



IGNORANTIA NOCET

Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodipina)
stosowany w leczeniu zastępczym dorosłych chorych
z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio
kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny
w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
KRKA Polska Sp. z o. o

Warszawa, 28.05.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

28 maja 2018 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.7.2018.MZ.5. Pierwotnie analiza została zakończona 14.02.2018 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Modelowanie; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza wrażliwości; • Opracowanie wyników; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Wnioski i dyskusja; • Opracowanie wyników; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy [REDAKTOWANE] która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	7
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej	11
2. Strategia analityczna.....	12
3. Perspektywa	12
4. Horyzont czasowy	12
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	13
5.1. Skuteczność kliniczna	13
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	14
6. Technika analityczna.....	15
7. Modelowanie.....	16
7.1. Struktura modelu.....	16
7.2. Jakość życia w modelu.....	16
7.3. Dyskontowanie.....	18
8. Analiza kosztów.....	19
8.1. Koszt leków.....	20
8.1.1. Dawkowanie leków.....	20
8.1.2. Ceny leków	21
8.2. Podsumowanie kosztów.....	27
9. Założenia i dane wejściowe	28

10. Wyniki analizy	29
10.1. Analiza minimalizacji kosztów	29
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	31
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	33
11.1. Analiza wartości skrajnych	33
12. Walidacja modelu	38
12.1. Walidacja wewnętrzna	38
12.2. Walidacja konwergencji	40
12.3. Walidacja zewnętrzna	40
13. Ograniczenia i założenia	40
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	41
15. Dyskusja	42
16. Załączniki	43
16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	43
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	43
16.1.2. Strategia wyszukiwania	44
16.1.3. Selekcja badań	45
16.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	46
16.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych	47

16.2. Uzasadnienie włączenia technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej	
48	
16.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	49
17. Spis tabel	52
18. Spis rysunków	54
19. Bibliografia.....	55

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AMLO	amlodypina
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FC	ang. <i>free-drug combinations</i> – stosowanie oddzielnych preparatów w ramach terapii skojarzonej
FDC	ang. <i>fixed-dose combinations</i> – lek złożony
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PRISMA	ang. Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
TELM	telmisartan
WHO	ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) względem telmisartanu (TELM) oraz amlodypiny (AMLO) podawanych w takich samych dawkach co produkt leczniczy Teldipin® w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej, w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których stosowane jest leczenie zastępcze telmisartanem i amlodypiną (terapia skojarzona) w takich samych dawkach jak w leku Teldipin®.

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% limitu finansowania. W analizie przyjęto, że lek Teldipin® będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie porównano lek Teldipin® z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. telmisartan oraz amlodypina podawane w takich samych dawkach co produkt leczniczy Teldipin® w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej.

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów** (CMA, ang. *cost minimisation analysis*), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora, przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że *Analiza kliniczna* nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie

ekonomicznej oszacowano współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*), tj. współczynnik uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego badań: *TEAMSTA-5* (publikacja *Neldam 2011*) i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009*), *TEAMSTA-10* (publikacja *Neldam 2011a*) i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009*) oraz *TEAMSTA Severe HTN* (publikacja *Neutel 2012*) i *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009a*)

W celu wyznaczenia kosztów inkrementalnych i współczynników kosztów-efektywności (CUR) opracowano model deterministyczny odzwierciedlający koszty ponoszone przez system opieki zdrowotnej oraz przez chorego związane z podjęciem leczenia z zastosowaniem technologii wnioskowanej i komparatora. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 365-dniowym horyzoncie czasowym. Z uwagi na krótki i nieprzekraczający jednego roku horyzont czasowy zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* w analizie nie uwzględniono dyskontowania kosztów oraz wyników zdrowotnych.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów: koszt leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie leku Teldipin® we wnioskowanej populacji chorych jest [REDACTED]

Finansowanie leku Teldipin® ze środków publicznych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Dodatkowo, wyniki badań przedstawione w *Analizie klinicznej* wskazują na długotrwałą skuteczność leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii oraz na akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii telmisartanem i amlodypiną w postaci produktu złożonego, również podczas podawania jej przez wiele tygodni.

Jak wskazują wyniki badań przytaczanych w *Analizie klinicznej* stosowanie leków złożonych jest wygodniejsze i pozwala osiągnąć lepsze efekty terapeutyczne, jako że chorzy częściej stosują się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) ze względu na prostotę ich dawkowania (zmniejszenie liczby stosowanych tabletek). Jest to szczególnie istotne w starszej populacji chorych, którzy cierpią z powodu kilku współistniejących chorób i przyjmują nawet kilka-, kilkanaście różnych tabletek dziennie.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność [REDACTED], finansowanie leku Teldipin® z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) względem telmisartanu (TELM) oraz amlodypiny (AMLO) podawanych w takich samych dawkach co produkt leczniczy Teldipin® w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej, w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

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

Populacja:

- dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Interwencja:

- Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina).

Komparator:

- telmisartan oraz amlodypina podawane w takich samych dawkach co produkt złożony w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej.

Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji chorych [8].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [8, 9].

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono zestawienie wyników dotyczących skuteczności produktu leczniczego Teldipin® względem telmisartanu oraz amlodypiny podawanych w takich samych dawkach co produkt złożony w ramach terapii skojarzonej w populacji wskazanej we wniosku. Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [8] oraz w przypadku analizy CUR na publikacjach, które posłużyły do oszacowania użyteczności pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o opracowany model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [24])
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [19].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była

ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 19].

W analizie uwzględniono 365-dniowy (w przybliżeniu 1-roczy) horyzont czasowy. Okres obserwacji w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej* [8] nie przekraczał 34 tygodni i w okresie tym nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami. Przyjęta długość horyzontu czasowego analizy ekonomicznej obejmuje zatem długość obserwacji z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [8].

W ramach analizy założono, że w ramieniu wnioskowanej technologii chory będzie przyjmował 1 tabletkę leku Teldipin® na dobę, a w ramieniu komparatora 1 tabletkę leku zawierającego TELM na dobę oraz 1 tabletkę leku zawierającego AMLO na dobę w takich samych dawkach co w przypadku produktu leczniczego Teldipin®. Przyjmując stały średni koszt leków w ramieniu wnioskowanej interwencji oraz komparatora (dokładny opis przedstawiony w rozdziale 8.), który jest jedynym kosztem różniącym uwzględnionym w analizie, należy zauważyć, że wybór długości horyzontu czasowego nie wpłynie na wnioskowanie z analizy. Wynik analizy w postaci kosztu inkrementalnego stosowania porównywanych technologii będzie miał taki sam znak (ujemny bądź dodatni) bez względu na długość horyzontu czasowego. Długość horyzontu czasowego analizy wpłynie jedynie na skalę różnicy w kosztach pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem – wraz z wydłużaniem horyzontu różnica będzie coraz większa.

W związku z powyższym przyjęto, że 365-dniowy horyzont czasowy analizy ekonomicznej będzie wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu pośrednim terapii z wykorzystaniem telmisartanu i amlodypiny (TELM+AMLO) podawanych w postaci leku złożonego (FDC, ang. *fixed-dose combinations*) z komparatorem w postaci telmisartanu oraz amlodypiny podawanych w takich samych dawkach co produkt

złożony w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (FC, ang. *free-drug combinations*) skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie – częstość uzyskania przez chorych kontroli ciśnienia tętniczego krwi oraz ocena częstości występowania redukcji ciśnienia tętniczego krwi;
- zmiana ciśnienia tętniczego krwi.

Analizę skuteczności terapii złożonej TELM+AMLO względem komparatora (terapii skojarzonej) dla wszystkich wnioskowanych schematów dawkowania: TELM40+AMLO5, TELM40+AMLO10, TELM80+AMLO5 oraz TELM80+AMLO10, wykonano metodą porównania pośredniego na podstawie badań dla interwencji: *TEAMSTA-5* (publikacja *Neldam 2011* [16]), *TEAMSTA-10* (publikacja *Neldam 2011a* [14]) i *TEAMSTA Severe HTN* (publikacja *Neutel 2012* [17]) oraz dla komparatora: badanie *Littlejohn 2009* (publikacja *Littlejohn 2009* [11] i *Littlejohn 2009a* [12]).

W przypadku żadnego spośród wymienionych wyżej punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy technologią ocenianą a komparatorem. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż skuteczność interwencji wnioskowanej TELM+AMLO (FDC) jest porównywalna ze skutecznością terapii skojarzonej TELM i AMLO (FC) we wnioskowanej populacji chorych.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [8] nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorem w odniesieniu do uwzględnionego punktu końcowego, tj. częstości występowania zdarzenia niepożądanego w postaci obrzęku obwodowego. Na tej podstawie założono, że substancja i komparator mają we wnioskowanej populacji porównywalny profil bezpieczeństwa.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Teldipin® uznano za korzystny.

6. Technika analityczna

Z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA).

Takie podejście analityczne należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w Art. 13. ust. 3. i 4. *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 poz. zm.)* (zwanej dalej *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badanie kliniczne, umożliwiające pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną, dowodzące ponadto skuteczności technologii wnioskowanej w uwzględnianym wskazaniu. Na podstawie tego badania możliwe jest porównanie technologii wnioskowanej z refundowanym komparatorem.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz *Wytycznymi AOTMiT [1]*, przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Dodatkowo z uwagi na fakt, że *Analiza kliniczna* nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*), tj. współczynnik uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania terapii lekiem Teldipin® względem terapii skojarzonej TELM+AMLO w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model od podstaw (*de novo*).

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w 365-dniowym (w przybliżeniu 1-rocznym¹) horyzoncie czasowym, zgodnie z uzasadnieniem opisanym w rozdziale 4.

Do wykonania modelu wykorzystano programie MS Excel 2010.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych przyjętą w modelu przedstawiono w następnym rozdziale.

7.2. Jakość życia w modelu

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (rozdział 2.) w kalkulacjach opłacalności nie uwzględniano wyników skuteczności leczenia, a w związku z tym nie istniała potrzeba określania jakości życia chorych na potrzeby modelu CMA, a co za tym idzie przeprowadzania przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych.

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, tj. *Analiza kliniczna* nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu oraz możliwość wyrażenia wyników

¹ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*), tj. współczynnik uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej. Do obliczenia wartości CUR dla obu porównywanych schematów konieczne było oszacowanie jakości życia dla chorych w modelu.

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [13]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

Ze względu na brak danych wskazujących na zróżnicowanie jakości życia pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym oraz populacji generalnej, przyjęto założenie, że jakość życia chorych z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym jest taka sama jak w populacji generalnej. Powyższe założenie uwzględnia fakt, że choroba ma charakter przewlekły, co jest zgodne z ogólnodostępną wiedzą medyczną – podobne założenia były przyjmowane w innych publikacjach naukowych, takich jak: *Schwander 2009* [20], *Athanasakis 2012* [2]. Włączone do analizy dane dotyczące jakości życia w populacji ogólnej dla Polski przyjęto z publikacji *Golicki 2015* [10], natomiast z badania *Schwander 2009* wykorzystano wartość redukcji jakości życia związanej z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, która wynosi (zgodnie z kwestionariuszem EQ-5D) -0,0407. Dane dotyczące odsetka chorych, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia tętniczego krwi (<140/90 mmHg) w trakcie terapii lekiem Teldipin® zawarto w *Analizie klinicznej* [8]. Odsetek odpowiedzi po 8. tygodniu terapii lekiem Teldipin® w dawce 40+5 mg wynosi 43,3%, zaś w dawce 80+5 mg – 51,3%. W analizie uwzględniono średnią wartość z obu odsetków, tj. 47,3%.

Na podstawie powyższych danych oszacowano użyteczności w skali EQ-5D w populacji leczonej lekiem Teldipin®. Poniższa tabela zawiera uwzględnione w analizie wartości użyteczności.

Tabela 1.
Użyteczności chorych leczonych lekiem Teldipin® (w skali EQ-5D)

Wiek (liczba lat)	Populacja generalna	Populacja docelowa	Użyteczność skorygowana o skuteczność leczenia lekiem Teldipin®
18-24	0,968	0,927	0,947
25-34	0,962	0,921	0,941
35-44	0,943	0,902	0,922
45-54	0,903	0,862	0,882
55-64	0,861	0,820	0,840
65-74	0,815	0,774	0,794
75+	0,730	0,689	0,709
Średnia	0,883	0,842	0,862

Wartość średnia użyteczności dla chorych leczonych z wykorzystaniem leku Teldipin® na poziomie 0,862 została zastosowana w horyzoncie czasowym analizy do obliczenia wartości CUR dla obu porównywanych schematów.

7.3. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej należy przyjąć roczną stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1]. Ze względu na roczny horyzont czasowy niniejszej analizy nie dyskontowano efektów i kosztów.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 2.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 2.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt podania	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.

8.1. Koszt leków

8.1.1. Dawkowanie leków

TELMISARTAN I AMLODYPINA W TERAPII ZŁOŻONEJ

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Schemat dawkowania telmisartanu przedstawiono na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Micardis®* [3], zaś amlodypiny na podstawie *ChPL Normodipine®* [4]. Określono, że w leczeniu nadciśnienia tętniczego zazwyczaj skuteczna dawka telmisartanu wynosi 40 mg na dobę, zaś w przypadku braku zadowalającego działania obniżającego ciśnienie tętnicze dawka może być zwiększona do 80 mg na dobę. Tabletki należy przyjmować raz na dobę. Natomiast dawka początkowa amlodypiny wynosi zwykle 5 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od efektu klinicznego.

Zatem należy zauważyć, że dawkowanie jest indywidualnie dobierane do stanu zdrowia chorego, natomiast wskazane jest podawanie 1 tabletki dziennie dla każdej substancji. Zatem dawkowanie uwzględniane w analizie zostało zróżnicowane względem ilości substancji czynnej zawartej w tabletkach z uwzględnieniem podawania jednej tabletki na dobę.

TELMISARTAN I AMLODYPINA W TERAPII SKOJARZONEJ

Zalecana dawka produktu leczniczego Teldipin® to jedna tabletki na dobę. Nie należy stosować produktu złożonego podczas rozpoczynania leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia produktem złożonym Teldipin®, ciśnienie tętnicze musi być odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego podawania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych. Dawkę produktu leczniczego należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych, przyjmowanych w momencie rozpoczęcia podawania produktu złożonego [5].

W analizie przyjęto, że udziały poszczególnych prezentacji będą zgodne z udziałami analogicznych opakowań leków stosowanych obecnie w terapii skojarzonej. Wielkość udziałów opracowano na podstawie danych sprzedażowych leków obecnie stosowanych w terapii skojarzonej z okresu styczeń-grudzień 2017 otrzymanych od Zamawiającego (szczegółowe zestawienie wszystkich analizowanych prezentacji znajduje się w załączonym arkuszu kalkulacyjnym). W analizie wrażliwości przetestowano wariant oszacowania udziałów leków z danych refundacyjnych. Jednakże należy mieć na uwadze, że te dane charakteryzują się dużą niepewnością oszacowania, ponieważ nie uwzględniają konkretnych leków stosowanych w terapii skojarzonej (TELM+AMLO), a jedynie ogólne wartości dla wszystkich prezentacji leków prostych zawierających telmisartan lub amlodypinę. Poniżej w tabeli przedstawiono udziały prezentacji poszczególnych opakowań leku Teldipin® uwzględnione w analizie podstawowej i wrażliwości.

Tabela 4.
Udziały poszczególnych prezentacji uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

TELMISARTAN I AMLODYPINA W TERAPII SKOJARZONEJ

Leki zawierające telmisartan lub amlodypinę są obecnie finansowane w ramach *Wykazu leków refundowanych* i wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością 30%. Obecnie na wykazie leków refundowanych znajduje się 40 leków prostych zawierających telmisartan oraz 64 amlodypinę [18]. Dokładna charakterystyka cenowa wszystkich leków uwzględnionych w analizie znajduje się w załączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 5.
Ceny leków zawierających telmisartan lub amlodypinę uwzględnione w analizie w ramieniu komparatora (PLN)

Nazwa	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna
Actelsar, tabl., 40 mg	28 szt.	9,46	10,22	10,73	14,25
Actelsar, tabl., 80 mg	28 szt.	18,95	20,47	21,49	27,01
Micardis, tabl., 40 mg	28 szt.	23,90	25,81	27,10	30,61
Micardis, tabl., 80 mg	14 szt.	19,00	20,52	21,55	25,06
Micardis, tabl., 80 mg	28 szt.	28,00	30,24	31,75	37,27
Polsart, tabl., 40 mg	28 szt.	12,23	13,21	13,87	17,38
Polsart, tabl., 80 mg	28 szt.	24,46	26,42	27,74	33,27
Pritor, tabl., 40 mg	28 szt.	26,00	28,08	29,48	32,99
Pritor, tabl., 80 mg	28 szt.	29,95	32,35	33,97	39,49
Telmabax, tabl., 40 mg	28 szt.	8,70	9,40	9,87	13,38
Telmabax, tabl., 80 mg	28 szt.	17,40	18,79	19,73	25,25
Telmisartan Apotex, tabl., 40 mg	28 szt.	9,46	10,22	10,73	14,25
Telmisartan Apotex, tabl., 80 mg	28 szt.	19,00	20,52	21,55	27,07
Telmisartan EGIS, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	9,45	10,21	10,72	14,23
Telmisartan EGIS, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	18,90	20,41	21,43	26,95
Telmisartan EGIS, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	17,00	18,36	19,28	24,80
Telmisartan Mylan, tabl., 40 mg	28 szt.	8,00	8,64	9,07	12,58
Telmisartan Mylan, tabl., 80 mg	28 tabl.	18,90	20,41	21,43	26,95
Telmisartan Sandoz, tabl., 40 mg	28 szt.	12,00	12,96	13,61	17,12
Telmisartan Sandoz, tabl., 80 mg	28 szt.	24,00	25,92	27,22	32,74
Telmisartanum 123ratio, tabl., 40 mg	28 szt.	9,00	9,72	10,21	13,72
Telmisartanum 123ratio, tabl., 80 mg	28 szt.	17,43	18,82	19,76	25,28
Telmix, tabl., 40 mg	28 szt.	11,42	12,33	12,95	16,46
Telmix, tabl., 40 mg	56 tabl.	18,80	20,30	21,32	26,84
Telmix, tabl., 80 mg	28 szt.	22,84	24,67	25,90	31,42
Telmix, tabl., 80 mg	56 tabl.	37,60	40,61	42,64	51,17
Telmizek, tabl., 40 mg	28 szt.	12,60	13,61	14,29	17,80
Telmizek, tabl., 80 mg	28 szt.	25,00	27,00	28,35	33,87
Tezeo, tabl., 40 mg	28 tabl.	11,96	12,92	13,57	17,07

Nazwa	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna
Tezeo, tabl., 40 mg	56 szt.	18,92	20,43	21,45	26,97
Tezeo, tabl., 80 mg	28 tabl.	23,88	25,79	27,08	32,60
Tezeo, tabl., 80 mg	56 szt.	37,84	40,87	42,91	51,44
Tolura, tabl., 40 mg	56 tabl.	23,35	25,22	26,48	32,00
Tolura, tabl., 40 mg	84 szt.	28,35	30,62	32,15	39,18
Tolura, tabl., 80 mg	56 tabl.	46,70	50,44	52,96	61,49
Tolura, tabl., 80 mg	84 szt.	56,70	61,24	64,30	74,84
Tolura 40 mg tabletki, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	12,55	13,55	14,23	17,74
Tolura 80 mg tabletki, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	24,25	26,19	27,50	33,02
Zanacodar, tabl., 40 mg	28 szt.	8,00	8,64	9,07	12,58
Zanacodar, tabl., 80 mg	28 szt.	16,00	17,28	18,14	23,66
Adipine, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	8,00	8,64	9,07	12,32
Adipine, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	4,75	5,13	5,39	7,23
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	9,20	9,94	10,44	13,69
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	7,50	8,10	8,51	11,76
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt. lub 2 blist.po 15 szt.)	10,50	11,34	11,91	15,16
Agen 10, tabletki, 10 mg	30 tabl.	7,35	7,94	8,34	11,59
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	15,00	16,20	17,01	22,18
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt. lub 4 blist.po 15 szt.)	18,80	20,30	21,32	26,49
Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt.	4,60	4,97	5,22	7,06
Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt. lub 2 blist.po 15 szt.)	5,30	5,72	6,01	7,84
Agen 5, tabletki, 5 mg	30 tabl.	3,97	4,29	4,50	6,34
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt.	7,90	8,53	8,96	12,21
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt. lub 4 blist.po 15 szt.)	9,40	10,15	10,66	13,91
Aldan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	7,48	8,08	8,48	11,73
Aldan, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	4,05	4,37	4,59	6,43
Almiden, tabl., 10 mg	30 szt.	5,70	6,16	6,47	9,72
Almiden, tabl., 10 mg	60 szt.	11,40	12,31	12,93	18,10
Almiden, tabl., 5 mg	30 szt.	2,85	3,08	3,23	5,07
Almiden, tabl., 5 mg	60 szt.	5,70	6,16	6,47	9,72
Almiden, tabl., 5 mg	90 szt.	8,55	9,23	9,69	13,94
Alneta, tabl., 10 mg	30 szt.	10,00	10,80	11,34	14,59

Nazwa	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna
Alneta, tabl., 10 mg	60 tabl.	18,50	19,98	20,98	26,15
Alneta, tabl., 5 mg	30 szt.	5,00	5,40	5,67	7,51
Alneta, tabl., 5 mg	60 tabl.	9,25	9,99	10,49	13,74
Amlodipine Aurobindo, tabl., 10 mg	30 szt.	6,69	7,23	7,59	10,84
Amlodipine Aurobindo, tabl., 5 mg	30 szt.	3,39	3,66	3,84	5,68
Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 szt.	5,80	6,26	6,57	9,82
Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 szt.	2,95	3,19	3,35	5,19
Amlodipinum 123ratio, tabl., 10 mg	30 szt.	6,99	7,55	7,93	11,18
Amlomyl, tabl., 10 mg	30 szt.	6,60	7,13	7,49	10,75
Amlomyl, tabl., 5 mg	30 szt.	3,70	4,00	4,20	6,04
Amlonor, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	9,60	10,37	10,89	14,14
Amlonor, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	4,80	5,18	5,44	7,28
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	8,00	8,64	9,07	12,32
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	6,30	6,80	7,14	10,39
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	8,08	8,73	9,17	12,42
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,70	12,64	13,27	16,52
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5,50	5,94	6,24	9,49
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	4,50	4,86	5,10	6,94
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	4,50	4,86	5,10	6,94
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5,00	5,40	5,67	7,51
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,32	6,83	7,17	9,01
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	3,83	4,14	4,35	6,19
Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	13,80	14,90	15,65	18,90
Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	9,85	10,64	11,17	13,01
Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 szt.	8,40	9,07	9,52	12,76
Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	10,10	10,91	11,46	14,71
Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,05	5,45	5,72	7,56
Cardilopin, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	9,50	10,26	10,77	14,02
Cardilopin, tabl., 2.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	3,80	4,10	4,31	5,23
Cardilopin, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	4,75	5,13	5,39	7,23

Nazwa	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna
Finamlox, tabl., 10 mg	30 szt.	9,50	10,26	10,77	14,02
Finamlox, tabl., 5 mg	30 tabl.	4,50	4,86	5,10	6,94
Normodipine, tabl., 10 mg	30 szt.	8,00	8,64	9,07	12,32
Normodipine, tabl., 5 mg	30 szt.	4,00	4,32	4,54	6,38
Tenox, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	10,80	11,66	12,24	15,49
Tenox, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,40	5,83	6,12	7,96
Tenox, tabl., 5 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	16,20	17,50	18,38	22,63
Vilpin, tabl., 10 mg	28 szt.	6,90	7,45	7,82	10,89
Vilpin, tabletki, 10 mg	28 tabl.	6,00	6,48	6,80	9,87
Vilpin, tabl., 10 mg	28 tabl.	6,00	6,48	6,80	9,87
Vilpin, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	9,90	10,69	11,22	14,47
Vilpin, tabletki, 5 mg	28 tabl.	3,65	3,94	4,14	5,85
Vilpin, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,00	5,40	5,67	7,51

Koszt leków w ramieniu komparatora oszacowano przy użyciu powyższych cen leków z *Obwieszczenia MZ*, danych refundacyjnych NFZ (z okresu styczeń 2017 - luty 2018) pozwalających oszacować udziały poszczególnych leków na rynku, a także udziałów poszczególnych prezentacji leków stosowanych w terapii skojarzonej opartych na danych otrzymanych od Zamawiającego (Tabela 4.). W tabeli poniżej zestawiono koszt terapii skojarzonej TELM+AMLO za 1 tabl. TELM o 1 tabl. AMLO z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano dwa warianty min i max oszacowania cen terapii w ramieniu komparatora (uzasadnienie wariantów przedstawiono w rozdziale 11.).

Tabela 6.
Koszt leków w ramieniu komparatora, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Dodatkowo, w tabeli poniżej zestawiono miesięczny koszt obu terapii (w ramieniu komparatora z uwzględnieniem wariantu minimalnego i maksymalnego) przyjmując, że jeden miesiąc ma średnio 30,44 dni.

Tabela 7.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

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

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt leków w rocznym okresie. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

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

8.2. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej, w ujęciu rocznym zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w ujęciu rocznym

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

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	365 dni	Założenie własne autorów analizy
Długość cyklu	1 dzień	Założenie własne autorów analizy
Dawka dobową w ramieniu wnioskowanej interwencji	1 tabletką dziennie leku Teldipin®	<i>ChPL Teldipin</i> [5]
Dawka dobową w ramieniu komparatora	1 tabletką dziennie TELM i 1 tabletką dziennie AMLO	<i>ChPL Micardis</i> [3], <i>ChPL Normodipine</i> [4]
Liczba dni w roku	365,25	Założenie własne autorów analizy
Liczba dni w miesiącu	30,44	Założenie własne autorów analizy
DDD telmisartanu z WHO (mg)	40	WHO [21]
DDD amlodypiny z WHO (mg)	5	WHO [21]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	-	[REDACTED]

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza minimalizacji kosztów

W przypadku analizy minimalizacji kosztów brano pod uwagę koszty różniące analizowane terapie (koszty leków). Natomiast punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY) w niniejszej analizie jest nieróżniący. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej.

Tabela 11.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie NFZ

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 12.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie wspólnej

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest współczynnik kosztów-użyteczności (CUR) stanowiący iloraz kosztów i wartości QALY.

Tabela 13.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość współczynnika CUR i cena progowa leku

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Tabela 14.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną

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

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

11.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

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

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-
użyteczności oraz kosztów-konsekwencji zebrano w poniższych tabelach.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:



W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana nie wpływa na wnioskowanie z analizy.

12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

12.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 18.).

12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji zalecane jest porównanie modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku złożonego zawierającego telmisartan i amlodypinę.

12.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej należy dokonać oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Jednakże należy mieć na uwadze, że model stworzony na potrzeby niniejszej analizy jest zbudowany w 365-dniowym horyzoncie czasowym, zatem nie generuje długoterminowych wyników. Walidacji zewnętrznej nie przeprowadzono.

13. Ograniczenia i założenia

W analizie uwzględniono, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.2

W analizie przyjęto, że chorzy stosują 1 tabletkę leków dziennie niezależnie od zawartości substancji czynnej w tabletkce. Takie założenie podyktowane jest dawkowaniem zamieszczonych w ChPL poszczególnych produktów, wskazujące na przyjmowanie 1 tabletki dziennie. Chory w zależności od dawki ustalonej przez lekarza, może dobrać opakowanie zawierające tabletki z odpowiednią zawartością substancji czynnej. To założenie jest uwzględniane zarówno w ramieniu komparatora (1 tabl. TELM + 1. tabl. AMLO) jak i wnioskowanej interwencji (1. tabl. TELM+AMLO).

Rozkład udziałów poszczególnych prezentacji został opracowany zgodnie z udziałami analogicznych opakowań leków stosowanych obecnie w terapii skojarzonej. Wielkość udziałów opracowano na podstawie danych sprzedażowych otrzymanych od Zamawiającego

(szczegółowe zestawienie wszystkich analizowanych prezentacji znajduje się w załączonym arkuszu kalkulacyjnym). W analizie wrażliwości przetestowano wariant oszacowania udziałów leków z danych refundacyjnych. Jednakże należy mieć na uwadze, że te dane charakteryzują się większą niepewnością oszacowania, ponieważ nie uwzględniają konkretnych leków stosowanych w terapii skojarzonej (TELM+AMLO), a jedynie ogólne wartości dla wszystkich prezentacji leków prostych zawierających telmisartan lub amlodypinę.

Koszt leków w ramieniu komparatora oszacowano przy użyciu powyższych cen leków z *Obwieszczenia MZ*, danych refundacyjnych NFZ (z okresu styczeń 2017 - luty 2018) pozwalających oszacować udziały poszczególnych leków na rynku, a także udziałów poszczególnych prezentacji leków stosowanych w terapii skojarzonej opartych na danych otrzymanych od Zamawiającego.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie leku Teldipin® we wnioskowanej populacji chorych [REDACTED]

Finansowanie leku Teldipin® ze środków publicznych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Dodatkowo, wyniki badań przedstawione w *Analizie klinicznej* wskazują na długotrwałą skuteczność leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii oraz na akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii telmisartanem i amlodypiną w postaci produktu złożonego, również podczas podawania jej przez wiele tygodni.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność oraz [REDACTED], finansowanie leku Teldipin® z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.1. W efekcie nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy.

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

W perspektywie płatnika publicznego nie oszacowano cen progowych. Ze względu na stałą wysokość limitu finansowania leku Teldipin® (a co za tym idzie stałą wysokość opłaty NFZ) i ujemny wynik analizy CMA, nie istnieje cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej z perspektywy płatnika publicznego jest równa zero.

[Redacted content]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki porównania wnioskowanej interwencji z komparatorem mają z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

16. Załączniki

16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym;
- **interwencja:** Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina);
- **komparatory:** telmisartan oraz amlodypina podawane w takich samych dawkach co produkt leczniczy Teldipin® w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
 - **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
 - **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
-

- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 19.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Data ostatniego wyszukiwania: 17.05.2018

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cochrane* do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano identyczną strategię wyszukiwania.

Tabela 20.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

█		
█		█
█		█
█		█
█	█	█
█	█	█
█	█	█

Data ostatniego wyszukiwania: 17.05.2018

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

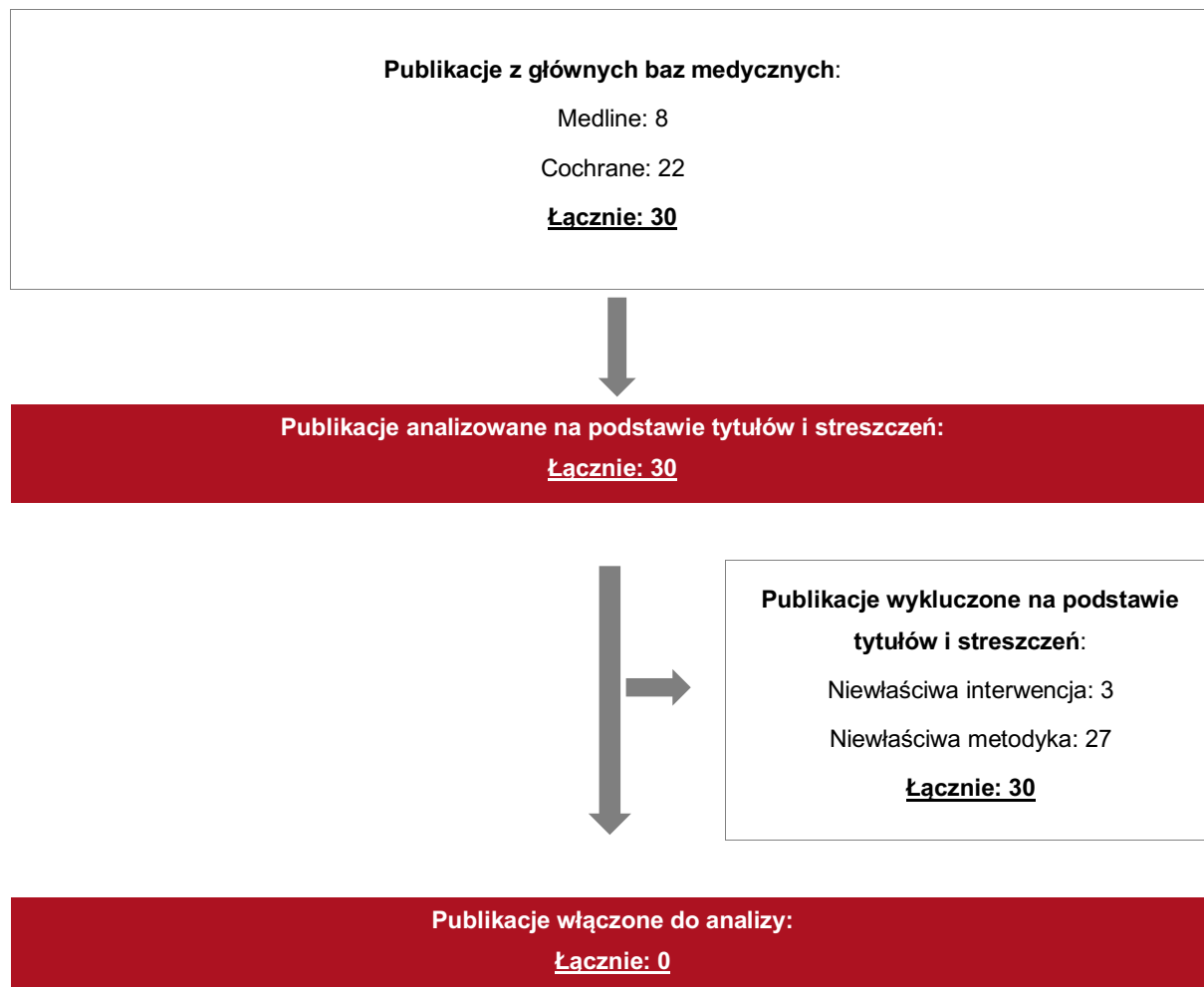
16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MS, VS). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (SS) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.1.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



16.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 30 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 8 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 22 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania leku Teldipin® względem telmisartanu oraz amlodypiny podawanych w takich samych dawkach co produkt leczniczy Teldipin® w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej we wnioskowanej populacji chorych.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [19] w sytuacji gdy nie istnieją opublikowane analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku, należy wykonać przegląd w populacji szerszej niż wskazana we wniosku. Z uwagi na fakt, że zgodnie z *ChPL Teldipin®* [5] lek ten jest stosowany wyłącznie w populacji wskazywanej we wniosku, populacja szersza nie istnieje, a zatem odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego przeglądu.

16.2. Uzasadnienie włączenia technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Teldipin® można zakwalifikować do obecnie istniejącej grupy limitowej 45.0, *Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone* [22]. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* tj.: wystąpienie tej samej nazwy międzynarodowej, podobny mechanizm działania i działania terapeutyczne, zgodności wskazań i przeznaczeń.

Lek Teldipin® zawiera dwie substancje czynne – telmisartan i amlodypinę. Obie pomagają kontrolować wysokie ciśnienie tętnicze. Telmisartan należy do grupy leków nazywanych antagonistami receptora angiotensyny II, natomiast amlodypina należy do grupy leków nazywanych antagonistami wapnia. Zgodnie z art. 5 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*: „w przypadku, gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń, o których mowa w art. 4, 6, 7, 9 i art. 13–15, przyjmuje się cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD”. Zatem w przypadku leku Teldipin® substancją o wyższym koszcie jest telmisartan i zasadne jest uwzględnienie wnioskowanego leku w istniejącej grupie limitowej 45.0, *Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone*. Dodatkowo należy zauważyć, że w niniejszej grupie znajdują się już produkty złożone zawierające telmisartan lub amlodypinę.

Objęcie refundacją leku złożonego Teldipin® (telmisartan+amlodypina) powinno zatem nastąpić w drodze włączenia do istniejącej grupy limitowej 45.0, ze względu na te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania, zatem będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

16.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 21.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.1. (tylko zestawienie oszacowań kosztów, bez oszacowań wyników zdrowotnych – analiza CMA)
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d (analiza CMA)
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d (analiza CMA)
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości prognozy opłacalności	n/d (analiza CMA)
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 10.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 10.1
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK, rozdział 10.1
8.2.	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 10.1
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 10.1
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.2.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d, analiza CMA
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	NIE, brak RSS
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	NIE (horyzont analizy nie przekracza 1 roku)
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

17. Spis tabel

Tabela 1. Użyteczności chorych leczonych lekiem Teldipin® (w skali EQ-5D).....	18
Tabela 2. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	19
Tabela 3. Ceny prezentacji leku Teldipin® uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	21
Tabela 4. Udziały poszczególnych prezentacji uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	22
Tabela 5. Ceny leków zawierających telmisartan lub amlodypinę uwzględnione w analizie w ramieniu komparatora (PLN).....	23
Tabela 6. Koszt leków w ramieniu komparatora, brany pod uwagę w analizie (PLN).....	26
Tabela 7. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	27
Tabela 8. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	27
Tabela 9. Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w ujęciu rocznym	28
Tabela 10. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	28
Tabela 11. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie NFZ.....	29
Tabela 12. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora w perspektywie wspólnej.....	29
Tabela 13. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość współczynnika CUR i cena progowa leku	30
Tabela 14. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	32

Tabela 15. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	34
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego.....	36
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej.....	36
Tabela 18. Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie NFZ.....	39
Tabela 19. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	44
Tabela 20. Słowa kluczowe zastosowane w bazie Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	44
Tabela 21. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	49

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą46

19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
 2. Athanasakis K., Souliotis K., Tountas Y., i in. *A cost-utility analysis of hypertension treatment in Greece: assessing the impact of age, sex and smoking sta-tus, on outcomes.* J Hypertens. 2012 Jan;30(1):227-34.
 3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Micardis® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Normodipine® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Teldipin® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 6. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx>
 7. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 8. ██████████ Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) stosowany w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Analiza kliniczna, MAHTA 2018
 9. ██████████., Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) stosowany w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2018
 10. Golicki D., Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland, Pol Arch Med Wewn. 2015; 125(1-2): 18-26
 11. Littlejohn T. W., Majul C. R., Olvera R. i in., *Original Research: Telmisartan Plus Amlodipine in Patients with Moderate or Severe Hypertension: Results from a Subgroup Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 4 × 4 Factorial Study*, Postgraduate Medicine 2009, 121 (2): 5-14
-

-
12. Littlejohn T. W., Majul C. R., Olvera R. i in., *Results of Treatment With Telmisartan-Amlodipine in Hypertensive Patients*, *The Journal of Clinical Hypertension* 2009, 11 (4): 207-213
 13. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
 14. Neldam S., Edwards C., Jones R., *Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study*, *Current Medical Research & Opinion* 2011, 27 (11): 2145-2153
 15. Neldam S., Edwards C., Lang M. i Jones R., *Long-Term Tolerability and Efficacy of Single-Pill Combinations of Telmisartan 40–80 mg Plus Amlodipine 5 or 10 mg in Patients Whose Blood Pressure Was Not Initially Controlled by Amlodipine 5–10 mg: Open-Label, Long-Term Follow-Ups of the TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Studies*, *Current Therapeutic Research* 2012, 71 (1-2): 65-84
 16. Neldam S., Lang M., Jones R., *Telmisartan and Amlodipine Single-Pill Combinations vs Amlodipine Monotherapy for Superior Blood Pressure Lowering and Improved Tolerability in Patients With Uncontrolled Hypertension: Results of the TEAMSTA-5 Study*, *The Journal of Clinical Hypertension* 2011, 13 (7): 459-466
 17. Neutel J., Mancina G., Black H., i in., *Single-Pill Combination of Telmisartan/Amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN Study*, *The Journal of Clinical Hypertension* 2012, 14 (4): 206-215
 18. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 r.*
 19. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
 20. Schwander B., Gradl B., Zöllner Y., i in. *Cost-utility analysis of eprosartan compared to enalapril in primary prevention and nitrendipine in secondary prevention in Europe--the HEALTH model*. *Value Health*. 2009 Sep;12(6):857-71.
-

-
21. Światowa Organizacja Zdrowia WHO https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 22. 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 poz. zm.)
 23. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 24. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
-