnych produktach	42,5%	31,5%	53,8%	Meta-analiza badań obserwacyjnych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym [41]. Zastosowano transformację arcsin-pierwiastek, model efektów losowych (Cochrane Q test: p<0,001).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Nr	Parametr	Średnia	95% LCI	95% UCI	Opis z referencjami
27	Odsetek dni w miesiącu przyjmowania przepisanych leków	83,1%	80,0%	100,0%	Na podstawie wyników badania [31]. Nie uwzględniono wyników innych badań zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym [41] ze względu na brak raportowania potrzebnych danych.
28		38,8%	0,0%	80,0%	Wyniki badań [32], [33], [55] (średnia 64,8% w grupie produktu złożonego i 47,8% w grupie duoterapii) potwierdzają uwzględnione wartości - wypadkowa wartość w grupie zbliżna z obliczeniami. Uwzględniono parametr analogiczny do <i>proportion of days covered (PDC) czy medication possession ratio (MPR)</i> w przypadku założenia zadawalającej ciągłości terapii (braku długich przerw między leczeniem)
-	Wariant 1. wypadkowego odsetka dni przyjmowania leków - na podstawie wartości parametrów 25. - 28.	63,3%	-	-	Na podstawie wartości parametrów 25. - 28. Wariant uwzględniający wyniki przeglądu systematycznego [41], ale związany z ograniczeniami (tylko jedno źródło dotyczące MPR wśród pacjentów stosujących się i niestosujących do zaleconego dawkowania)
-	Wariant 2. wypadkowego odsetka dni przyjmowania leków - wyniki badań klinicznych	57,6%	-	-	Agregacja wyników badań: [32], [33], [55]. Wariant bardziej wiarygodny pod względem metodologicznym (więcej źródeł informacji) i konserwatywny (niższy koszt komparatora)
29	Wybrany wariant wypadkowego odsetka dni przyjmowania leków	64,8%	58,6%	72,8%	Wybrany wariant
30		47,8%	34,0%	61,3%	
26	Wnioskowane ceny zbytu netto produktu Tertens-AM	64,8%	58,6%	72,8%	
27		47,8%	34,0%	61,3%	
28	Kształt rynku sprzedaży opakowań produktu złożonego Tertens-AM				Na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy
29					Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego. Analiza rynku sprzedaży preparatów amlodypiny sugeruje, że na 100 sprzedanych tabletek amlodypiny 5 mg lub 10 mg, 39,6 tabletek jest o mocy 5 mg
30	Zależna od wieku jakość życia osób z populacji generalnej Polski, w wieku z zakresu:	18	0,902	0,980	
31		25	0,919	0,959	
32		35	0,909	0,949	
33		45	0,880	0,920	Na podstawie wyników badania EQ-5D dla warunków polskich [63][64]

3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej

Nr	Parametr		Średnia	95% LCI	95% UCI	Opis z referencjami
	55	64				
34	55	64	0,894	0,855	0,933	
35	65	+	0,798	0,739	0,857	
36	Utrata jakości życia związana z występowaniem nadciśnienia tętniczego i jego leczenia		0,02	0,00	0,05	Na podstawie wyników [76]; wartość zbliżona do wyników przedstawionych w [70], [77], [78] (zakres niepewności odzwierciedla wartości ze wszystkich źródeł, przy czym w ramach analizy podstawowej wykorzystano wyniki badania w najwyższym stopniu zgodnego z pozostałymi).
-	Wariant podstawowy (QoL)		0,70	0,67	0,73	Na podstawie wyników badania [74] (wykorzystano wyniki metody EQ-5D TTO)
-	Wariant AW1 (QoL)		0,63	0,55	0,71	Na podstawie wyników przeglądu przedstawionego w [60]
-	Wariant AW2 (utrata QALY)		0,145	0,059	0,249	Na podstawie wyników prospektywnego badania [73]
-	Wariant AW3 (utrata QoL)		0,274	0,203	0,346	Na podstawie [78]
37	Wybrany wariant		0,70	0,67	0,73	[60] i założenia oparte na wynikach [70], [71]
-	Wariant podstawowy (QoL)		0,73	0,69	0,76	Na podstawie wyników badania [72] (wykorzystano średnią dla pacjentów z Polski)
-	Wariant AW1 (QoL)		0,76	0,72	0,79	Na podstawie wyników przeglądu przedstawionego w [60]
-	Wariant AW2 (utrata QALY)		0,051	-0,003	0,103	Na podstawie wyników prospektywnego badania [73]
-	Wariant AW3 (utrata QoL)		0,116	0,087	0,144	Na podstawie [78]
38	Wybrany wariant		0,73	0,69	0,76	Wybór Użytkownika
-	Wariant podstawowy (QoL)		0,73	0,69	0,76	Na podstawie wyników badania [72] (wykorzystano średnią dla pacjentów z Polski)
-	Wariant AW1 (QoL)		0,81	0,73	0,88	Na podstawie wyników przeglądu przedstawionego w [60]
-	Wariant AW2 (utrata QoL)		0,040	0,012	0,094	Na podstawie wyników prospektywnego badania [73]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Nr	Parametr	Średnia	95% LCI	95% UCI	Opis z referencjami
	CHD)				
-	Wariant AW3 (utrata QoL)	0,116	0,087	0,144	Na podstawie [78]
39	Wybrany wariant	0,73	0,69	0,76	Wybór Użytkownika
-	Wariant podstawowy (QoL)	0,73	0,69	0,76	Uwzględniono taką samą wartość jak dla oceny jakości życia pacjentów z CHD innym niż OZW
-	Wariant AW1 (QoL)	0,81	0,73	0,88	
-	Wariant AW2 (utrata QALY)	0,040	0,012	0,094	Na podstawie wyników prospektywnego badania [73]
-	Wariant AW3 (utrata QoL)	0,116	0,087	0,144	Na podstawie [78]
40	Wybrany wariant	0,73	0,69	0,76	Wybór Użytkownika
41	udar po innym CVD (parametr RR)	1,55	1,17	2,07	Na podstawie wyników przeszukania bazy MEDLINE i modeli zidentyfikowanych w przeglądzie [86] pod kątem wartości względnych (RR, HR, OR) dotyczących wspomnianych zagadnień. Na podstawie wyników badania [117] (uwzględniono wyniki badania Framingham - tego samego badania co przy estymacji prawdopodobieństwa bazowego). Wyniki badania [121] wskazują na zbliżony wpływ CVD na ryzyko udaru, ale wyrażony jako OR i dotyczący tylko CHD.
42	Względny parametr ryzyka wystąpienia kolejnych zdarzeń CVD	1,00	1,00	1,00	Na podstawie wyników przeszukania bazy MEDLINE i modeli zidentyfikowanych w przeglądzie [86] pod kątem wartości względnych (RR, HR, OR) dotyczących wspomnianych zagadnień. Na podstawie wyników badania [118] ustalono, że przejściowa niedokrwienność mózgu nie jest czynnikiem ryzyka dla zawału serca. Ze względu na brak innych danych założono że wystąpienie innych niż udar CVD nie jest związane z wystąpieniem udaru/TIA.
43	innego CVD po innym CVD (parametr OR)	1,30	1,10	1,60	Na podstawie wyników przeszukania bazy MEDLINE i modeli zidentyfikowanych w przeglądzie [86] pod kątem wartości względnych (RR, HR, OR) dotyczących wspomnianych zagadnień. Na podstawie wyników

3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej

Nr	Parametr	Średnia	95% LCI	95% UCI	Opis z referencjami
44	Parametr: udaru po udarze (parametr HR)	2,04	0,52	8,02	badania TIMI dotyczących zawałów serca [115][116] - przy braku innych informacji założono, że wpływ poprzedniego zawału serca na ryzyko wystąpienia STEMI będzie odzwierciedlał wpływ CVD innego niż udar na ponowne zdarzenie. Na podstawie wyników przeszukania bazy MEDLINE i modeli zidentyfikowanych w przeglądzie [86] pod kątem wartości względnych (RR, HR, OR) dotyczących wspomnianych zagadnień. Meta-analiza wyników badań [119] (wyniki modelu 3. nieistotnie różne od wyników pozostałych modeli z wartością średnią przypadającą między średnimi wartościami pozostałych modeli) i [118] (95% CI określono na podstawie wartości $p=0,0030$ - metoda opisana przez [120]).
45	a. ostry zespół wienicowy				
46	Odsetek danych rozpoznania wśród CVD innych niż udar				Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
47	c. zastoinowa niewydolność serca				
48	Liczba dni hospitalizacji w przypadku wystąpienia następujących zdarzeń	Udar/TIA	7,20	-	
49		CVD inne niż udar	4,51	-	Na podstawie informatora NFZ - statystyka JGP [57]
50	Koszt leczenia udaru	NFZ			Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
51		Pacjent	0,00 PLN	-	
52	Miesięczny koszt leczenia przewlekłego po udarze	NFZ			Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
53		Pacjent			
54	Koszt leczenia OZW	NFZ			Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
55		Pacjent	0,00 PLN	-	
56	Miesięczny koszt leczenia przewlekłego po OZW	NFZ			Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
57		Pacjent			

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Nr	Parametr	Średnia	95% LCI	95% UCI	Opis z referencjami
58	Koszt leczenia dławicy piersiowej lub choroby tętnic obwodowych	NFZ			Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
59		Pacjent	0,00 PLN	-	
60	Miesięczny koszt leczenia przewlekłego po dławicy piersiowej lub chorobie tętnic obwodowych	NFZ			Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
61		Pacjent			
62	Koszt leczenia zastoinowej niewydolności serca (CHF)	NFZ			Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
63		Pacjent	0,00 PLN	-	
64	Miesięczny koszt leczenia przewlekłego po zastoinowej niewydolności serca (CHF)	NFZ			Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
65		Pacjent			
66	Miesięczny koszt monitorowania pacjenta	NFZ			Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
67		Pacjent	0,00 PLN	-	

W tabeli powyżej przedstawiono parametry stanowiące bezpośrednie dane wejściowe modelu decyzyjnego. Szczegóły dotyczące kalkulacji każdego z wtórnych parametrów przedstawiono w rozdziałach: 3.6., 3.7., 12.1. oraz dołączonym do niniejszego opracowania skoroszybie MS Excel 2007 zawierającym model decyzyjny (m.in. arkusze: „Parametry”, „36.0 & 41.0”, „Badanie kwestionariuszowe”, „Koszty jednostkowe”).

We wspomnianych arkuszach znajdują się również szczegółowe informacje na temat parametrów rozkładów dopasowanych do ww. parametrów niepewnych oraz o typie tych rozkładów.

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono przeżywalność osób z populacji generalnej określonej na podstawie tablicy trwania życia z 2012 roku [52]. Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej Polski.

Wiek na początku okresu	Roczne prawd. zgonu [52]		Wypadkowe prawd. zgonu w roku*
	Mężczyzna	Kobieta	
0	0,50300%	0,42600%	0,45795%
1	0,03100%	0,02100%	0,02515%
2	0,02500%	0,01500%	0,01915%
3	0,02000%	0,01200%	0,01532%
4	0,01600%	0,01000%	0,01249%
5	0,01400%	0,01000%	0,01166%
6	0,01200%	0,00900%	0,01024%
7	0,01200%	0,00900%	0,01024%
8	0,01200%	0,00900%	0,01024%
9	0,01200%	0,00800%	0,00966%
10	0,01200%	0,00900%	0,01024%
11	0,01200%	0,01000%	0,01083%
12	0,01300%	0,01100%	0,01183%
13	0,01600%	0,01300%	0,01424%
14	0,02200%	0,01600%	0,01849%
15	0,03300%	0,01800%	0,02422%
16	0,04700%	0,02100%	0,03179%
17	0,06400%	0,02300%	0,04001%
18	0,08000%	0,02400%	0,04724%
19	0,09100%	0,02400%	0,05180%
20	0,09700%	0,02400%	0,05429%
21	0,09900%	0,02300%	0,05454%
22	0,10000%	0,02300%	0,05495%
23	0,10200%	0,02300%	0,05578%
24	0,10600%	0,02200%	0,05686%
25	0,10900%	0,02200%	0,05810%
26	0,11100%	0,02200%	0,05893%
27	0,11100%	0,02400%	0,06010%
28	0,11200%	0,02700%	0,06227%
29	0,11400%	0,03100%	0,06544%
30	0,12000%	0,03300%	0,06910%
31	0,12700%	0,03600%	0,07376%
32	0,13600%	0,03900%	0,07925%
33	0,14800%	0,04300%	0,08657%
34	0,16200%	0,04700%	0,09472%
35	0,17800%	0,05300%	0,10487%
36	0,19600%	0,05800%	0,11527%
37	0,21600%	0,06500%	0,12766%
38	0,23800%	0,07300%	0,14147%
39	0,26100%	0,08200%	0,15628%
40	0,28700%	0,09100%	0,17234%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Wiek na początku okresu	Roczne prawd. zgonu [52]		Wypadkowe prawd. zgonu w roku*
	Mężczyzna	Kobieta	
41	0,31600%	0,10300%	0,19139%
42	0,34800%	0,11500%	0,21169%
43	0,38400%	0,12900%	0,23482%
44	0,42500%	0,14500%	0,26120%
45	0,47000%	0,16400%	0,29099%
46	0,52100%	0,18500%	0,32444%
47	0,57800%	0,20800%	0,36155%
48	0,64000%	0,23300%	0,40190%
49	0,70800%	0,26100%	0,44650%
50	0,78100%	0,29100%	0,49435%
51	0,85900%	0,32400%	0,54602%
52	0,94100%	0,35800%	0,59994%
53	1,02900%	0,39400%	0,65752%
54	1,12200%	0,43300%	0,71893%
55	1,22000%	0,47500%	0,78417%
56	1,32500%	0,51900%	0,85349%
57	1,43600%	0,56700%	0,92763%
58	1,55400%	0,61900%	1,00702%
59	1,67800%	0,67500%	1,09124%
60	1,80900%	0,73500%	1,18071%
61	1,94600%	0,79800%	1,27442%
62	2,08800%	0,86400%	1,37196%
63	2,23600%	0,93300%	1,47374%
64	2,38900%	1,00600%	1,57994%
65	2,54900%	1,08300%	1,69139%
66	2,71700%	1,16600%	1,80966%
67	2,89600%	1,25500%	1,93601%
68	3,08800%	1,35300%	2,07302%
69	3,29800%	1,46400%	2,22511%
70	3,52900%	1,59100%	2,39527%
71	3,78500%	1,74000%	2,58867%
72	4,07200%	1,91400%	2,80956%
73	4,39400%	2,12100%	3,06429%
74	4,75400%	2,36600%	3,35701%
75	5,15700%	2,65500%	3,69332%
76	5,60400%	2,99400%	4,07714%
77	6,09800%	3,38700%	4,51206%
78	6,64100%	3,83700%	5,00065%
79	7,23400%	4,34800%	5,54568%
80	7,87700%	4,92100%	6,14773%
81	8,57000%	5,55500%	6,80622%
82	9,31600%	6,25300%	7,52414%

Wiek na początku okresu	Roczne prawd. zgonu [52]		Wypadkowe prawd. zgonu w roku*
	Mężczyzna	Kobieta	
83	10,11500%	7,01400%	8,30091%
84	10,97000%	7,84000%	9,13894%
85	11,88300%	8,73300%	10,04024%
86	12,85900%	9,69800%	11,00981%
87	13,90100%	10,73700%	12,05005%
88	15,01200%	11,85600%	13,16573%
89	16,19900%	13,06200%	14,36385%
90	17,45800%	14,35200%	15,64098%
91	18,80800%	15,75200%	17,02023%
92	20,23500%	17,24500%	18,48584%
93	21,73900%	18,83000%	20,03723%
94	23,32000%	20,50800%	21,67497%
95	24,97700%	22,27800%	23,39808%
96	26,70900%	24,13800%	25,20496%
97	28,51500%	26,08600%	27,09403%
98	30,39200%	28,12000%	29,06287%
99	32,33700%	30,23600%	31,10791%
100	34,34700%	32,42900%	33,22497%

* określono z uwzględnieniem wartości parametru 9. z Tabela 20.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 3.4. w ramach analizy podstawowej przedstawiono wyniki dwóch wariantów różniących się techniką analityczną. Wyniki przedstawiono w kolejności nie nieuwzględniającej kryterium wiarygodności – w pierwszej kolejności przedstawiono wyniki prostszej techniki analitycznej.

Wyniki zestawienia kosztów farmakoterapii hipotensyjnej z wykorzystaniem porównywanych technologii lekowych w horyzoncie trwania terapii [REDACTED] oraz z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, a także zestawienie kosztów-konsekwencji zastosowania produktu złożonego z indapamidu i amlodypiny (Tertens-AM®) oraz opcjonalnego schematu leczenia hipotensyjnego (duoterapia indapamidem i amlodypiną), w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przedstawiono w tabelach poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Tabela 22. Zestawienie kosztów stosowania porównywanych farmakoterapii – wyniki analizy minimalizacji kosztów.

Punkt końcowy analizy ekonomicznej		Produkt złożony Tertens-AM®	Terapia składnikami w osobnych produktach	Różnica
Zdyskontowane lata trwania terapii (LY)				0,0000
Koszt stosowania farmakoterapii z perspektywy:	płatnika publicznego			
	wspólnej			
Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności (CER) z perspektywy:	płatnika publicznego			
	wspólnej			

Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej – analiza kosztów-użyteczności.

Punkt końcowy analizy ekonomicznej		Produkt złożony Tertens-AM®	Terapia składnikami w osobnych produktach	Różnica
Zdyskontowane lata życia (LY)		14,442800	14,434840	0,007960
Zdyskontowane lata życia skorygowane o jakość (QALY)		9,444818	9,424009	0,020809
Zdyskontowany koszt z perspektywy płatnika publicznego	Koszt stosowania porównywanych technologii	1 279,03 PLN	993,24 PLN	285,79 PLN
	Dodatkowy koszt leków z kolejnego rzutu	175,47 PLN	164,94 PLN	10,53 PLN
	Koszt opieki nad pacjentem	8 641,26 PLN	8 679,90 PLN	-38,64 PLN
	Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych	1 055,87 PLN	1 172,24 PLN	-116,37 PLN
	Koszt całkowity	11 151,63 PLN	11 010,32 PLN	141,31 PLN
Zdyskontowany koszt z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy)	Koszt stosowania porównywanych technologii	1 967,97 PLN	1 814,47 PLN	153,50 PLN
	Dodatkowy koszt leków z kolejnego rzutu	290,97 PLN	273,50 PLN	17,47 PLN
	Koszt opieki nad pacjentem	12 924,37 PLN	12 990,62 PLN	-66,25 PLN
	Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych	1 055,87 PLN	1 172,24 PLN	-116,37 PLN
Koszt całkowity		16 239,18 PLN	16 250,83 PLN	-11,65 PLN
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) z perspektywy:	płatnika publicznego	-	-	6 791 PLN/QALY
	wspólnej	-	-	dominacja

4.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 24. Progowe ceny zbytu netto.

Parametr	Prezentacja Tertens-AM®	Wartość
Ceny zbytu netto zgodnie z § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia (zrównanie kosztu) - perspektywa płatnika publicznego	1,5+5mg, 30 tabl.	13,2450 PLN
	1,5+10mg, 30 tabl.	15,4984 PLN
Ceny zbytu netto zgodnie z § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia (zrównanie kosztu) - perspektywa wspólna	1,5+5mg, 30 tabl.	15,9108 PLN
	1,5+10mg, 30 tabl.	18,6176 PLN
Ceny zbytu netto zgodnie z § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia (zrównanie CER) - perspektywa płatnika publicznego	1,5+5mg, 30 tabl.	13,2450 PLN
	1,5+10mg, 30 tabl.	15,4984 PLN
Ceny zbytu netto zgodnie z § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia (zrównanie CER) - perspektywa wspólna	1,5+5mg, 30 tabl.	15,9108 PLN
	1,5+10mg, 30 tabl.	18,6176 PLN
Ceny zbytu netto zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia (kryterium ICUR=111 381 PLN) - perspektywa płatnika publicznego	1,5+5mg, 30 tabl.	36,5404 PLN
	1,5+10mg, 30 tabl.	42,7570 PLN
Ceny zbytu netto zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia (kryterium ICUR=111 381 PLN) - perspektywa wspólna	1,5+5mg, 30 tabl.	28,9791 PLN
	1,5+10mg, 30 tabl.	33,9093 PLN
Wnioskowane ceny zbytu netto (wartości uwzględnione w aktualnych obliczeniach)	1,5+5mg, 30 tabl.	█
	1,5+10mg, 30 tabl.	█

Przeprowadzone zestawienie kosztów farmakoterapii hipertensyjnej z wykorzystaniem uwzględnionych w opracowaniu technologii lekowych (analiza minimalizacji kosztów) wykazało, że przy cenach zbytu proponowanych przez Wnioskodawcę oraz przy założeniu jej współfinansowania ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej uwzględniającej 30% odpłatności świadczeniobiorców, stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach, w horyzoncie trwania stosowania porównywanych technologii medycznych.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia medyczne różnica w koszcie stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach (w horyzoncie [REDACTED]) wyniosła odpowiednio - [REDACTED] PLN (- [REDACTED] kosztu komparatora) oraz - [REDACTED] (- [REDACTED] kosztu komparatora). Wartość ujemna oznacza, że wnioskowana technologia jest tańsza od komparatora.

W ramach analizy kosztów-użyteczności ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii lekowej w miejsce stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach wiąże się z uzyskaniem 0,007960 dodatkowych lat życia i 0,020809 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Różnica w całkowitym, zdyskontowanym koszcie stosowania porównywanych technologii lekowych wyniosła w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (wartość ujemna oznacza, że wnioskowana technologia jest tańsza): [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i - [REDACTED] z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Z perspektywy płatnika publicznego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastąpienia opcjonalnej technologii lekowej uwzględniającej podawanie indapamidu i amlodypiny w osobnych produktach przez wnioskowaną technologię lekową został określony na poziomie 6 791 PLN, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, przy cenach zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Tertens-AM® proponowanych przez Wnioskodawcę i przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (nowa, osobna grupa limitowa, 30% odpłatność świadczeniobiorcy).

Przedstawiony koszt okazał się niższy od 1/3 wysokości przyjętego progu opłacalności kosztowej, co oznacza, że stosowanie wnioskowanej technologii jest wysoce kosztowo-użyteczne w odniesieniu do stosowania indapamidu i amlodypiny w osobnych produktach (ICUR niższy od PKB *per capita*).

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii, przy cenach zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Tertens-AM® proponowanych przez Wnioskodawcę i przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (nowa, osobna grupa limitowa, 30% odpłatność świadczeniobiorcy) dominuje z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne nad stosowaniem indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.



Przeprowadzona ocena progowych cen zbytu netto produktu leczniczego Tertens-AM® wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej będzie:

- związane z takim samym kosztem z perspektywy płatnika publicznego jak stosowanie komparatora (§ 5 ust. 4 rozporządzenia [34]) dla cen zbytu netto wynoszących: 13,2450 PLN (1,5+5mg, 30 tabl.) i 15,4984 PLN (1,5+10mg, 30 tabl.),
- związane z takim samym kosztem z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne jak stosowanie komparatora (§ 5 ust. 4 rozporządzenia [34]) dla cen zbytu netto wynoszących: 15,9108 PLN (1,5+5mg, 30 tabl.) i 18,6176 PLN (1,5+10mg, 30 tabl.),
- związane z takim samym bezwzględnym ilorazem kosztów-efektywności z perspektywy płatnika publicznego jak stosowanie komparatora (§ 5 ust. 6 pkt 3 rozporządzenia [34]) dla cen zbytu netto wynoszących: 13,2450 PLN (1,5+5mg, 30 tabl.) i 15,4984 PLN (1,5+10mg, 30 tabl.),
- związane z takim samym bezwzględnym ilorazem kosztów-efektywności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne jak stosowanie komparatora (§ 5 ust. 6 pkt 3 rozporządzenia [34]) dla cen zbytu netto wynoszących: 15,9108 PLN (1,5+5mg, 30 tabl.) i 18,6176 PLN (1,5+10mg, 30 tabl.),
- związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego na poziomie 111 381 PLN/QALY (§ 5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia [34]) dla cen zbytu netto wynoszących: 36,5404 PLN (1,5+5mg, 30 tabl.) i 42,7570 PLN (1,5+10mg, 30 tabl.),
- związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne na poziomie 111 381 PLN/QALY (§ 5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia [34]) dla cen zbytu netto wynoszących: 28,9791 PLN (1,5+5mg, 30 tabl.) i 33,9093 PLN (1,5+10mg, 30 tabl.).

Podsumowując wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności należy stwierdzić, że stosowanie wnioskowanej technologii lekowej w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji:

- wiąże się z przedłużeniem życia i przedłużeniem życia skorygowanego o jakość w odniesieniu do opcjonalnej technologii w postaci stosowania indapamidu z amlodypiną w osobnych produktach,
- jest droższe z perspektywy płatnika publicznego od stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach,
- jest tańsze z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne od stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach
- jest wysoce kosztowo-użyteczne z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach przy progu kosztowej-użyteczności wynoszącym 111 381 PLN za rok życia skorygowany o jakość,
- dominuje z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne nad stosowaniem indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM[®] w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Wyniki analizy podstawowej świadczą o adekwatności wysokości proponowanych przez Wnioskodawcę cen zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Tertens-AM[®] do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w odniesieniu do stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i niezależnie od zastosowanej techniki analitycznej.

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, lat życia trwania farmakoterapii (dotyczy CMA), lat życia (dotyczy CUA), lat życia skorygowanych o jakość (dotyczy CUA), wartości ICUR (dotyczy CUA), wartości CER (dotyczy CMA) oraz progowych cen zbytu netto, o których mowa w Rozporządzeniu [34] przedstawiono w arkuszach: „DSA dla CMA”, „PSA & VOI” oraz „DSA dla CUA” skoroszytu MS Excel 2007[™] dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu. Poniżej przedstawiono wyłącznie wnioski z analizy wrażliwości w odniesieniu do najważniejszych punktów końcowych (różnica w rocznych kosztach farmakoterapii w przypadku analizy minimalizacji kosztów oraz wartość ICUR w przypadku analizy kosztów-użyteczności).

4.2.1. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI DLA ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej zakładającej brak różnic w efektach klinicznych porównywanych interwencji, z perspektywy płatnika publicznego zaobserwowano zmianę wnioskowania z analizy podstawowej jedynie w przypadku przyjęcia górnej granicy wartości parametru określającego udział prezentacji Tertens-AM[®] 1,5+5 mg w rynku sprzedaży produktu – wnioskowana technologia okazała się droższa o 10,84 PLN w odniesieniu do terapii skojarzonej, tj. 2,0% kosztu komparatora.

W ramach analizy progowej ustalono, że dla udziału prezentacji ocenianego produktu zawierającej 5 mg amlodypiny przekraczającej ██████████ stosowanie wnioskowanej technologii lekowej będzie nieznacznie droższe od stosowania komparatora.

Mając na uwadze, że:

- określony na podstawie opinii ekspertów oczekiwany kształt rynku sprzedaży analizowanego produktu (udział prezentacji 1,5+5mg na poziomie ██████████ 95% CI: ██████████) został



odzwierciedlony informacjami na temat sprzedaży poszczególnych tabletek amlodypiny o mocy jak w analizowanym produkcie złożonym (40%; por. rozdział 3.7.2.),

- prawdopodobieństwo zdarzenia, że udział prezentacji ocenianego produktu zawierającej 5 mg amlodypiny będzie wyższy od ww. wartości progowej, określone na podstawie zakresu zmienności wyników badania kwestionariuszowego wynosi około 7,7%

uznano, że zaobserwowana zmiana wnioskowania nie podważa wniosków z analizy podstawowej.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej zakładającej brak różnic w efektach klinicznych porównywanych interwencji, nie zaobserwowano zmiany wnioskowania z analizy podstawowej z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości obserwowano względną wartość kosztu wnioskowanej technologii w odniesieniu do kosztu komparatora w zakresie od -34,1% do +2,0% z perspektywy płatnika publicznego oraz od -24,3% do -17,6% z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, w przypadku zmiany wartości parametrów niepewnych.

Podsumowując wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla wariantu zakładającego brak różnic w efektach klinicznych porównywanych interwencji, wskazały na wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

4.2.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI DLA ANALIZY KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości (testującej wpływ zmiany każdego parametru niepewnego z Tabela 20.; w sumie 116 scenariuszy analizy wrażliwości dla 58 parametrów niepewnych) zidentyfikowano parametry o największym wpływie na wnioskowanie. W wyniku zmiany wartości wspomnianych parametrów w zdefiniowanym zakresie zmienności (95% CI lub zakres minimum-maksimum), zmianie uległo wnioskowanie z analizy podstawowej.

Zidentyfikowano jeden taki parametr – zmiana wysokości redukcji SBP po zastosowaniu produktu złożonego w miejsce terapii składnikami w osobnych produktach (parametr 20.).

W sytuacji przyjęcia górnej granicy ww. parametru (różnica w osiąganym SBP dodatnia), otrzymano ujemną różnicę w latach życia i latach życia skorygowanych o jakość, przy dodatkowych kosztach z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i tym samym dominację komparatora nad wnioskowaną technologią. Wynikało to z konieczności uwzględnienia różnicy w osiąganym skurczowym ciśnieniu tętniczym, jako estymatora różnic w skuteczności porównywanych technologii przy braku możliwości bardziej wiarygodnego skorelowania istotnych

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



wyników przeglądu systematycznego (różnica w *compliance*) z punktami końcowymi niniejszej analizy – uwzględniono w opracowaniu nieistotną statystycznie różnicę w osiąganym SBP.

Zmiana innych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości nie wpływa na zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej w zakresie oceny kosztowej-użyteczności stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do opcjonalnego schematu postępowania.

Progowa wartość parametru, którego zmiana w zdefiniowanym zakresie niepewności wpłynęła na zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej wyniosła około -0,54 oraz -0,38 odpowiednio w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy płatnika za świadczenia medyczne. Przedstawione wartości oznaczają, że wnioskowana technologia będzie kosztowo-użyteczna, jeżeli osiągnie skurczowe ciśnienie tętnicze po jej zastosowaniu będzie niższe od skurczowego ciśnienia tętniczego osiąganego po zastosowaniu jej składników w politerapii co najmniej o 0,54 i 0,38 mm Hg, odpowiednio z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

W przypadku testowania wpływu uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji oraz alternatywnych scenariuszy dotyczących newralgicznych założeń (22 scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości), nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

Wykazano wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

W przypadku scenariuszy analizy wrażliwości rozpatrujących opcjonalne sposoby refundacji wnioskowanej technologii lekowej nie wykazano istotnych zmian wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości (Monte Carlo II rzędu), której wyniki w postaci prawdopodobieństwa wystąpienia obserwowanych wniosków przy uwzględnieniu zakresu zmienności wszystkich parametrów niepewnych uwzględnionych w opracowaniu, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Probabilistyczna ocena istotności wniosków z analizy podstawowej.

Punkt końcowy	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne
Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności Tertens-	88%	88%

AM przy skłonności do zapłaty za QALY równej 111 381 PLN		
Prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności Tertens-AM przy skłonności do zapłaty za LY równej 111 381 PLN	79%	82%

Przedstawione wyniki analizy probabilistycznej potwierdzają wnioski z analizy deterministycznej – będą one z wysokim prawdopodobieństwem obserwowane w praktyce klinicznej. Zakres zmienności wyników analizy ustalony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA & VOI” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji.

	Tertens-AM®	Osobne produkty
EVPI dla WTP równego 111 381 PLN za QALY; perspektywa płatnika publicznego	106 PLN	1 824 PLN
EVPI dla WTP równego 111 381 PLN za QALY; perspektywa płatnika za świadczenia medyczne	105 PLN	1 953 PLN

EVPI oczekiwana wartość informacji doskonałej; WTP skłonność do zapłaty; QALY rok życia skorygowany o jakość.

Przedstawione wyniki analizy wartości uzyskanych informacji świadczą, że przy skłonności do zapłaty za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) wynoszącej 111 381 PLN, stosowanie wnioskowanej technologii (produkt złożony Tertens-AM® współfinansowana w ramach Wykazu leków refundowanych) wiąże się z niższym kosztem eliminacji niepewności związanej z wyborem tego sposobu postępowania jako optymalnego pod względem kosztowej-użyteczności, co potwierdza wnioskowanie z analizy podstawowej.

Brak współfinansowania produktu Tertens-AM® w ramach Wykazu leków refundowanych wiąże się z utratą korzyści monetarnych na poziomie 1 718 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 849 PLN z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w przeliczeniu na jednego pacjenta i w horyzoncie trwania jego życia.

4.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono ocenę zasadności ekonomicznej stosowania produktu Tertens-AM® zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami w warunkach polskich.

Oceniono czy stosowanie produktu Tertens-AM® jest opłacalne w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej; oceniono adekwatność wnioskowanych cen zbytu netto poszczególnych prezentacji ocenianego produktu do uzyskiwanych wyników zdrowotnych.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



Na podstawie wyników zestawienia kosztów farmakoterapii hipotensyjnej z wykorzystaniem uwzględnionych w opracowaniu technologii lekowych (analiza minimalizacji kosztów) określono, że stosowanie wnioskowanej technologii przy cenach zbytu wnioskowanych przez Wnioskodawcę oraz przy założeniu jej współfinansowania ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej oraz 30% odpłatności świadczeniobiorców, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne jest tańsze od stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach.

Na podstawie wyników analizy kosztów-użyteczności ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii lekowej w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji:

- wiąże się z uzyskaniem dłuższego życia i dłuższego życia skorygowanego o jakość w odniesieniu do stosowania indapamidu z amlodypiną w osobnych produktach,
- jest droższe z perspektywy płatnika publicznego od stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach,
- jest tańsze z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne od stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach,
- jest wysoce kosztowo-użyteczne z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną (podawanych w osobnych produktach),
- dominuje z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne nad stosowaniem indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach,

przy progu kosztowej-użyteczności wynoszącym 111 381 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość.

Wyniki obydwu wariantów niniejszej analizy ekonomicznej są zbieżne pod względem wnioskowania z analizy kosztów, przy czym w ramach analizy kosztów-użyteczności wyższe koszty związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii zostały uzasadnione obecnością dodatkowych efektów klinicznych.

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wnioskowanie z analizy podstawowej. Wykazano wysoką stabilność wyników w obliczu zmian wszystkich parametrów niepewnych.

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Tertens-AM® w analizowanym wskazaniu, przy cenach zbytu netto poszczególnych prezentacji ocenianego produktu wnioskowanych przez Wnioskodawcę, przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (nowa, osobna grupa limitowa) jest zasadne ekonomicznie zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z



perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach. Niezależnie od zastosowanej techniki analitycznej i perspektywy ekonomicznej zaobserwowano zasadność ekonomiczną stosowania wnioskowanej technologii lekowej w miejsce opcjonalnej technologii refundowanej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do ograniczeń niniejszego opracowania zaliczono:

- brak bezpośrednich dowodów naukowych pozwalających wykazać przewagę kliniczną stosowania produktu Tertens-AM[®] nad stosowaniem jego składników (brak badań klinicznych pozwalających na porównanie interwencji przy uwzględnieniu istotnych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy aspektów, w tym zjawiska stopnia stosowania się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię – w opracowaniu uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego dotyczące produktów złożonych niezależnie od ich składu),
- brak możliwości bezpośredniego określenia wpływu porównywanych technologii lekowych na istotne klinicznie punkty końcowe, w tym ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia lub zgonów z powodów związanych z wysokim ciśnieniem tętniczym – w opracowaniu wykorzystano algorytmy konwersji SBP na istotne klinicznie punkty końcowe zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego w warunkach amerykańskich [59],
- ograniczenia związane z uwzględnionymi parametrami oceny jakości życia – brak badań w warunkach polskich umożliwiających określenie wpływu wszystkich stanów klinicznych rozpatrywanych w niniejszej analizie (brak badania analogicznego do [79] w ramach którego metoda pomiaru umożliwiałaby implementację wyników do analizy ekonomicznej),
- ograniczenia związane z małą liczbą respondentów badania kwestionariuszowego wykorzystanego przy ocenie zużycia zasobów (ograniczenia nie mające istotnego wpływu na wyniki ze względu na wysoką zbieżność otrzymanych odpowiedzi i zadowalające wyniki walidacji otrzymanych wyników dokonanej na podstawie opublikowanych danych; por. rozdział 3.7.5.).

Przedstawione ograniczenia wynikają przede wszystkim z braku dowodów naukowych pozwalających jednoznacznie potwierdzić zakres efektów hipotensyjnych z wykorzystaniem porównywanych technologii lekowych w warunkach polskich – w opracowaniu uwzględniono najbardziej wiarygodne źródła informacji z grona dostępnych.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych; nie zaobserwowano również istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji analizy probabilistycznej ($p > 0,05$). Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [23], portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE (kce.fgov.be), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie www.ispor.org/htaroadmaps/.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania ocenianej interwencji (produkt złożony lub terapia skojarzona indapamidu z amlodypiną); uwzględniono zarówno abstrakty konferencyjne jak i publikacje pełnotekstowe i oceny technologii medycznych,



- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych,
- komentarze i odpowiedzi autorów analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd.) lub analizy wpływu na budżet porównywanych interwencji.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej (np. osób z grup ryzyka),
- analizy ekonomiczne dla innych interwencji,
- analizy ekonomiczne nie uwzględniające stosowanych komparatorów dla ocenianej interwencji (innych komparatorów niż uwzględnionych w opracowaniu, np. placebo),
- inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowana metodą ciągu prób i korekt. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję (produkt złożony lub terapia skojarzona indapamidu z amlodypiną) oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Przy konstruowaniu kwerendy nie zastosowano ograniczeń do problemu zdrowotnego (populacji) – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.

W bazie CRD nie uwzględniono rekordów typu *Systematic Reviews* (ze względu na specyfikę bazy z wysoką pewnością rekordy tego typu nie zawierają wyników analizy ekonomicznej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim).

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

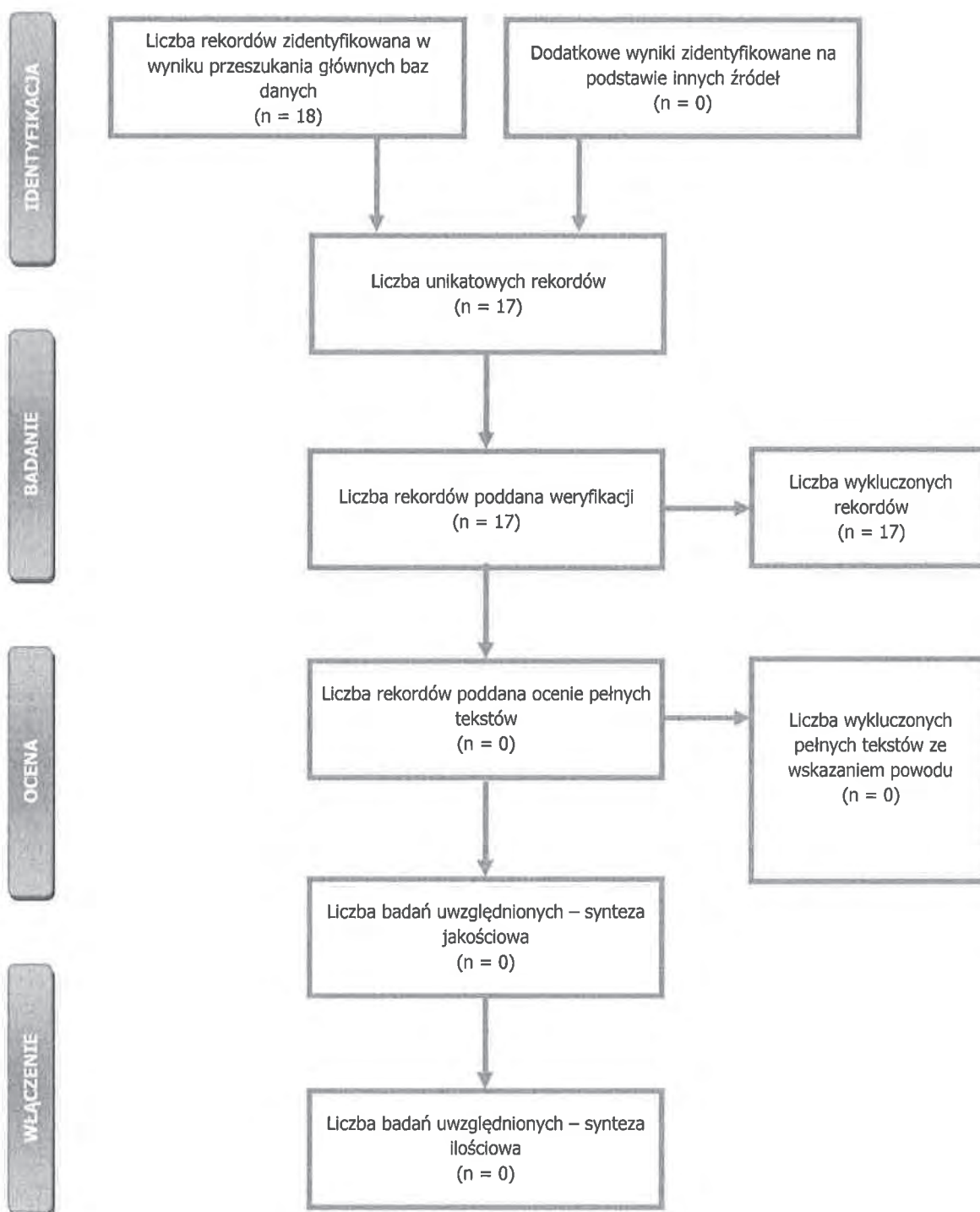
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

Tabela 27. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (28.05.2014 roku).

	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)
#1	Interwencja <i>(Tertens OR Amlodipine + Indapamide OR Amlodipine/Indapamide OR Amlodipine-Indapamide OR Amlodipine and Indapamide OR Amlodipine plus Indapamide OR Amlodipine-Indapamide combination)</i>	5	0	223
#2	Punkty końcowe / typ badania <i>(cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization)) OR (economic AND (evaluation OR assessment OR analysis)) OR HTA OR (health technology assessment)</i>	-	322 881	303 944
#3	#1 AND #2	5	0	16
#4	#3 z filtrami (inne niż Systematic Review rekordy bazy CRD)	2	0	16
Suma rekordów		2 + 0 + 16 = 18		
Liczba unikatowych rekordów:		1 + 0 + 16 = 17		
Dodatkowe źródła informacji*:		0		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		1 + 0 + 16 + 0 = 17		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		1 + 0 + 16 + 0 = 17		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		0 + 0 + 0 + 0 = 0		
Liczba wyników uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		0		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażenia dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, w tym: *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) i www.hta.ac.uk (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).

** niektóre rekordy wykluczono z kilku powodów



Rysunek 5. Diagram selekcji umożliwiający identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (zmodyfikowany diagram PRISMA).

Nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do oceny konwergencji wyników niniejszego opracowania oraz wyników opublikowanych analiz ekonomicznych.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



Analogiczny przegląd przeprowadzono w celu identyfikacji opublikowanych analiz wpływu na budżet dotyczących wnioskowanej technologii (zapytanie #2 z Tabela 27. zmodyfikowano do *budget impact OR BIA*). Również nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz wpływu na budżet umożliwiających przeprowadzenie walidacji konwergencji wyników analizy [81].

Odnaleziono natomiast analizy ekonomiczne dla leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym wykorzystujące modele predykcji (por. tabela poniżej).

Tabela 28. Analizy ekonomiczne wykorzystujące modele predykcji.

Badanie	Typ analizy	Populacja	Porównanie	Model predykcji
Smith, [106]	Kosztów-użyteczności	Pacjenci z nadciśnieniem	Terapia PRA (ang. <i>plasma renin activity</i>) vs standardowa terapia	Framingham
Newman, [107]	Kosztów-użyteczności	Pacjenci poddani prewencji chorób układu krążenia	Leczenie symwastatyną, kaptoprilem, hydrochlorotiazylem, atenololem vs brak leczenia	Framingham
Maniadakis, [108]	Kosztów-użyteczności	Pacjenci z nadciśnieniem	Irbesartan vs losartan lub walsartan w połączeniu z hydrochlorotiazylem	Równania ryzyka [^]
Lovibond [90]	Kosztów-użyteczności	Pacjenci z nadciśnieniem (powyżej 140/90 mmHg)	Strategie diagnostyczne: pomiar ciśnienia w szpitalu, w domu w gabinecie lekarskim	Framingham
Athanasakis [91]	Kosztów-użyteczności	Pacjenci z nadciśnieniem	Leczenie, brak leczenia	Framingham
Stevanovic [92]	Kosztów-użyteczności	Pacjenci z łagodnym nadciśnieniem oraz niskim ryzykiem chorób układu krążenia	Terapia obniżająca ciśnienie, brak terapii	SCORE (ang. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>)*

[^] równania ryzyka z badania Glynn et al. [109];

* wykorzystano nieopublikowane modele predykcji uzyskane od autorów SCORE

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Mając na uwadze walidację zewnętrzną wyników niniejszej analizy przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia informacji epidemiologicznych/klinicznych mogących posłużyć do oceny wyników przeprowadzonego modelowania (przeszukano zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej, MEDLINE i EMBASE z uwzględnieniem wyrażen związanych z poziomem skurczowego ciśnienia tętniczego osiąganego w warunkach polskich po zastosowaniu uwzględnionych w opracowaniu interwencji).

Nie odnaleziono żadnych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy. Niemniej jednak, wyniki najbardziej wiarygodnych badań epidemiologicznych [61], [62], [79]

włączono do oceny wartości osiągniętego w opracowaniu SBP po zastosowaniu uwzględnionych technologii lekowych.

Wyniki zestawienia dla analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Walidacja zewnętrzna wyników niniejszego opracowania.

Interwencja	SBP osiągnięte po zastosowaniu interwencji (mmHg)	Odsetek pacjentów z kontrolą	SBP osiągnięte po zastosowaniu kolejnego rzutu u części pacjentów (mmHg)* / średnie SBP z badania epidemiologicznego
Indapamid + amlodypina (Tertens-AM®)	130,50	80,5% (SBP ≤150 mm Hg)	128,34
Terapia skojarzona: Indapamid + amlodypina	134,60	75,1% (SBP ≤150 mm Hg)	132,00
Średnia wartość	<u>132,55</u>	<u>77,8%</u> (SBP ≤150 mm Hg)	<u>130,17</u>
Wyniki badań obserwacyjnych w Polsce			
NATPOL 2011 [61]	-	58,1% (SBP ≤140 mm Hg)	~ 138 (leczone NT; grupa 40 – 59 lat)
POZ-NAD [62]	-	66,7% (bez DM; SBP ≤140 mm Hg)	144,5 (leczone i nieleczone NT)
[79]	-	68,7% (SBP ≤140 mm Hg)	143,9 (leczone i nieleczone NT)
Średnia wartość	-	<u>64,5%</u> (SBP ≤140 mm Hg)	<u>142,1</u>

DM – cukrzyca (*diabetes mellitus*); NT – nadciśnienie tętnicze

* wartość docelowa utrzymująca się do końca horyzontu czasowego analizy

Przedstawione zestawienie sugeruje, że wartości skurczowego ciśnienia tętniczego i odsetek pacjentów z kontrolą obserwowane w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w Polsce osiągnięto już po zastosowaniu porównywanych interwencji.

Osiągnięte w kolejnym rzucie leczenia wartości ciśnienia skurczowego dla scenariusza analizy podstawowej okazały się niższe od tych obserwowanych w badaniach epidemiologicznych.

Na uwagę zasługuje, że wyniki badań [62] i [79] dotyczą również pacjentów nie poddawanych farmakoterapii a wyniki badania [61] dotyczą pacjentów z szerszej grupy wiekowej, co może wpływać na obserwowane rozbieżności.

Mając powyższe na uwadze należy uznać, iż przy braku innych danych, przeprowadzona walidacja zewnętrzna wykazała zbieżność wyników modelowania z wynikami badań epidemiologicznych przeprowadzonych w warunkach polskich.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM[®] w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest stosowanie produktu Tertens-AM[®] w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

W ramach niniejszej analizy oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy płatnika publicznego stosowania ocenianego produktu w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych. Oceniono zasadność ekonomiczną przyjęcia proponowanych przez Wnioskodawcę cen zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Tertens-AM[®] oraz oceniano zasadność ekonomiczną rozpatrywanych sposobów refundacji wnioskowanej technologii lekowej (osobna grupa limitowa lub istniejąca grupa limitowa 36.0) w odniesieniu do opcjonalnej technologii refundowanej.

Uwzględnione w opracowaniu źródła informacji najlepiej odzwierciedlają warunki polskie (szczegóły, wraz z omówieniem ograniczeń danych wejściowych przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 12.1.).

W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono modelowanie uwzględniające wpływ porównywanych interwencji na wysokość skurczowego ciśnienie tętniczego. Założono korelację stopnia stosowania się do zaleceń (*compliance*) z osiąganym ciśnieniem skurczowym/rozkurczowym (SBP/DBP). Przy braku empirycznych danych dotyczących wpływu parametru *compliance* na osiągnięte ciśnienie skurczowe (SBP) w opracowaniu uwzględniono wyniki meta-analizy przedstawionej w analizie klinicznej [41], której wyniki wskazują, że zastosowanie produktu złożonego wiąże się z niższym osiąganym ciśnieniem skurczowym/rozkurczowym (por. rozdział 3.6.).

Przeprowadzone modelowanie, pomimo swoich ograniczeń (por. rozdział 5.), wykazało, że stosowanie ocenianej technologii lekowej z wysokim prawdopodobieństwem będzie wiązać się z dodatkowym efektem zdrowotnym w odniesieniu do opcjonalnych schematów leczenia hipotensyjnego.

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą o zasadności ekonomicznej zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania wnioskowanej technologii na zaproponowanych warunkach w odniesieniu do stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.3.



Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące współfinansowania ze środków publicznych produktu Tertens-AM[®] została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 30. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Rozważana decyzja	Współfinansowanie produktu Tertens-AM [®] ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków (osobna grupa limitowa)
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> określona w ramach modelowania wymierna poprawa wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do terapii skojarzonej, wpływa na jakość życia pacjenta, u którego po zastosowaniu ocenianej interwencji ulegnie zmniejszeniu częstotliwość wystąpienia incydentów klinicznych wynikających z wysokiego ciśnienia tętniczego i związanych z obniżoną jakością życia, wpływa na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej (redukcja zdarzeń klinicznych związanych z chorobami układu krążenia), poprzez zmniejszenie częstotliwości wystąpienia niektórych incydentów klinicznych może przedłużyć życie pacjentów, u których jest stosowana (redukcja śmiertelności wynikającej z chorób układu krążenia), cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa [41], w ramach niniejszej analizy ekonomicznej określono akceptowalny w warunkach polskich stosunek kosztów z perspektywy płatnika publicznego do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w odniesieniu do terapii skojarzonej składnikami, w ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano dominację z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne wnioskowanej technologii nad terapią skojarzoną składnikami, spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> brak badań bezpośrednio wykazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem
Szanse	<ul style="list-style-type: none"> brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, brak konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach, finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych, zapewnienie równego dostępu do świadczeń, zwiększenie poziomu satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego i wygodnego w aplikacji produktu
Zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"> nie zidentyfikowano

8. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Tertens-AM[®] w analizowanym wskazaniu, przy cenach zbytu netto poszczególnych prezentacji ocenianego produktu wnioskowanych przez Podmiot odpowiedzialny, przy uwzględnieniu rozpatrywanych sposobów refundacji (nowa, osobna grupa limitowa) jest zasadne ekonomicznie zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika w odniesieniu do stosowania indapamidu w skojarzeniu z amlodypiną podawanych w osobnych produktach, niezależnie od przyjętej techniki analitycznej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM[®] w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



Wyniki oceny zasadności realizacji rozpatrywanych sposobów refundacji sugerują korzystny stosunek kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia medyczne do wyników zdrowotnych w przypadku uwzględnienia wnioskowanej technologii w nowej, osobnej grupie limitowej. Wykazano, że w celu optymalnej alokacji środków finansowych płatnika publicznego i płatnika za świadczenia medyczne, przy cenach wnioskowanych przez Podmiot odpowiedzialny, poszczególne prezentacje produktu Tertens-AM[®] powinny być wpisane do nowej, osobnej grupy limitowej.



9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_h-ta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (dostęp: maj 2014).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Tan-Torres Edejer T et al.: Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newnan SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [14] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [15] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [16] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [17] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [18] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [19] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [20] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [21] Łanda K (red.): Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka. CEESTAHC, Kraków / Warszawa, wrzesień 2009 roku.
- [22] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

- [23] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: maj 2014).
- [24] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2014 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: maj 2014).
- [25] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [26] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [27] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: maj 2014).
- [28] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012. Oslo, 2011.
- [29] Komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia, www.nfz.gov.pl.
- [30] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-520.
- [31] Brixner DI, Jackson KC, Sheng X, et al. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free-and fixed-dose combinations. *Current Medical Research and Opinion*, Vol. 24, no. 9, 2008.
- [32] Yang W, Chang J, Fellers T, et al. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Current Medical Research & Opinion* Vol. 26, No. 9, 2010, 2065–2076.
- [33] Dickson M, Plauschinat CA. Racial Differences in Medication Compliance and Healthcare Utilization Among Hypertensive Medicaid Recipients: Fixed-dose vs Free-combination Treatment. *Ethnicity&Disease*, vol. 18, Spring 2008.
- [34] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [35] Załącznik nr 1 Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011. M.P. 2013 poz. 880.
- [36] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. Dz.U. 2013 poz. 1074.
- [37] Zeng F, Patel BV, Andrews L, i wsp. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(12): 2877-87.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Bartosz mówi”, <http://www.bartoszmowi.pl/wszystko> (ostatnia aktualizacja: maj 2014).
- [39] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.
- [40] ██████████ analiza problemu decyzyjnego pod tytułem: Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza problemu decyzyjnego. ██████████, maj 2014 rok.

- [41] ██████████ przegląd systematyczny badań klinicznych pod tytułem: Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. ██████████, maj 2014 roku.
- [42] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817.
- [43] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 13 listopada 2012 roku w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://aotm.gov.pl/index.php?id=677> (ostatni dostęp: maj 2014).
- [44] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [45] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [46] Katalog specjalistycznych świadczeń odrębnych. Załącznik nr 5b do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [47] Materiały informacyjne ze spotkania, które odbyło się dnia 27 września 2012 r., część 4. Profilaktyka i ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz-bialystok.pl/upload.php?kat=o&r=2012&artnr=1341&plik=4> PREZENTACJA PRO AOS.pdf.
- [48] Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [49] Katalog grup. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [50] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 1c do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [51] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, z późn. zm
- [52] Trwanie życia w 2012 roku. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm.
- [53] Sherrill B, Halpern M, Khan S, et al. Single-Pill vs Free-Equivalent Combination Therapies for Hypertension: A Meta-Analysis of Health Care Costs and Adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:898–909.
- [54] Antonopoulos S, Kokkoris S, Gerakari S, et al. Comparison of Monotherapy Versus Combination Antihypertensive Therapy in Elderly Patients With Essential Hypertension. *Angiology*, vol 59, no. 2, 2008.
- [55] Ferrario CM, Panjabi S, Buzinec P, et al. Clinical and economic outcomes associated with amlodipine/rennin - angiotensin system blocker combinations. 2013 7: 27 *Ther Adv Cardiovasc Dis*.
- [56] Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed -dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010; 55: 399-407.
- [57] Informator Narodowego Funduszu Zdrowia, Statystyka JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>.
- [58] Shaya FT, Du D, Gbarayor CM, et al. Predictors of Compliance with Antihypertensive Therapy in a High-Risk Medicaid Population. *J Natl Med Assoc*. 2009;101:34-39.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

- [59] Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J.* 1991 Jan;121(1 Pt 2):293-8.
- [60] Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11(14).
- [61] Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandosz P., Epidemiologia palenia papierosów oraz innych czynników ryzyka chorób układu krążenia w Polsce – badanie NATPOL 2011, IV Konferencja „Tytoń albo Zdrowie” im. Prof. F. Venuleta, Warszawa, 09.12.2011.
- [62] Steciwno A. i wsp. Leczenie nadciśnienia tętniczego u 74 745 chorych w praktyce lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej — wyniki badania POZ-NAD. *Arterial Hypertension* 2008, vol. 12, no 2, pages 101–108
- [63] Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn.* 2010 Jul;120(7-8):276-81.
- [64] Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health.* 2010 Mar-Apr;13(2):289-97. Epub 2009 Sep 10.
- [65] Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke.* 1991 Mar;22(3):312-8.
- [66] Zia E, Melander O, Björkbacka H, Hedblad B, Engström G. Total and differential leucocyte counts in relation to incidence of stroke subtypes and mortality: a prospective cohort study. *J Intern Med.* 2012 Sep;272(3):298-304. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02526.x. Epub 2012 Mar 19.
- [67] Gentil A, Béjot Y, Lorgis L, Durier J, Zeller M, Osseby GV, Dentan G, Beer JC, Moreau T, Giroud M, Cottin Y. Comparative epidemiology of stroke and acute myocardial infarction: the Dijon Vascular project (Diva). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 Sep;80(9):1006-11. Epub 2009 May 13.
- [68] Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyrman R. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Clin Ther.* 2010 Jul;32(7):1252-69.
- [69] Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension.* 2009 Jul;54(1):32-9. Epub 2009 May 26.
- [70] Slejko J.F., Ghushchyan V.H., Sullivan P.W. Comparison of health state utility estimates in cost-effectiveness analysis. *Value in Health* 2010 13:3 (A13). Conference Abstract.
- [71] Pickard AS, Tawk R, Shaw JW. The effect of chronic conditions on stated preferences for health. *Eur J Health Econ.* 2013 Aug;14(4):697-702.
- [72] De Smedt D, Clays E, Doyle F, Kotseva K, Prugger C, Pająk A, Jennings C, Wood D, De Bacquer D; On behalf of the EUROASPIRE Study Group. Validity and reliability of three commonly used quality of life measures in a large European population of coronary heart disease patients. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 1;167(5):2294-9.
- [73] Lindgren P, Kahan T, Poulter N, Buxton M, Svarvar P, Dahlöf B, Jonsson B; ASCOT investigators. Utility loss and indirect costs following cardiovascular events in hypertensive patients: the ASCOT health economic substudy. *Eur J Health Econ.* 2007 Mar;8(1):25-30.
- [74] Lunde L. Can EQ-5D and 15D be used interchangeably in economic evaluations? Assessing quality of life in post-stroke patients. *Eur J Health Econ.* 2012 Jun 8. [Epub ahead of print].
- [75] Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ. A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2010 Jan 28;8:13. Review.
- [76] Sullivan PW, Ghushchyan VH, Ben-Joseph R. The impact of obesity on diabetes, hyperlipidemia and hypertension in the United States. *Qual Life Res.* 2008 Oct;17(8):1063-71. Epub 2008 Sep 8.
- [77] Wang HM, Beyer M, Gensichen J, Gerlach FM. Health-related quality of life among general practice patients with differing chronic diseases in Germany: cross sectional survey. *BMC Public Health.* 2008 Jul 21;8:246.

- [78] Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden. *Health Policy*. 2001 Jan;55(1):51-69.
- [79] Zygmontowicz M, Owczarek A, Elibol A, Chudek J. Comorbidities and the quality of life in hypertensive patients. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(7-8):333-40.
- [80] Ling-Hsiang Chuang, and Sarah J. Whitehead. Mapping for economic evaluation. *British Medical Bulletin* 2011; 1–15.
- [81] ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich. ██████████, maj 2014 roku.
- [82] Analiza weryfikacyjna Egiramlon. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Nr: AOTM-DS-4350-06/2012; www.aotm.gov.pl.
- [83] Hilleman DE. Adherence and Health Care Costs with Single-Pill Fixed-Dose Combinations in Hypertension Management. *J Manag Care Pharm*. 2014 Jan;20(1):93-100..
- [84] Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120(8):713-19.
- [85] Hess G, Hill J, Lau H, Dastani H, Chaudhari P. Medication utilization patterns and hypertension-related expenditures among patients who were switched from fixed-dose to free-combination antihypertensive therapy. *P&T*. 2008;33(11):652-66.
- [86] Matheny M, McPheeters ML, Glasser A, Mercaldo N, Weaver RB, Jerome RN, Walden R, McKoy JN, Pritchett J, Tsai C. Systematic Review of Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools. Evidence Synthesis No. 85. AHRQ Publication No. 11-05155-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2011.
- [87] Kettani FZ, Dragomir A, Cote R, et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke*. 2009;40(1):213-20.
- [88] Bailey JE, Wan JY, Tang J, Ghani MA, Cushman WC. Antihypertensive medication adherence, ambulatory visits, and risk of stroke and death. *J Gen Intern Med*. 2010;25(6):495-503.
- [89] Belsey JD. Optimizing adherence in hypertension: a comparison of outcomes and costs using single tablet regimens vs individual component regimens. *J Med Econ*. 2012;15(5):897-905.
- [90] Lovibond K, Jowett S, Barton P, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet* 2011; 378: 1219–30.
- [91] Athanasakis K, Souliotis K, Tountas Y, et al. A cost-utility analysis of hypertension treatment in Greece: assessing the impact of age, sex and smoking status, on outcomes. *Journal of Hypertension* 2012, 30:227–234.
- [92] Stevanović J, O'Prinsen AC, Verheggen BG, et al. Economic Evaluation of Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in Mild Hypertension: A Scenario Analysis for the Netherlands. *Clin Ther*. 2014 Mar 1;36(3):368-384.
- [93] Charakterystyka produktu leczniczego Tertens-AM®.
- [94] Jarosławska B, Błaszczuk B. Jakość życia chorych po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu leczonych w rejonie szpitala powiatowego. *Studia Medyczne* 2012; 26(2): 19-29.
- [95] Paćszak E, Uchmanowicz I. Analiza czynników wpływających na jakość życia po zawale mięśnia sercowego. *Piel. Zdr. Publ*. 2012, 2, 1, 29–37.
- [96] Alvarez Sabin J, Majuan J, Torres C, et al. Health-related quality of life in patients along first year poststroke in Spain. *Value in Health* (2013) 16:7 (A536).
- [97] De Smedt D, Clays E, Annemans L, et al. Health related quality of life in coronary patients and its association with their cardiovascular risk profile: results from the EUROASPIRE III survey. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):898-903.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.

- [98] Lewis EF, Li Y, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. Impact of Cardiovascular Events on Change in Quality of Life and Utilities in Patients After Myocardial Infarction: A VALIANT Study (Valsartan In Acute Myocardial Infarction). *JACC Heart Fail.* 2014 Apr;2(2):159-65.
- [99] Luengo-Fernandez R, Gray AM, Bull L, et al; Oxford Vascular Study. Quality of life after TIA and stroke: ten-year results of the Oxford Vascular Study. *Neurology.* 2013 Oct 29;81(18):1588-95.
- [100] Marfatia S, Munshi S, Patel M. Measurement of health related quality of life using EQ-5D in patients with stroke in India. *Value in Health (2013)* 16:3 (A108).
- [101] Rancic NK, Petrovic BD, Apostolovic SR, et al. Health-related quality of life in patients after the acute myocardial infarction. *Central European Journal of Medicine (2013)* 8:2 (266-272).
- [102] Ara R, Brazier J. Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). *Value Health.* 2008 Dec;11(7):1131-43.
- [103] Mennini FS, Marcellusi A, von der Schulenburg JM, et al. Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *Eur J Health Econ.* 2014 Jan 5. [Epub ahead of print].
- [104] Bronsert MR, Henderson WG, Valuck R, et al. Comparative Effectiveness of Antihypertensive Therapeutic Classes and Treatment Strategies in the Initiation of Therapy in Primary Care Patients: A Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) Study. *J Am Board Fam Med.* 2013 Sep-Oct;26(5):529-38.
- [105] Kockaya G, Wertheimer A. Can We Reduce the Cost of Illness With More Compliant Patients? An Estimation of the Effect of 100% Compliance With Hypertension Treatment. *Journal of Pharmacy Practice* 2011 24: 345.
- [106] Smith SM, Campbell JD. Cost-Effectiveness of Renin-Guided Treatment of Hypertension. *Am J Hypertens.* 2013 Sep 18. [Epub ahead of print].
- [107] Newman J, Grobman WA, Greenland P. Combination Polypharmacy for Cardiovascular Disease Prevention in Men: A Decision Analysis and Cost-Effectiveness Model. *Prev Cardiol.* 2008 Winter;11(1):36-41.
- [108] Maniadakis N, Ekman M, Fragoulakis V, et al. Economic evaluation of irbesartan in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension in Greece. *Eur J Health Econ (2011)* 12:253–261.
- [109] Glynn JR, L'Italien JG, Sesso DH, et al. Development of predictive models for long-term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure. *Hypertension* 39(1), 105–110 (2002).
- [110] Iskenderov BG, Sisina ON, Burmistrova LF. Selection of Rational Combinations of Indapamide with Various Calcium Antagonists in Patients with Arterial Hypertension. *Kardiologija.* 2011;4:22-27.
- [111] Paczkowska A, Bryl W, Hoffmann K, i in. Analiza kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce. *Nowiny Lekarskie* 2012, 81, 2, 145–151.
- [112] Hermanowski T, Jaworski R, Czech M, i in. Ocena kosztów związanych z występowaniem nadciśnienia tętniczego w Polsce. *Arterial Hypertension* 2001, vol. 5, no 2, pages 83–91.
- [113] Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, et al. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. *Kardiologia Polska* 2013; 71, 3: 224-232.
- [114] Jaworski R, Jankowska EA, Ponikowski P, i in. Costs of the management of patients with coronary artery disease in Poland: the multicenter RECENT study. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(12):599-607.
- [115] Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation: An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation.* 2000;102:2031-2037.
- [116] Morrow DA. Cardiovascular Risk Prediction in Patients With Stable and Unstable Coronary Heart Disease. *Circulation.* 2010;121:2681-2691.
- [117] D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, et al. Stroke Risk Profile: Adjustment for Antihypertensive Medication The Framingham Study. *Stroke.* 1994;25:40-43.

- [118] Howard G, Evans GW, Crouse JR, et al. A prospective reevaluation of transient ischemic attacks as a risk factor for death and fatal or nonfatal cardiovascular events. *Stroke*. 1994;25:342-345.
- [119] Bergh C, Udumyan R, Fall K, et al. Stress resilience in male adolescents and subsequent stroke risk: cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;0:1-6.
- [120] Altman DG, Bland JM. How to obtain the confidence interval from P value. *BMJ* 2011; 343:d2090.
- [121] O'Donnell MJ1, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):112-23.
- [122] Wassel A, Nowakowska E, Bryl W, et al. Koszty bezpośrednie leczenia nadciśnienia tętniczego — badanie pilotażowe. *Arterial Hypertension* 2010, vol. 14, no 6, pages 460-473.
- [123] Więczkowska H, Bryl W, Hoffmann K. Koszty diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego w warunkach szpitalnych. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, tom 2, nr 3, 177-183.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich.



10. SPIS TABEL

Tabela 1. Odsetek dni w miesiącu przyjmowania przepisanych leków.....	20
Tabela 2. Zestawienie opublikowanych bezpośrednich dowodów przemawiających za przewagą stosowania produktu złożonego nad stosowaniem jego składników w osobnych preparatach. Na podstawie informacji zidentyfikowanych w [41] i dostępnych publikacji przeglądowych [83].	29
Tabela 3. Opis stanów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.	39
Tabela 4. Macierz przejść między stanami	41
Tabela 5. Zidentyfikowane zdarzenia wpływające na ryzyko wystąpienia udaru i/albo przemijającego ataku niedokrwiennego..	43
Tabela 6. Zidentyfikowane zdarzenia wpływające na ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia (z pominięciem udaru i przemijającego ataku niedokrwiennego).....	43
Tabela 7. Różnica w ciśnieniu skurczowym pomiędzy grupą badaną a kontrolną [41].....	48
Tabela 8. Redukcja SBP po dodaniu ARB do schematu dwuskładnikowego.	49
Tabela 9. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia (28 maja 2014 roku).....	54
Tabela 10. Metodologia i wyniki badań włączonych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego jakości życia.	57
Tabela 11. Koszt punktu za świadczenia medyczne.....	67
Tabela 12. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	67
Tabela 13. Koszty jednostkowe leków innych niż z grup 41.0 i 36.0.	69
Tabela 14. Średni ważony danymi sprzedażowymi koszt jednostek amlodypiny i indapamidu.	71
Tabela 15. Koszt refundowanego produktu Tertens-AM®.....	72
Tabela 16. Koszt terapii kolejnego rzutu.....	74
Tabela 17. Sumaryczne koszty leczenia rozpatrywanych zdarzeń klinicznych.	75
Tabela 18. Walidacja danych kosztowych – uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.	76
Tabela 19. Scenariusze analizy wrażliwości.....	79
Tabela 20. Parametry modelowania.	82
Tabela 21. Prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej Polski.	89
Tabela 22. Zestawienie kosztów stosowania porównywanych farmakoterapii – wyniki analizy minimalizacji kosztów.	92
Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej – analiza kosztów-użyteczności.	92
Tabela 24. Progowe ceny zbytu netto.	93
Tabela 25. Probabilistyczna ocena istotności wniosków z analizy podstawowej.	98
Tabela 26. Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji.	99
Tabela 27. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (28.05.2014 roku). ..	104
Tabela 28. Analizy ekonomiczne wykorzystujące modele predykcji.....	106
Tabela 29. Walidacja zewnętrzna wyników niniejszego opracowania.	107
Tabela 30. Analiza SWOT.....	109
Tabela 31. Informacje na temat ośrodków biorących udział w badaniu.	120
Tabela 32. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu.....	121
Tabela 33. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM.	132



11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Początek modelowania.	37
Rysunek 2. Schemat modelu decyzyjnego wykorzystanego w opracowaniu.	39
Rysunek 3. Metodologia oceny średniej wysokości SBP po zastosowaniu modyfikacji schematu leczenia hipotensyjnego, na przykładzie wnioskowanej technologii.	50
Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA). Szczegóły dotyczące powodów podano w tabeli przed diagramem.....	56
Rysunek 5. Diagram selekcji umożliwiający identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (zmodyfikowany diagram PRISMA).	105
Rysunek 6. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.	128

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

12. ANEKS

12.1. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO

badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 4 ekspertów klinicznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem: informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu farmakoterapii hipotensyjnej), własnych kontaktów z ekspertami klinicznymi, polecenia przez ekspertów innych specjalności.

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat ośrodków uczestniczących w badaniu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Informacje na temat ośrodków biorących udział w badaniu.

Ekspert	Imię, nazwisko i afiliacja (w tym adres pracy)
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]

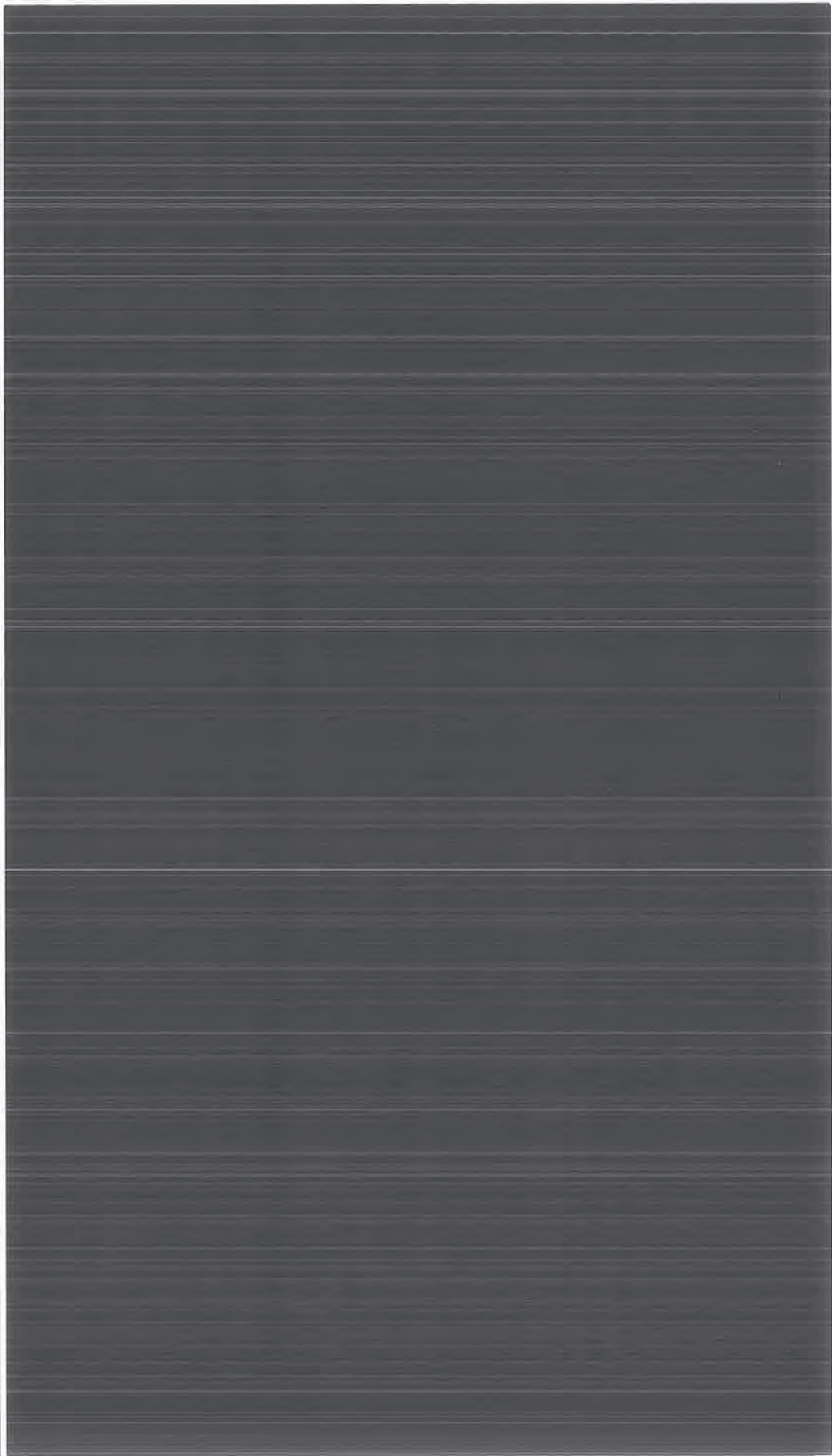
Kwestionariusz wykorzystany w badaniu został przedstawiony w tabeli poniżej.



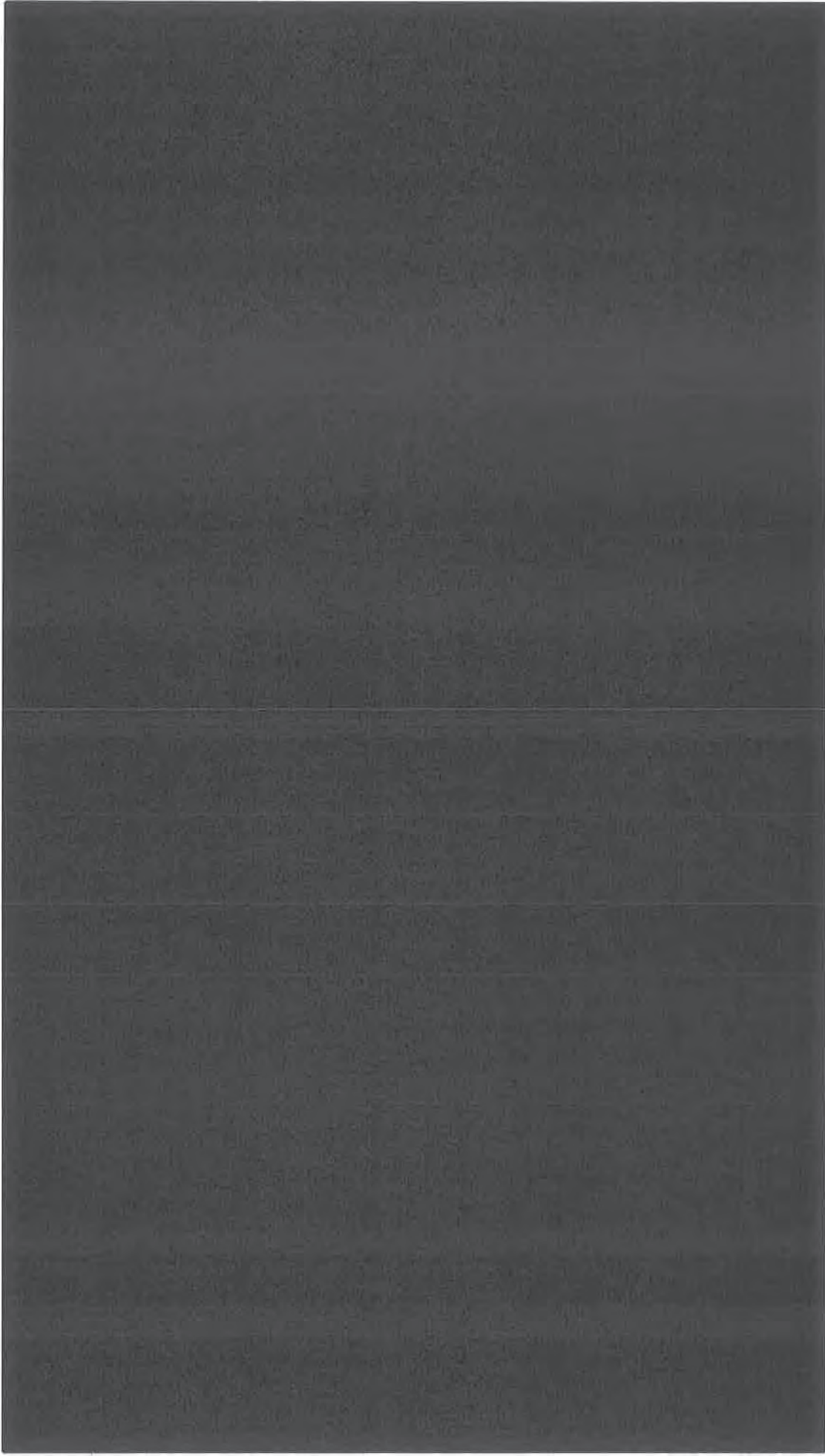
Tabela 32. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu.

A large, solid black rectangular area that completely obscures the content of the table. It covers the entire width and most of the height of the page's main content area.

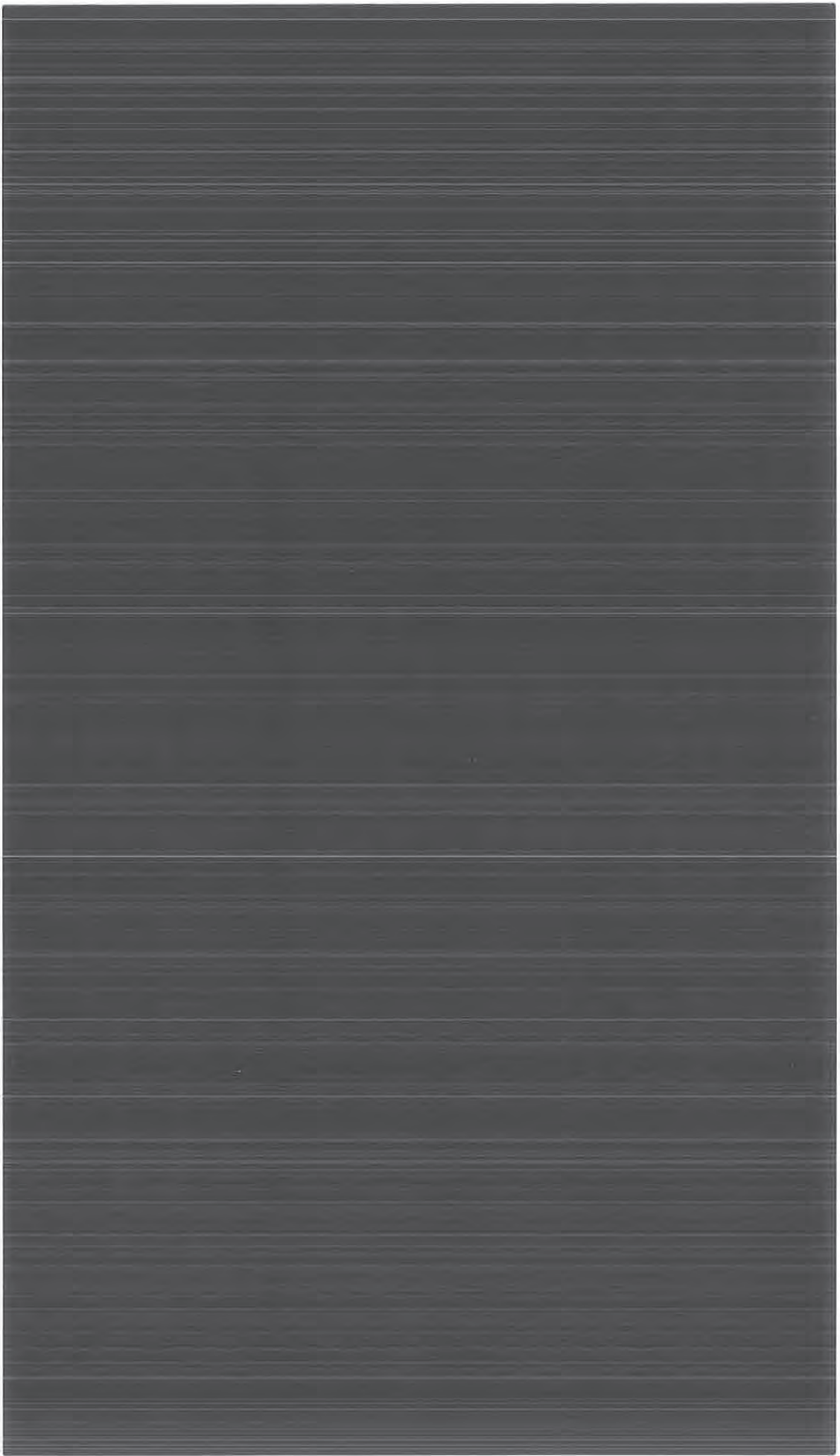
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich



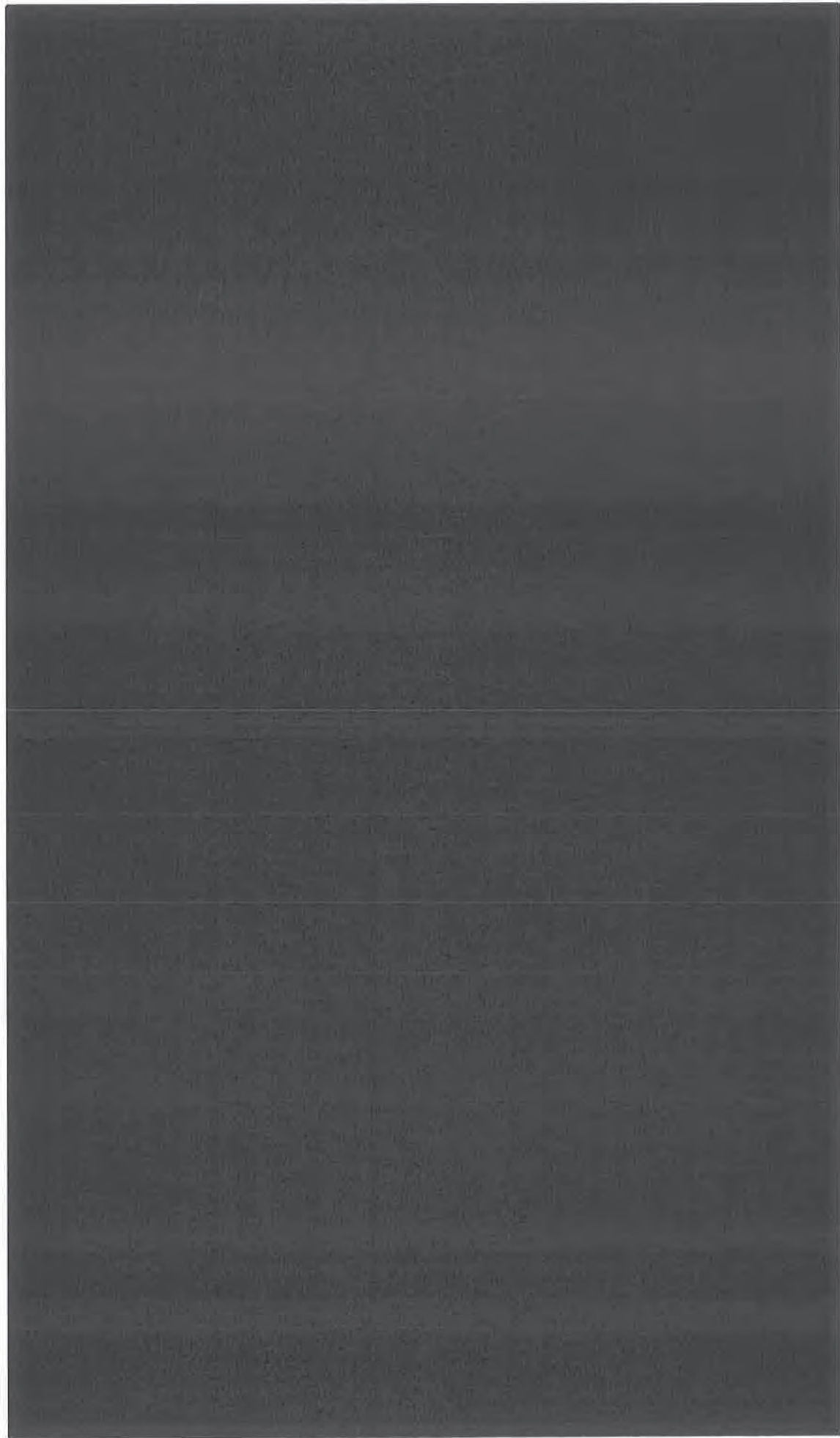
12.1. Metody przeprowadzenie i wyniki badania kwestionariuszowego



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich



12.1. Metody przeprowadzenie i wyniki badania kwestionariuszowego



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich



Szczegółowe wyniki badania kwestionariuszowego wraz ze wskazaniem odpowiedzi poszczególnych ekspertów przedstawiono w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” skoroszyty dołączonego do niniejszego opracowania.



12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY

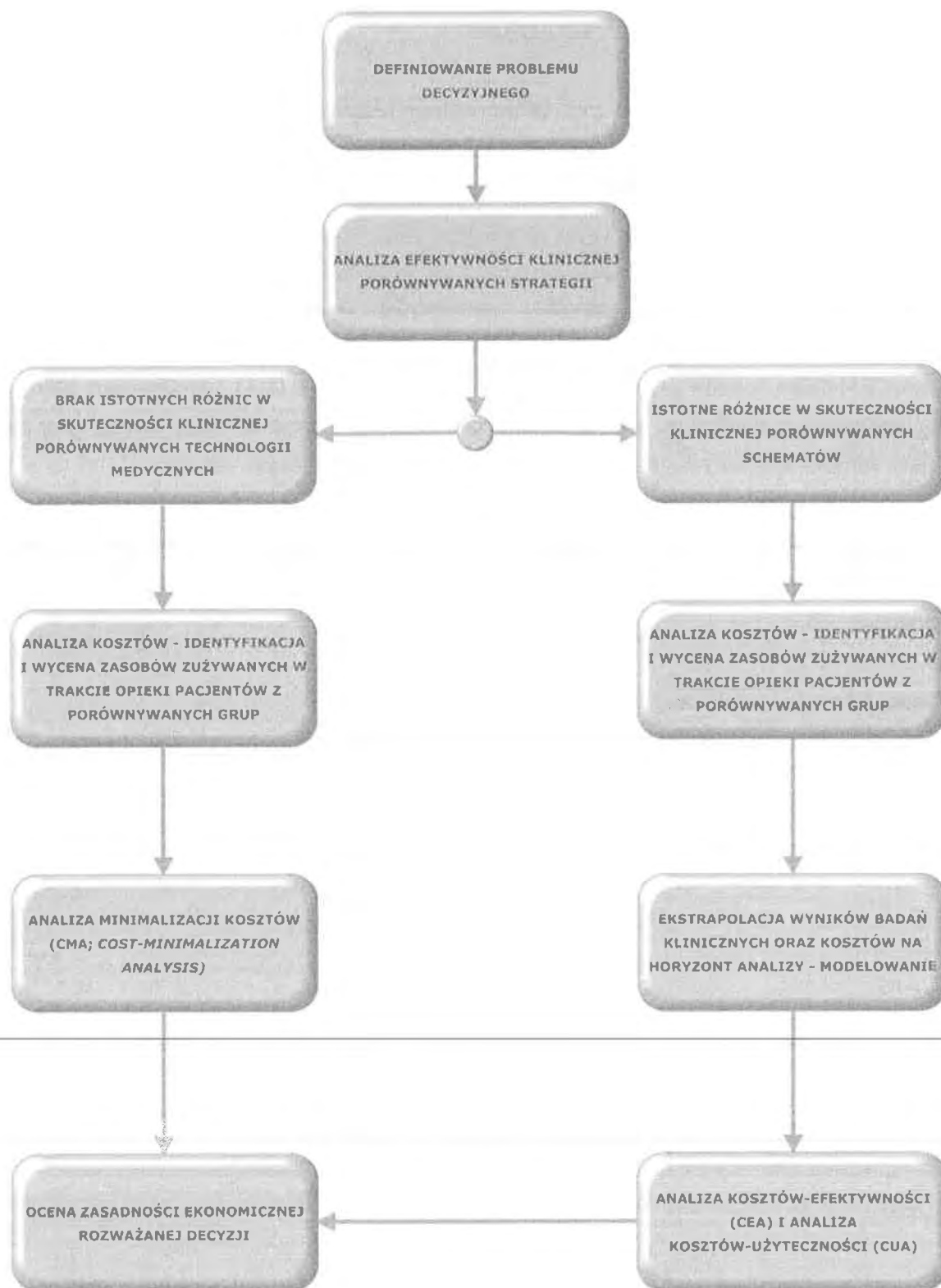
Przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych, przeprowadza się analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost- Minimalization Analysis; CMA*), umożliwiającą określenie dodatkowego kosztu lub oszczędności wynikającej z zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów, przeprowadza się analizę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis; CEA*) i/albo kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis; CUA*), umożliwiającą obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia lub dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów zestawia się wyłącznie koszty związane z podawaniem porównywanych preparatów.

Omówiony schemat procesu decyzyjnego przedstawiono poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich



Rysunek 6. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.



12.2.1. ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Analiza kosztów-efektywności ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY) lub równoważniki lat życia w pełnym zdrowiu (ang. *Healthy-Year Equivalent*; HYE); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie oceniają interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie oceniają interwencji) [3].

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [26] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [42] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [35], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011 w Polsce określony został na kwotę 37 127 PLN, obowiązująca do 31.10.2014 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 111 381 PLN (3 x 37 127 PLN) [43].

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 37 127 PLN [3].

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie ($QALYG > 0$) oraz $ICUR < 3 \times 37\ 127$ (111 381 PLN) lub jeżeli jest gorszy klinicznie ($QALYG < 0$) oraz $ICUR > 3 \times 37\ 127$ (111 381 PLN).

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit; INMB*), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Na podstawie wartości parametru INMB w ramach probabilistycznej analizy określono prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, że oceniana interwencja jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do komparatora.



Takie podejście ma tą przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku $QALYG = 0$ nadal istnieje rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora.

12.2.2. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Przy braku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych opcji terapeutycznych istnieją warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem innym, w przypadku zbliżonej skuteczności klinicznej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

Tabela 33. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM.

Nr ^	Pytanie	Odpowiedź	Odwwołanie ^^	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	rozdziały: 3.6., 3.7. i 6.2.	data odcięcia: 28 maja 2014 roku
	Czy informacje w zakresie cen oraz sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	rozdział 3.7.	zgodnie ze stanem obowiązującym od 1 maja 2014 roku
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	rozdziały 2.5. i 3.7.	aktualny przegląd systematyczny (maj 2014 rok)
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	rozdziały 3.6.1. i 6.2.	ostatnia aktualizacja: 28 maja 2014 roku
§ 5. ust. 1.				
pkt 1	Czy analiza ekonomiczna zawiera: • analizę podstawową?	TAK	rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	rozdział 4.2.	jednokierunkowa, wielokierunkowa, progowa, probabilistyczna analiza wrażliwości
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	rozdział 6.2.	-
§ 5. ust. 2.				
	Czy analiza podstawowa zawiera:			

· Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

Nr ^	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^^	Uwagi
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii? 	TAK	rozdział 4.1.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii? 	TAK	rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	rozdział 4.1.	Wariant zakładający wpływ rodzaju terapii na efekty zdrowotne
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	TAK	rozdział 4.1.	Wariant zakładający wpływ rodzaju terapii na efekty zdrowotne
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	TAK	rozdział 4.1.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	rozdział 4.1., 2., 3., 12.1.	część informacji przedstawiono w skoroszycie dołączonym do niniejszego opracowania
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	informacje w rozdziałach: 2., 3.	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

Nr ^	Pytanie	Odpowiedź	Odwolanie ^ ^	Uwagi
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	-	model wykonany w MS Excel 2007
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3? 	TAK	4.1	Wariant zakładający brak wpływu rodzaju terapii na efekty zdrowotne
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> 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, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	Nie dotyczy	-	nie zaproponowano RSS
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	rozdział 4.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	rozdział 3.4.	-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

Nr ^	Pytanie	Odpowiedź	Odwolanie ^^	Uwagi
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> • Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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? 	TAK	Rozdział 4.1.	Wariant zakładający brak wpływu rodzaju terapii na efekty zdrowotne
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> • Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	TAK	Rozdział 4.1.	Wariant zakładający brak wpływu rodzaju terapii na efekty zdrowotne
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> • Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnikiem, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2? 	TAK	Rozdział 4.1.	
§ 5. ust. 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	rozdział 3.8.	-
§ 5. ust. 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	rozdział 3.6.2.	-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

Nr ^	Pytanie	Odpowiedź	Odwolanie ^^	Uwagi
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	rozdziały: 2. i 3., w tym zestawienie parametrów w 3.10	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	rozdziały: 2. i 3., w tym zestawienie parametrów w 3.10	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	rozdział 4.2.	szczegółowe wyniki przedstawiono w skoroszybie dołączonym do wniosku, arkusze: „DSA dla CMA”, „DSA dla CUA”
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	rozdział 4.2.	szczegółowe wyniki przedstawiono w skoroszybie dołączonym do wniosku, arkusz „DSA dla CUA”
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	rozdział 4.2.	szczegółowe wyniki przedstawiono w skoroszybie dołączonym do wniosku, arkusz „DSA dla CUA”

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

Nr ^	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^^	Uwagi
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?	TAK	rozdział 3.2.; rozdział 4.	-
pkt 2	• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	TAK	rozdział 3.2.; rozdział 4.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	rozdział 4.2.	szczegółowe wyniki przedstawiono w skrószycie dołączonym do wniosku, arkusze: „DSA dla CUA”, „DSA dla CMA”
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	rozdział 4.1.	nie zaproponowano RSS
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	rozdział 4.2.	nie zaproponowano RSS
	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	• opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?	TAK	Rozdział 6.2	-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

Nr ^	Pytanie	Odpowiedź	Odwolanie ^^	Uwagi
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rozdział 3.6.1.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?? 	TAK	Rozdział 6.2	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rozdział 3.6.1.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	rozdział 3.6.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	rozdział 6.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	rozdział 3.6.1.	
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	rozdział 6.2.	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

Nr ^	Pytanie	Odpowiedź	Odwolanie ^^	Uwagi
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	rozdział 2.3.	
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	rozdział 2.3.	Terapia skojarzona składnikami preparatu złożonego
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	TAK	rozdział 9.	-
pkt 2	• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	rozdział 12.1.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	rozdział 2.	
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	rozdział 2.2. i rozdział 2.3.	szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	rozdział 2.4. i rozdział 3.5.	szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	rozdział 2.4.	szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	rozdział 2.2. i rozdział 2.3.	szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	rozdział 2.3.	szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

Nr ^	Pytanie	Odpowiedź	Odwolanie ^^	Uwagi
AWA	Czy określono perspektywę analizy?	TAK	rozdział 3.2.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	rozdział 3.2.	nie uwzględniono perspektywy społecznej ze względu na niemierzalne koszty w warunkach polskich
AWA	Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	rozdziały: 2.5., 3.5. i 3.6.	-
AWA	Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnotnim (a jeżeli nie - czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	rozdział 3.3.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	rozdział 3.7.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	rozdział 3.6.1.	-
AWA	Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	rozdział 3.6.1.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	rozdziały 2., 3. i 6.1.	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	rozdział 3.1.	-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy społecznej oraz świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

Nr ^	Pytanie	Odpowiedź	Odwolanie ^ ^	Uwagi
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	rozdział 3.2.	-
4.3. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęcie horyzontu czasowego wraz z oceną jego tożsamości dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	rozdział 3.3.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych: analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	rozdział 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	rozdział 3.6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wybycznych)?	TAK	rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	rozdział 3.5. i rozdział 2.5.	-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

Nr ^	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^^	Uwagi
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 3. Wytycznych AOTM)?	TAK	rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	rozdziały: 2.5., 3.5. i 3.6.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych w badaniach klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surrogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	rozdziały: 2.5., 3.5. i 3.6.	-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z niedźwiniem tętnicznym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

Nr ^	Pytanie	Odpowiedź	Odwolanie ^^	Uwagi
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	rozdziały: 2.5. i 3.6.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	rozdział 3.7.	mikrokoszty/ zaplanowane badanie
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów?	TAK	rozdział 3.8.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wypytanych)?	TAK	rozdziały: 3.9. i 3.10., 4.1.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	rozdziały: 3.9. i 3.10.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli w ramach analizy wrażliwości w zdefiniowanym zakresie zmienności danego parametru niepewnego zaobserwowano zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej przeprowadzono dla takiego parametru analizę graniczną (progową) i/ albo odniesiono się do oceny prawdopodobieństwa wystąpienia wartości parametru związanych ze zmianą wnioskowania w praktyce (wartości skrajnej związanej ze zmianą wnioskowania i/ albo wartości progowej)?	TAK	rozdział 4.2.	Szczegółowe wyniki przedstawiono w arkuszu „DSA dla CUA” modelu decyzyjnego dołączonego do opracowania

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Tertens-AM® w leczeniu substytucyjnym pacjentów z naddiśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w warunkach polskich

Nr ^	Pytanie	Odpowiedź	Odwolanie ^^	Uwagi
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	rozdziały: 5. i 7.	szczegóły przy opisywaniu danych wejściowych – rozdziały 2.-3.

^ fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTM; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTM (załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2012 roku) wraz z podanym rozdziałem Wytycznych;

^^ numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia