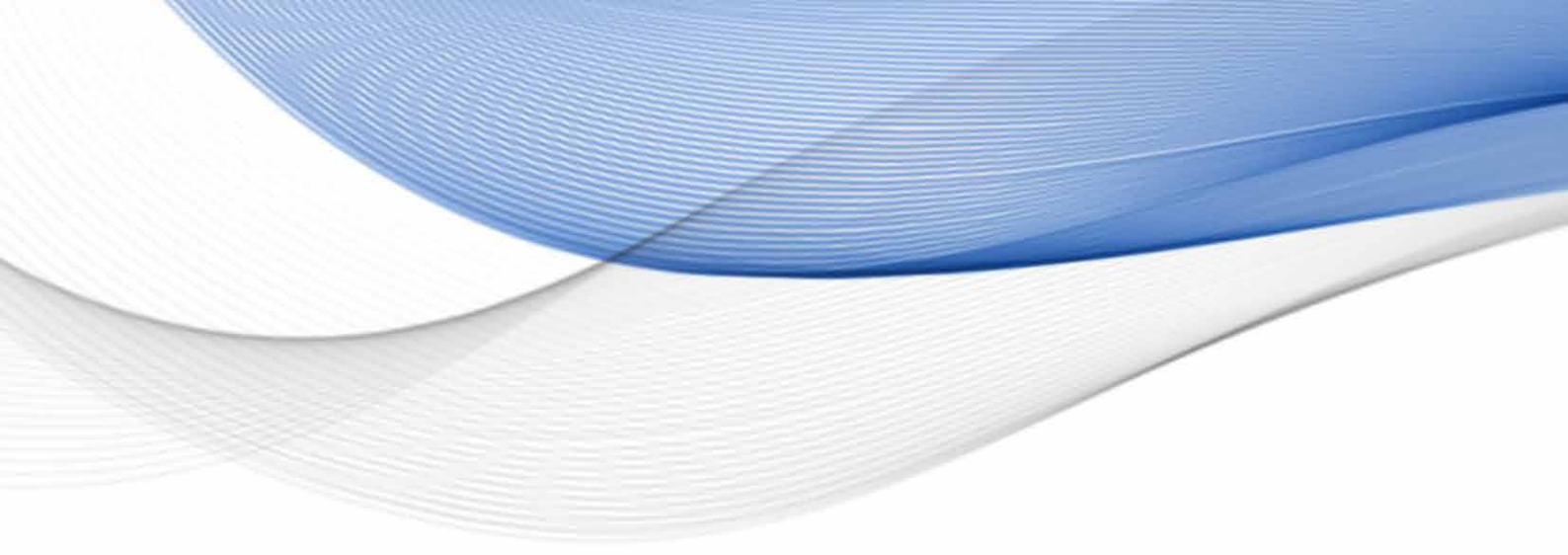




Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2022

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez PRO.MED.PL sp. z o.o.

Zamawiający

PRO.MED.PL sp. z o.o.
Al. Korfantego 141
40-154 Katowice
tel. +48 32 209 84 77
fax. +48 32 201 91 85
<https://www.promed.pl/>

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Słowa kluczowe.....	8
1 Cel analizy.....	9
2 Uzasadnienie kliniczne.....	11
3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności; wnioskowana cena.....	12
4 Zakres analizy - minimalne wymagania	14
5 Perspektywa	16
6 Horyzont czasowy.....	17
7 Strategia i technika analityczna	18
8 Metodyka	19
8.1 Analizowane koszty	19
8.1.1 Koszty leków	19
8.1.1.1 Dawkowanie	19
8.1.1.2 Koszt substancji czynnych	20
8.2 Dyskontowanie.....	21
8.3 Analiza wrażliwości	21
8.4 Analiza progowa	22
8.5 Wyniki zdrowotne	22
8.6 Podsumowanie założeń i parametrów	25
8.7 Walidacja	27
8.7.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	27
9 Wyniki analizy minimalizacji kosztów.....	28
9.1 Analiza podstawowa	28
9.2 Analiza wrażliwości	29
9.3 Analiza progowa	31
9.4 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych.....	32
10 Ograniczenia i dyskusja	35
11 Wyniki i wnioski końcowe	39
12 Aneks	41
12.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	41
12.2 Przegląd systematyczny użyteczności	45
12.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami	47
Spis rycin	51

Spis tabel	52
Bibliografia	54

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IND	indapamid
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
TEL	telmisartan

Streszczenie

W niniejszej analizie „/” oznacza preparat złożony w 1 tabletkę, natomiast „+” oznacza skojarzenie leków w osobnych tabletkach.

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania połączenia telmisartanu i indapamidu w 1 tabletkę (lek złożony telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg, TEL/IND, Ylpio®, PRO.MED.PL sp. z o.o.) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem telmisartanu i indapamidu w osobnych tabletkach w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dopuszczalne jest dzielenie 1 tabletki Ylpio® na pół (ChPL Ylpio), w związku z czym w ramach niniejszej analizy wykonano dwa osobne porównania:

- I. 1 tabletka Ylpio® dziennie, tj. telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg w 1 tabletkę w porównaniu do telmisartanu 80 mg i indapamidu 2,5 mg w 2 osobnych tabletkach;
- II. pół tabletki Ylpio® dziennie, tj. telmisartan 40 mg/indapamid 1,25 mg w połowie tabletki w porównaniu do telmisartanu 40 mg i indapamidu 1,5 mg w dwóch osobnych tabletkach (przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidu w połowie tabletki Ylpio® i 1,5 mg indapamidu w osobnej tabletkę wywołuje podobny efekt terapeutyczny).

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych (AKL Ylpio) wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa połączenia telmisartanu i indapamidu w 1 tabletkę w porównaniu do telmisartanu i indapamidu w 2 osobnych tabletkach, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy oraz dodatkowo z perspektywy chorego (ze względu na współpłacenie) w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Pomimo licznych doniesień, wskazujących na wyższy *compliance* i *persistence* w przypadku leków złożonych w porównaniu do terapii skojarzonych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zgodnie z oceną analityków AOTMiT (AWA Dipperam 2018, AWA Candezek Combi 2017), w niniejszej analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Koszty dziennych terapii oszacowano przy założeniu stosowania 1 tabletki dziennie (wyjątek: pół tabletki Ylpio® w porównaniu II), tj. z uwzględnieniem przepisanych dawek dobowych (PDD) na podstawie Charakterystyk Produktu Lekczniczego (ChPL).

W analizie wrażliwości testowano możliwość bezpłatnego wydawania leku Ylpio® seniorom w ramach katalogu D (udział opakowań wydawanych bezpłatnie przyjęto tak, jak dla telmisartanu i indapamidu w 2021 roku, tj. na poziomie 29%).

Koszty komparatora przyjęto w oparciu o ceny z obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ), ważone udziałem w rynku poszczególnych opakowań w przeliczeniu na liczbę sprzedanych tabletek, na podstawie danych sprzedażowych NFZ (DGL 2021). W ramach analizy wrażliwości testowano koszty komparatora wynikające z wartości refundacji według komunikatu DGL, tj. uwzględniające bezpłatne wydawanie telmisartanu i indapamidu seniorom (DGL 2021). Ponadto, w analizie wrażliwości uwzględniono wariant z minimalnym i maksymalnym kosztem skojarzenia TEL+IND, tj. na podstawie odpowiednio najtańszych i najdroższych tabletek telmisartanu i indapamidu wg Obwieszczenia MZ.

Użyteczność stanu zdrowia u polskich chorych z nadciśnieniem tętniczym przyjęto na 0,89, na podstawie średniej wartości oszacowanej z 4 różnych zestawów danych, uwzględniających stan wyrównanego i niewyrównanego nadciśnienia tętniczego lub dekrement użyteczności związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. Odsetek chorych z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym przyjęto na poziomie 78,1% w oparciu o wyniki badania Dziwura-Ogonowska 2012.

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności parametrów, takich jak dostęp Ylpio® w ramach katalogu D oraz koszty komparatora, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Wyniki

Stosowanie Ylpio® związane jest z oszczędnościami dla Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. W większości analizowanych scenariuszy zakup Ylpio® zamiast terapii skojarzonej TEL+IND będzie opłacalny również dla pacjenta.

W analizie wykazano, że stosowanie preparatu Ylpio® jest bardziej opłacalne w porównaniu do stosowania terapii skojarzonej telmisartanem i indapamidem w 2 osobnych tabletkach i przyniesie oszczędności zarówno dla NFZ, jak i pacjenta, przy zachowaniu wszystkich dotychczasowych korzyści klinicznych.

Otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie finansowania preparatu Ylpio®, oferując terapię alternatywną w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym. Należy pamiętać, że obecnie w ramach wykazu leków refundowanych nie ma żadnego leku złożonego zawierającego w swoim składzie sartan i diuretyk tiazydopodobny. Ylpio® będzie zatem jedyną opcją terapeutyczną dla chorych z nadciśnieniem tętniczym, zawierających w 1 tabletkę sartan i diuretyk tiazydopodobny, tj. telmisartan i indapamid.

Słowa kluczowe

telmisartan, indapamid, nadciśnienie tętnicze, analiza ekonomiczna

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania połączenia telmisartanu i indapamidu w 1 tabletkach (lek złożony telmisartan/indapamid¹, TEL/IND, Ylpio®, PRO.MED.PL sp. z o.o.) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem telmisartanu i indapamidu w osobnych tabletkach w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dopuszczalne jest dzielenie 1 tabletki Ylpio® na pół (ChPL Ylpio), w związku z czym w ramach niniejszej analizy wykonano dwa osobne porównania:

- I. 1 tabletka Ylpio® dziennie, tj. telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg w 1 tabletkach w porównaniu do telmisartanu 80 mg i indapamidu 2,5 mg w dwóch osobnych tabletkach;
- II. pół tabletki Ylpio® dziennie, tj. telmisartan 40 mg/indapamid 1,25 mg w połowie tabletki w porównaniu do telmisartanu 40 mg i indapamidu 1,5 mg w dwóch osobnych tabletkach (przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidu w połowie tabletki Ylpio® i 1,5 mg indapamidu w osobnej tabletkach wywołuje podobny efekt terapeutyczny).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego (patrz: [REDACTED] Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.).

W ramach Analizy klinicznej (patrz: [REDACTED] Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.) nie odnaleziono dowodów z badań klinicznych, opracowań wtórnych czy badań efektywności praktycznej wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa preparatu Ylpio® w porównaniu do terapii skojarzonej TEL+IND w 2 osobnych tabletkach, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

¹ W niniejszej analizie „/” oznacza preparat złożony w 1 tabletkach, natomiast „+” oznacza skojarzenie leków w osobnych tabletkach.

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w osobnych tabletkach w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
Interwencja (I)	Lek złożony telmisartan/indapamid (Ylpio®, PRO.MED.PL Sp. z o.o.): I. cała tabletka, tj. 80 mg/2,5 mg na dobę; II. pół tabletki, tj. 40 mg/1,25 mg na dobę.
Komparator (C)	Terapia skojarzona telmisartan + indapamid: I. 2 tabletki, tj. 80 mg + 2,5 mg na dobę; II. 2 tabletki, tj. 40 mg + 1,5 mg na dobę.
Perspektywa	• Płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); • perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta); • pacjenta.
Horyzont czasowy	• 12 miesięcy
Parametry	• Dawkowanie; • koszty zakupu leków; • użyteczność stanu zdrowia.
Wyniki (O)	• Różnica kosztów stosowania Ylpio® i komparatora (kosztów zakupu leków); • cena zbytu netto Ylpio®, przy której koszt stosowania leku i komparatora jest równy zero; • oszacowanie kosztów terapii Ylpio®, współczynnika wyników zdrowotnych i kosztów dla komparatora oraz urzędowej ceny zbytu Ylpio®, przy której koszty leku nie są wyższe niż koszty komparatora o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów.

2 Uzasadnienie kliniczne

W ramach Analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych, opracowań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej, na podstawie których można byłoby wnioskować na temat różnic w skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwie preparatu Ylpio® oraz terapii skojarzonej TEL+IND w 2 osobnych tabletkach. Dostarczone przez Wnioskodawcę badanie Baraniuc 2018 wskazuje na biorównoważność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa leku złożonego Ylpio® oraz terapii skojarzonej telmisartan+indapamid w 2 osobnych tabletkach. Liczne doniesienia wskazują na przewagę leków złożonych nad terapiami skojarzonymi, wynikającą z lepszego stosowania się do zaleceń lekarskich oraz lepszego przestrzegania planu terapeutycznego.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. TEL/IND może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa w stosunku do TEL+IND, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania.

Szczegółowe oszacowanie wyników zdrowotnych przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED] Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.

Mając na uwadze potencjalnie równą skuteczność połączenia telmisartan/indapamid w 1 tabletkach oraz telmisartan+indapamid w 2 tabletkach, koszt preparatu Ylpio® powinien być dostosowany do kosztu komparatora. Tym samym, przy zachowaniu powyższego warunku istnieją przesłanki do przeprowadzenia selektywnej analizy kosztów, tj. przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy połączeniem telmisartan/indapamid w 1 tabletkach i telmisartan+indapamid w 2 tabletkach oraz ocena wyłącznie kosztów obu terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów.

3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności; wnioskowana cena

Aktualnie produkt Ylpio® (telmisartan/indapamid) nie jest refundowany w Polsce (Obwieszczenie MZ).

Produkt Ylpio® składa się z dwóch substancji czynnych - telmisartanu i indapamidu. Telmisartan finansowany jest w ramach grupy limitowej „45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone”, natomiast indapamid został włączony do grupy limitowej „36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe”. Dotychczas wszystkie połączenia sartan/diuretyk, w tym lek złożony telmisartan/hydrochlorotiazyd, umieszczano w grupie limitowej 45.0, natomiast w grupie 36.0 dostępne są jedynie połączenia diuretyk/diuretyk i diuretyk/bloker wapnia, stąd wysoce prawdopodobna jest kwalifikacja Ylpio® do grupy limitowej 45.0 (Obwieszczenie MZ).

Proponowane warunki finansowania Ylpio® obejmują włączenie produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej „45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone” (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym: w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym (ChPL Ylpio).

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art.

4 Zakres analizy - minimalne wymagania

Odnalezione dowody kliniczne w Analizie klinicznej (patrz: XXXXXXXXXX Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.) nie pozwalają na wykazanie przewag wnioskowanej technologii nad komparatorem i odwrotnie.

Ze względu na brak jakichkolwiek dowodów wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa preparatu Ylpio® w porównaniu do terapii skojarzonej TEL+IND w 2 osobnych tabletkach, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ): „W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

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

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

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

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii

wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021), analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016; wersja 3.0) „analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców).”

W związku z powyższym, niniejszą analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Dodatkowo, analizę wykonano również z perspektywy pacjenta, ze względu na współpłacenie.

6 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.

W niniejszej analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydłużenie horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie. Tym samym, wydłużenie horyzontu czasowego nie podnosi jakości analizy, a przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi ograniczenia.

7 Strategia i technika analityczna

Dla porównania opłacalności stosowania preparatu Ylpio® oraz komparatora w analizowanej populacji chorych, zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów, w związku z tym, że wyniki Analizy klinicznej (patrz: [REDACTED] Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022) wskazują na biorównoważność i zbliżony profil bezpieczeństwa stosowania połączenia telmisartanu i indapamidu w jednej tabletkce oraz 2 osobnych tabletkach.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono *de novo*, w związku z brakiem wykazanych przewag dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków w przeprowadzonej analizie klinicznej.

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skoroszyt kalkulacyjny Excel wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office 365.

8 Metodyka

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skróty kalkulacyjny Excel wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office 365, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych (analizowanej i opcjonalnych) w przyjętym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (CMA) uwzględniono jedynie koszty różnicujące, tj. koszty nabycia leków.

8.1 Analizowane koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. kosztów nabycia leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Spodziewany jest niewielki porównywalny wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach niemedyceńskich i pośrednich będą pomijalnie małe.

Wszystkie koszty są podawane w PLN, uwzględniają obowiązujące od 1 lipca 2022 r. obwieszczenie Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ 2021), określające warunki refundacji leków w Polsce oraz najnowsze dane sprzedażowe NFZ za pełny 2021 rok (DGL 2021).

W obliczeniach przyjęto, że rok trwa 365,25 dni.

8.1.1 Koszty leków

Pomimo licznych doniesień, wskazujących na wyższy *compliance* i *persistence* w przypadku leków złożonych w porównaniu do terapii skojarzonych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zgodnie z oceną analityków AOTMiT (AWA Dipperam 2018, AWA Candezek Combi 2017), w niniejszej analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

8.1.1.1 Dawkowanie

W niniejszej analizie założono, że chory przyjmuje średnio 1 tabletkę dziennie, co jest zgodne z treścią ChPL dla leku Ylpio® oraz produktów leczniczych zawierających w swoim składzie telmisartan lub indapamid (przepisana dawka dobową, ang. *prescribed daily dose*, PDD). W przypadku wariantu z dzieleniem tabletki przyjęto, że pacjent będzie przyjmował pół tabletki Ylpio® dziennie (60 PDD w opakowaniu).

Uznano, że w niniejszej analizie zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined daily dose*, DDD) wg WHO (DDD WHO 2022), nie będzie dobrze odzwierciedlała rzeczywistego dawkowania leków:

- Dawkowanie leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest zmienne i dobierane indywidualnie do chorego. Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych jest co najmniej kilka różnych opakowań dla tej samej substancji czynnej

w różnych dawkach. Mając na uwadze problemy ze stosowaniem się do zaleceń lekarskich często występujące u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zadaniem lekarza jest dobrać lek tak, aby schemat dawkowania był jak najprostszy, a liczba przyjmowanych tabletek - jak najmniejsza. W większości ChPL dla leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym zalecana dawka to 1 tabletka dziennie.

- Leki wskazane w nadciśnieniu tętniczym bardzo często stosowane są również w innych schorzeniach (np. przewlekłej chorobie nerek) oraz terapiach skojarzonych z innymi lekami.
- W przypadku leków złożonych, takich jak lek Ylpio®, brak jest podanej wartości DDD wg WHO.

8.1.1.2 Koszt substancji czynnych

W Polsce refundowane są poszczególne składowe produktu Ylpio®, tj. telmisartan w dawce 80 mg i 40 mg oraz indapamid w dawce 2,5 mg i 1,5 mg - koszty leków w poszczególnych dawkach oszacowano osobno.

W oszacowaniach przyjęto średni koszt poszczególnych substancji czynnych ważony udziałem w rynku poszczególnych opakowań, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w 2021 roku raportowanych przez DGL, przeliczonych na liczbę sprzedanych PDD (tabletek).

W analizie podstawowej uwzględniono koszty poszczególnych substancji czynnych na podstawie Obwieszczenia MZ, natomiast w analizie wrażliwości (scenariusz SA 1) koszty komparatorów oszacowano na podstawie komunikatu DGL za 2021 rok (wartość refundacji/liczba sprzedanych PDD), który uwzględnia darmowe opakowania wydawane seniorom (katalog D, 75+).

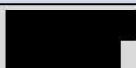
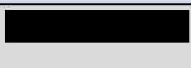
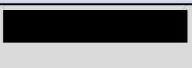
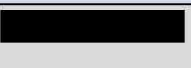
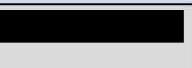
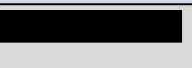
W scenariuszu SA 2 analizy wrażliwości przedstawiono oszacowania przy założeniu, że Ylpio® również wydawany jest bezpłatnie seniorom (katalog D, 75+). Odsetek pacjentów korzystających z bezpłatnych opakowań przyjęto na 29% - średnia dla preparatów telmisartanu i indapamidu w 2021 roku. W scenariuszu tym, koszty komparatorów również oszacowano na podstawie komunikatu DGL (DGL 2021).

Telmisartan i indapamid nie są zalecane do stosowania u kobiet w ciąży, w związku z czym nie występują w katalogu E (leki bezpłatne dla ciężarnych) i nie przewiduje się zakwalifikowania ich, jak również leku Ylpio®, jako leków bezpłatnych dla ciężarnych.

W scenariuszu SA 3 i SA 4 jako koszt komparatora przyjęto odpowiednio najtańsze i najdroższe połączenie telmisartanu i indapamidu na podstawie Obwieszczenia MZ.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt dziennej terapii Ylpio® oraz poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład komparatora, w zależności od wariantu analizy.

Tab. 3. Koszt dziennej terapii Ylpio oraz TEL+IND (perspektywa NFZ/pacjenta/wspólna).

Wariant	BC	SA 1	SA 2	SA 3	SA 4
					
TEL 80 + IND 2,5	0,72/0,69/1,41	0,94/0,48/1,41	0,94/0,48/1,41	0,67/0,29/0,96	0,74/0,86/1,60
					
TEL 40 + IND 1,5	0,40/0,46/0,86	0,53/0,33/0,85	0,53/0,33/0,85	0,38/0,20/0,58	0,40/0,61/1,01

BC - analiza podstawowa; IND - indapamid; SA - analiza wrażliwości; TEL - telmisartan.

8.2 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2021).

Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (12 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

8.3 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości uzyskanych wyników w odniesieniu do niepewności danych wejściowych.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku analizy podstawowej.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz.9.2.

Tab. 4 Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	Koszt komparatora	Obwieszczenie MZ - średnia ważona liczbą sprzedanych tabletek	Komunikat DGL - średnia ważona liczbą sprzedanych tabletek	Uwzględniono rzeczywiste koszty, jakie ponosi NFZ i pacjent, które są odpowiednio wyższe i niższe (koszt z perspektywy wspólnej pozostaje bez zmian) w porównaniu do cen z obwieszczenia, ze względu na bezpłatne wydawanie wybranych opakowań seniorom 75+. Koszt Ylpio® w tym wariantcie pozostaje bez zmian - dostępność tylko w ramach katalogu A.
SA 2	Dostępność Ylpio®	W ramach katalogu A	W ramach katalogu A i D	Przyjęto założenie, że Ylpio® oprócz dostępu w ramach katalogu A, będzie dodatkowo wydawany bezpłatnie seniorom 75+ (przyjęto średni udział

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
				TEL i IND w 2021); w wariancie tym koszt komparatora przyjęto w oparciu o wartość refundacji wg komunikatu DGL, jak w wariancie SA 1.
SA 3	Minimalny koszt komparatora	Obwieszczenie MZ - średnia ważona liczbą sprzedanych tabletek	Obwieszczenie MZ - najtańsze połączenie TEL+IND	Uwzględniono najniższy koszt tabletki TEL i IND wg Obwieszczenia MZ.
SA 4	Maksymalny koszt komparatora	Obwieszczenie MZ - średnia ważona liczbą sprzedanych tabletek	Obwieszczenie MZ - najdroższe połączenie TEL+IND	Uwzględniono najwyższy koszt tabletki TEL i IND wg Obwieszczenia MZ.

8.4 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021) wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów (dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić:

- w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero;
- w postaci urzędowej ceny zbytu (UCZ) technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy progowej przedstawiono w rozdz. 8.4.

8.5 Wyniki zdrowotne

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w np. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić:

- oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;
- oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (Rozporządzenie MZ 2021).

W ramach niniejszej analizy założono porównywalną skuteczność leku złożonego Ylpio® oraz terapii skojarzonej telmisartanu i indapamidu w osobnych tabletkach, stąd wartość przyjętego do obliczeń wyniku zdrowotnego i oszacowanego współczynnika, o którym mowa w pkt 2, nie ma żadnego wpływu na analizę, w związku z czym przedstawiono to oszacowanie ze względów formalnych, ale nie poddawano testowaniu w ramach analizy wrażliwości.

Leki złożone wskazane w leczeniu nadciśnienia tętniczego wielokrotnie były przedmiotem oceny AOTMiT. Ostatnia odnaleziona analiza dotyczyła produktu złożonego Valtricom® (amlodypina/walsartan/hydrochlorotiazyd) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. W ramach analizy ekonomicznej wykonano wówczas przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w nadciśnieniu tętniczym w bazie Pubmed z datą odcięcia 05.11.2019. Strategia wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia były zgodne z wymogami niniejszej analizy. W związku z tym, w niniejszej analizie wykonano aktualizację przeglądu przeprowadzonego w analizie ekonomicznej Valtricom®.

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przeszukiwano bazę MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 19.07.2022 r.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla bazy danych MEDLINE (PubMed). Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwanie ograniczono do badań opublikowanych od 2019 roku. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]

Badania włączano do systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria włączenia:

- dotyczyły populacji dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym z krajów europejskich (populacja jak najbardziej zbliżona do populacji polskiej);
- raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza dekrement użyteczności związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym;
- użyteczności zmierzono bezpośrednio za pomocą kwestionariusza EQ-5D (EuroQol-5D),
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku polskim lub angielskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Diagram wg QUOROM/PRISMA (Moher 1999, Moher

2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności w nadciśnieniu tętniczym oraz listę publikacji włączonych przedstawiono w Aneksie 12.2.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 badania, w których raportowano wartości użyteczności związane z nadciśnieniem tętniczym: 2 badania raportujące dekrementy użyteczności związane z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym i 2 badania raportujące wartości użyteczności u chorych z niewyrównanym (przed leczeniem) i wyrównanym (po zastosowaniu leczenia) nadciśnieniem tętniczym.

Tab. 5. Wartości użyteczności związane z nadciśnieniem tętniczym zidentyfikowane w ramach wyszukiwania.

Wartości użyteczności	Kwestionariusz	Źródło
Dekrement związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym		
0,0239	EQ-5D-5L	Sánchez-Iriso 2019
0,0407	EQ-5D-3L	Burström 2001
Wartości użyteczności przed i po leczeniu		
0,84 (przed leczeniem) i 0,87 (po leczeniu)	EQ-5D-5L	Jordan 2022
0,89 (przed leczeniem) i 0,92 (po leczeniu)	EQ-5D-3L	Marques 2015

Wartości wskazane w powyższej tabeli zgodnie wskazują, że użyteczność stanu zdrowia u chorych z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym jest niższa o średnio 0,03 w porównaniu do chorych z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym.

Mając na uwadze wyniki przeprowadzonego wyszukiwania, w niniejszej analizie wykorzystano pozytywnie ocenioną przez analityków AOTMiT strategię zastosowaną we wszystkich raportach dotychczas złożonych do AOTMiT dla leków złożonych stosowanych w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym oraz innych analizach ekonomicznych [Schwander 2009, Athanasakis 2012]), w których różnicowano stan wyrównanego i niewyrównanego nadciśnienia tętniczego.

Dostępne dane pozwalają na zastosowanie dwóch metod:

1. Ze względu na powszechność i przewlekły charakter choroby, jaką jest nadciśnienie tętnicze, w populacji z wyrównanym ciśnieniem tętniczym przyjęto wartości użyteczności takie, jak w populacji ogólnej i od nich odjęto dekrement użyteczności związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym.
2. Do obliczeń wykorzystano dane użyteczności dla chorych z niewyrównanym (przed leczeniem) i wyrównanym (po leczeniu) nadciśnieniem tętniczym pochodzące z tego samego badania.

W każdym zestawie danych uwzględniano wyniki uzyskane za pomocą tego samego kwestionariusza, tj. EQ-5D-5L lub EQ-5D-3L.

W celu uzyskania danych specyficznych dla polskiej populacji wykorzystano polskie normy populacyjne dla EQ-5D-5L (Golicki 2021) i EQ-5D-3L (Golicki 2015). Wartości użyteczności przedstawione w publikacji skategoryzowano w zależności od przedziału wiekowego. W większości badań z udziałem chorych z nadciśnieniem tętniczym, średnia wieku pacjentów

wynosi ponad 55 lat, podobnie pacjenci w badaniu Dziwura-Ogonowska 2012, na podstawie którego przyjęto odsetek chorych uzyskujących kontrolę nadciśnienia tętniczego podczas leczenia połączeniem sartanu i diuretyku (patrz nizej), są w średnim wieku 57,7 lat. W związku z tym, w analizie podstawowej wykorzystano wartość użyteczności przypisaną osobom z przedziału wiekowego 55–64 lata.

Tab. 6. Wartości użyteczności w populacji ogólnej polskiej u osób w wieku 55-64 lata.

Kwestionariusz	Wartość użyteczności	Źródło
EQ-5D-5L	0,900	Golicki 2021
EQ-5D-3L	0,890	Golicki 2015

Wartości dotyczące odsetka pacjentów, którzy uzyskują kontrolę ciśnienia tętniczego w trakcie terapii skojarzonej telmisartanem i indapamidem wyznaczono w oparciu o wyniki zaprezentowane w badaniu Dziwura-Ogonowska 2012, dla połączenia sartanu z diuretykiem na poziomie 78,1%.

Wartość użyteczności oszacowano zgodnie z poniższym wzorem:

odsetek chorych z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym x użyteczność stanu zdrowia kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym + odsetek chorych z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym x użyteczność stanu zdrowia chorych z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym

W tabeli poniżej przedstawiono wartości użyteczności otrzymane z powyższych zestawów danych.

Tab. 7. Oszacowane wartości użyteczności u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych telmisartanem i indapamidem.

Użyteczność	Kwestionariusz	Źródło
0,89	EQ-5D-5L	Golicki 2021, Sánchez-Iriso 2019, Dziwura-Ogonowska 2012
0,88	EQ-5D-3L	Golicki 2015, Burström 2001, Dziwura-Ogonowska 2012
0,86	EQ-5D-5L	Jordan 2022, Dziwura-Ogonowska 2012
0,91	EQ-5D-3L	Marques 2015, Dziwura-Ogonowska 2012

Jak widać w tabeli powyżej, na podstawie 4 różnych zestawów danych otrzymano bardzo zbliżone wartości użyteczności, które następnie uśredniono - do oszacowania współczynników efektów zdrowotnych i kosztów wykorzystano średnią wartość użyteczności na poziomie 0,89.

8.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- na podstawie wniosków z przeprowadzonej Analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy TEL/IND oraz TEL+IND (AKL Ylpio 2022);
- analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta ze względu na współpłacenie;

- przyjęto horyzont czasowy równy 12 miesięcy (365,25 dni), w związku z czym nie dyskutowano wyników ani efektów zdrowotnych;
- Koszty dziennych terapii oszacowano przy założeniu stosowania 1 tabletki dziennie (wyjątek: pół tabletki Ylpio® w porównaniu II), tj. z uwzględnieniem przepisanych dawek dobowych (PDD) na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego (ChPL);
- analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów zakupu leków ważonych udziałem w rynku, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w 2021 roku opublikowanych w komunikacie DGL, przeliczonych na liczbę sprzedanych tabletek;

[REDAKOWANE]

- koszty komparatora przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych NFZ; w analizie wrażliwości testowano koszty komparatora w oparciu o wartość refundacji i liczbę sprzedanych PDD wg komunikatu DGL za 2021 rok (w celu uwzględnienia opakowań wydawanych bezpłatnie seniorom); dodatkowo przeprowadzono porównanie z najtańszym i najdroższym skojarzeniem TEL+IND wg cen z Obwieszczenia MZ.

Zestawienie wartości na podstawie których dokonano oszacowań i kalkulacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 8. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

Parametr	Wartość	Źródło danych/Komentarz
Horyzont czasowy	12 miesięcy	Założenie
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Wyniki zdrowotne	0,89	rozdz. 8.5

Tab. 9. Koszt dziennej terapii lekami będących przedmiotem niniejszej analizy (perspektywa NFZ/pacjenta/wspólna).

Wariant	BC	SA 1	SA 2	SA 3	SA 4
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
TEL 80 + IND 2,5	0,72/0,69/1,41	0,94/0,48/1,41	0,94/0,48/1,41	0,67/0,29/0,96	0,74/0,86/1,60
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
TEL 40 + IND 1,5	0,40/0,46/0,86	0,53/0,33/0,85	0,53/0,33/0,85	0,38/0,20/0,58	0,40/0,61/1,01

BC - analiza podstawowa; IND - indapamid; SA - analiza wrażliwości; TEL - telmisartan.

8.7 Walidacja

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

8.7.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla połączenia telmisartanu i indapamidu.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM/PRISMA (Moher 1999, Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 12.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub kosztów-konsekwencji dla połączenia telmisartanu i indapamidu w leczeniu nadciśnienia tętniczego,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wyłączenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak przedstawienia kosztów i efektów stosowania połączenia telmisartanu i indapamidu w leczeniu nadciśnienia tętniczego,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

Do dnia 19 lipca 2022 r. nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz raportów HTA dla połączenia telmisartanu i indapamidu, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Ryc. 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza podstawowa - porównanie I.

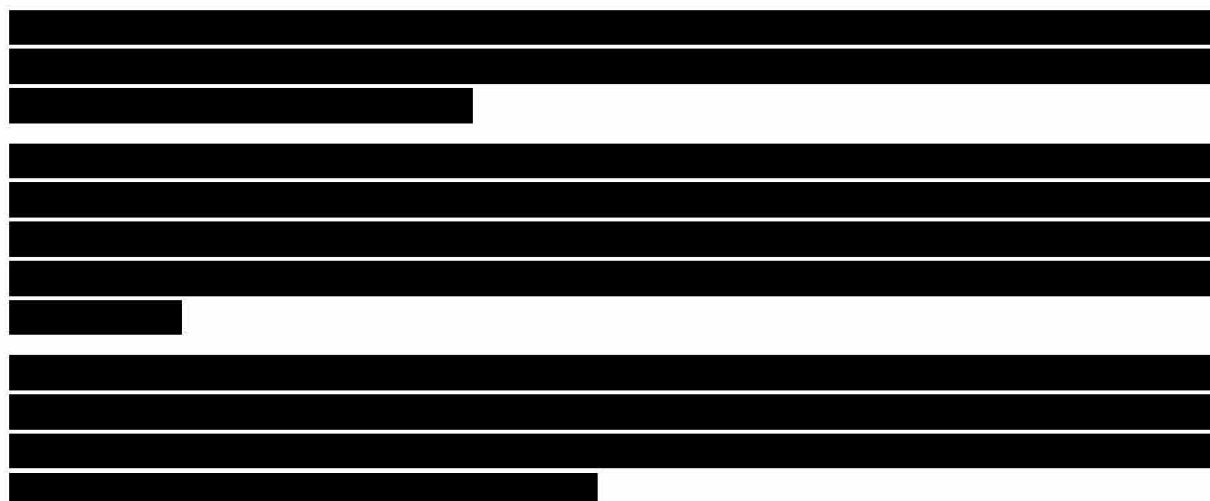


Ryc. 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza podstawowa - porównanie II.



9.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne parametry, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów w poszczególnych wariantach analizy znajduje się w rozdz. 8.3.

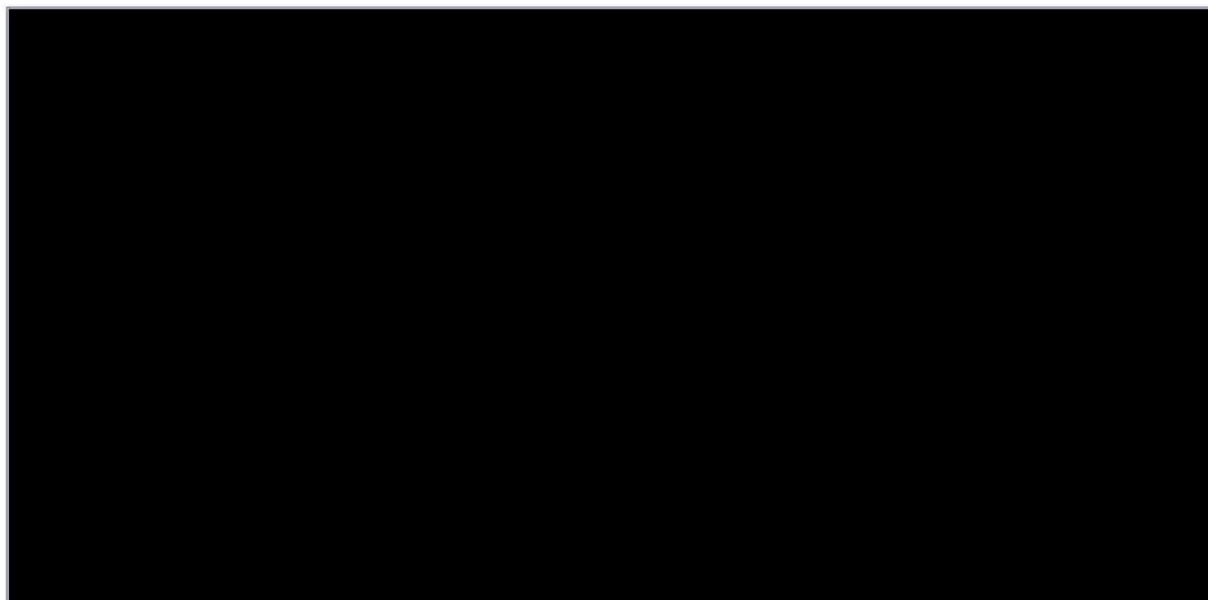


Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 11. Wyniki analizy wrażliwości. Ylpio - cała tabletką vs TEL 80 + IND 2,5.

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta		Perspektywa wspólna	
	Δ koszty	Różnica vs BC	Koszty	Różnica vs BC	Koszty	Różnica vs BC
BC	████	█	████	█	████	█
SA 1	████	██	████	████	████	██
SA 2	████	██	████	██	████	██
SA 3	████	████	████	████	████	████
SA 4	████	██	████	██	████	██

Ryc. 3. Wyniki analizy wrażliwości. Ylpio - cała tabletką vs TEL 80 + IND 2,5.



Tab. 13. Cena zbytu netto za opakowanie Ylpio® (30 PDD), przy której różnica stosowania leku i komparatora (TEL 80 mg + IND 2,5 mg) jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny wnioskowanej.

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta		Perspektywa wspólna	
	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana
BC	■	■	■	■	■	■
SA 1	■	■	■	■	■	■
SA 2	■	■	■	■	■	■
SA 3	■	■	■	■	■	■
SA 4	■	■	■	■	■	■

Tab. 14. Cena zbytu netto za opakowanie Ylpio® (60 PDD), przy której różnica stosowania leku i komparatora (TEL 40 mg + IND 1,5 mg) jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny wnioskowanej.

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta		Perspektywa wspólna	
	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana
BC	■	■	■	■	■	■
SA 1	■	■	■	■	■	■
SA 2	■	■	■	■	■	■
SA 3	■	■	■	■	■	■
SA 4	■	■	■	■	■	■

9.4 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Koszty stosowania poszczególnych terapii przedstawiono w rozdziale 9.1 i 9.2. Wyniki zdrowotne (użyteczność) przyjęto na poziomie 0,89 (patrz rozdz. 8.5)

Dla Ylpio® stosowanego w dawce 1 tabletki dziennie wybrano 1 komparator, tj. TEL 80 mg + IND 2,5 mg, dla Ylpio® stosowanego ½ tabletki dziennie również wybrano 1 komparator, tj. TEL 40 mg + IND 1,5 mg, są to zatem komparatory o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów - wspomniane współczynniki dla obu porównań przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 15. Współczynnik wyników zdrowotnych i kosztów - TEL 80 mg + IND 2,5 mg.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa wspólna
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Tab. 16. Współczynnik wyników zdrowotnych i kosztów - TEL 40 mg + IND 1,5 mg.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa wspólna
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

Tab. 17. Urzędowa cena zbytu dla opakowania Ylpio® (30 PDD), przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt TEL 80 mg + IND 2,5 mg w 2 osobnych tabletkach.

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta		Perspektywa wspólna	
	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

Tab. 18. Urzędowa cena zbytu dla opakowania Ylpio® (60 PDD), przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt TEL 40 mg + IND 1,5 mg w 2 osobnych tabletkach.

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta		Perspektywa wspólna	
	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

10 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy była ocena kosztów stosowania połączenia telmisartanu i indapamidu w 1 tabletkie (lek złożony telmisartan/indapamid², TEL/IND, Ylpio®, PRO.MED.PL sp. z o.o.) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym, w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem telmisartanu i indapamidu w osobnych tabletkach w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dopuszczalne jest dzielenie 1 tabletki Ylpio® na pół (ChPL Ylpio), w związku z czym w ramach niniejszej analizy wykonano dwa osobne porównania:

- I. 1 tabletka Ylpio® dziennie, tj. telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg w 1 tabletkie w porównaniu do telmisartanu 80 mg i indapamidu 2,5 mg w dwóch osobnych tabletkach;
- II. pół tabletki Ylpio® dziennie, tj. telmisartan 40 mg/indapamid 1,25 mg w połowie tabletki w porównaniu do telmisartanu 40 mg i indapamidu 1,5 mg w dwóch osobnych tabletkach.

W związku z powyższym przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidu w połowie tabletki Ylpio® i 1,5 mg indapamidu w osobnej tabletkie wywołuje podobny efekt terapeutyczny.

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii połączeniem TEL/IND w porównaniu do TEL+IND, wykonano analizę minimalizacji kosztów. Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych oraz ocena wyłącznie kosztów obu terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta ze względu na współpłacenie.

W niniejszej analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydłużenie horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie. Tym samym, wydłużenie horyzontu czasowego nie podnosi jakości analizy, a przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi ograniczenia. Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (12 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskutowano efektów, ani kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. kosztów nabycia leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych

² W niniejszej analizie „/” oznacza preparat złożony w 1 tabletkie, natomiast „+” oznacza skojarzenie leków w osobnych tabletkach.

leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich, gdyż ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.

Pomimo licznych doniesień (m.in. Bangalore 2007, Gupta 2010, Sherill 2011) oraz wytycznych klinicznych (w tym PTNT 2019), wskazujących na wyższy *compliance* i *persistence* w przypadku leków złożonych w porównaniu do terapii skojarzonych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zgodnie z oceną analityków AOTMiT (AWA Dipperam 2018, AWA Candezek Combi 2017), w niniejszej analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym. Przyjęcie wyższego stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich dla leku złożonego Ylpio® w porównaniu do terapii skojarzonej TEL+IND mogłoby zmniejszyć oszacowane oszczędności wynikające z różnic w zużyciu leków, jednak pozytywny wpływ *compliance* na skuteczność leczenia (PTNT 2019) i związane z tym oszczędności wynikające z lepszej kontroli choroby powinny zniwelować ewentualne różnice (AWA Valtricom 2020).

W niniejszej analizie założono, że chory przyjmuje średnio 1 tabletkę dziennie, co jest zgodne z treścią ChPL dla leku Ylpio® oraz produktów leczniczych zawierających w swoim składzie telmisartan lub indapamid (przepisana dawka dobową, ang. *prescribed daily dose*, PDD). W przypadku wariantu z dzieleniem tabletki przyjęto, że pacjent będzie przyjmował pół tabletki Ylpio® dziennie (60 PDD w opakowaniu).

Uznano, że w niniejszej analizie zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined daily dose*, DDD) wg WHO (DDD WHO 2022), nie będzie dobrze odzwierciedlała rzeczywistego dawkowania leków:

- Dawkowanie leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest zmienne i dobierane indywidulanie do chorego. Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych jest co najmniej kilka różnych opakowań dla tej samej substancji czynnej w różnych dawkach. Mając na uwadze problemy ze stosowaniem się do zaleceń lekarskich często występujące u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zadaniem lekarza jest dobrać lek tak, aby schemat dawkowania był jak najprostszy, a liczba przyjmowanych tabletek - jak najmniejsza. W większości ChPL dla leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym zalecana dawka to 1 tabletkę dziennie.
- Leki wskazane w nadciśnieniu tętniczym bardzo często stosowane są również w innych schorzeniach (np. przewlekłej chorobie nerek) oraz terapiach skojarzonych z innymi lekami.
- W przypadku leków złożonych, takich jak lek Ylpio® brak jest podanej wartości DDD wg WHO.



Koszty komparatorów przyjęto w oparciu o ceny z obwieszczenia Ministra Zdrowia, ważne udziałem w rynku poszczególnych opakowań (w przeliczeniu na liczbę sprzedanych tabletek) na podstawie danych sprzedażowych NFZ za 2021 rok. W analizie wrażliwości testowano koszty ponoszone przez NFZ na podstawie wartości refundacji wg komunikatu DGL, w celu uwzględnienia opakowań bezpłatnie wydawanych seniorom. W kolejnych wariantach analizy wrażliwości uwzględniono możliwość bezpłatnego wydawania preparatu Ylpio® seniorom, jak również minimalną i maksymalną cenę komparatora zgodnie z Obwieszczeniem MZ.

W celu oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla technologii opcjonalnych, przyjęto efekt zdrowotny równy 0,89, tj. średnią pochodzącą z 4 różnych zestawów danych, uwzględniających pacjentów z wyrównanym i niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym lub dekrement użyteczności związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, które dawały bardzo zbliżony wynik końcowy. Ze względu na brak innych danych, odsetek chorych z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym w przypadku stosowania połączenia sartanu i diuretyku przyjęto na poziomie 78,1% w oparciu o wyniki badania Dziwura-Ogonowska 2012.

Podstawę limitu w grupie 45.0 stanowi lek Avasart Plus® 5+160 mg. W związku z tym, koszty stosowania Ylpio® z perspektywy NFZ są stałe, niezależnie od wariantu analizy. Tym samym, niemożliwe było oszacowanie progowej ceny zbytu netto Ylpio®, przy której różnica kosztów stosowania interwencji i komparatora z perspektywy NFZ jest równa zero, jak również progowej urzędowej ceny zbytu Ylpio®, przy której koszt stosowania Ylpio® z perspektywy NFZ nie jest wyższy niż koszt komparatora.

W analizie wykazano, że stosowanie Ylpio® związane jest z oszczędnościami dla Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przyjętego wariantu analizy. Uwzględnienie rzeczywistych kosztów komparatorów zgodnie z wartością refundacji wg komunikatu DGL spowodowało, że różnica pomiędzy kosztem stosowania Ylpio® a komparatorem z perspektywy NFZ była jeszcze większa. Z kolei uwzględnienie bezpłatnego udostępniania Ylpio® seniorom w ramach katalogu D spowodowało wzrost kosztów dla NFZ w związku z zakupem leku, jednak nadal były one niższe niż w przypadku komparatorów (przy uwzględnieniu kosztów wg komunikatu DGL).

Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta koszty stosowania Ylpio® również są niższe w porównaniu do terapii skojarzonej TEL+IND w 2 osobnych tabletkach w większości wariantów analizy, co przy wskazanych powyżej oszczędnościach dla NFZ oznacza również oszczędności dla pacjenta. Jedynie w przypadku porównania kosztów stosowania Ylpio® z najtańszym skojarzeniem TEL+IND wykazano dodatkowe wydatki z perspektywy wspólnej, co przy oszczędnościach dla NFZ oznacza dodatkowe wydatki dla pacjenta. Zgodnie z licznymi doniesieniami (m.in. Bangalore 2007, Gupta 2010, Sherill 2011) oraz wytycznymi PTNT 2019 stosowanie produktu złożonego w leczeniu nadciśnienia tętniczego związane jest z podniesieniem komfortu pacjenta, a mniejsza liczba tabletek i wygoda dawkowania, przekładają się na poprawę szeroko pojętej współpracy pacjenta z lekarzem (*adherence*), zarówno mierzoną stopniem stosowania się do zaleceń (*compliance*), jak i wytrwałością terapeutyczną (*persistance*), co pozwala na dalsze zwiększenie skuteczności leczenia hipotensyjnego. Wskazana powyżej wartość dodana związana z minimalizowaniem liczby tabletek stosowanych jednocześnie uzasadnia ewentualne wyższe wydatki dla pacjenta.

Analiza kosztów leków złożonych w grupie limitowej 45.0 (tylko najwyższe dawki, pominięto połączenia z hydrochlorotiazydem ze względu na brak refundowanych preparatów

hydrochlorotiazydu w monoterapii) z perspektywy pacjenta wskazuje, że koszt terapii dwulekowej w postaci 1 tabletki jest wyższy w porównaniu do kosztów terapii dwulekowej podawanej w 2 osobnych tabletkach

Tab. 19. Analiza dopłat pacjenta w przypadku aktualnie stosowanych terapii dwulekowych.

Substancja czynna	Lek	Lek złożony w 1 tabletkę, PLN/30 PDD	Skojarzenie leków w 2 tabletkach*, PLN/30 PDD
Walsartan, amlodypina	Avasart Plus, tabl. powł., 10+160 mg		
	Dipperam, tabl. powł., 10+160 mg		
	Dipperam, tabl. powł., 10+160 mg		
Kandesartan, amlodypina	Camlocor, tabl., 16 + 10 mg		
	Candezek Combi, kapsułki twarde, 16 + 10 mg		
	Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 10 mg		
	Caramlo, tabl., 16 + 10 mg		
Losartan, amlodypina	Alortia, tabl. powł., 100+10 mg		
Telmisartan, amlodypina	Telam, tabl., 80+10 mg		
	Teldipin, tabl., 80+10 mg		

* o najniższej dopłacie świadczeniobiorcy za tabletkę.

Otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie finansowania preparatu Ylpio®, oferując terapię alternatywną w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym. Należy pamiętać, że obecnie w ramach wykazu leków refundowanych nie ma żadnego leku złożonego zawierającego w swoim składzie sartan i diuretyk tiazydopodobny. Ylpio® będzie zatem jedyną opcją terapeutyczną dla chorych z nadciśnieniem tętniczym, zawierających w 1 tabletkę sartan i diuretyk tiazydopodobny, tj. telmisartan i indapamid.

11 Wyniki i wnioski końcowe

Wprowadzenie finansowania Ylpio® będzie się wiązało z mniejszymi kosztami w porównaniu do terapii skojarzonej telmisartanem i indapamidem w 2 osobnych tabletkach zarówno z perspektywy NFZ, jak i pacjenta, a więc też wspólnej NFZ i pacjenta.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie finansowania preparatu Ylpio®, oferując terapię alternatywną w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym. Należy pamiętać, że obecnie w ramach wykazu leków refundowanych nie ma żadnego leku złożonego zawierającego w swoim składzie sartan i diuretyk tiazydopodobny. Ylpio® będzie

zatem jedyną opcją terapeutyczną dla chorych z nadciśnieniem tętniczym, zawierających w 1 tabletkie sartan i diuretyk tiazydopodobny, tj. telmisartan i indapamid.

Dla zapewnienia dostępu chorym do nowoczesnej terapii ograniczającej liczbę stosowanych tabletek wnioskowane jest finansowanie Ylpio® w ramach wykazu leków refundowanych poprzez włączenie do istniejącej grupy limitowej 45.0.

12 Aneks

12.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano analiz ekonomicznych dotyczących opłacalności leczenia połączenia telmisartanu i indapamidu.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (Tab. 20-Tab. 23) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [SIGN search filters].

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani do jednostki chorobowej ze względu na małą liczbę zapytań. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty czy języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 19 lipca 2022 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]

Kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 8.7.1.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 19 lipca 2022 r. nie zidentyfikowano publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM/PRISMA (Moher 1999, Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 5.

Tab. 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia telmisartanu i indapamidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 19.07.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	259 131
#2	Cost allocation [mh]	2 015
#3	Cost-benefit analysis [mh]	90 213
#4	Cost control [mh]	34 026
#5	Cost savings [mh]	12 601
#6	Cost of illness [mh]	32 218
#7	Cost sharing [mh]	4 720
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	259 131
#9	telmisartan [mh] or telmisartan [tw] or "BIBR 277" [tw]	2 669
#10	indapamide [mh] or indapamide [tw] or "S 1520" [tw] or "SE 1520" [tw]	1 433
#11	ylpio [tw]	0
#12	(#9 AND #10) OR #11	10
#13	#8 AND #12	0

Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia telmisartanu i indapamidu w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 19.07.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'cost benefit analysis' /exp	91 004
#2	'cost effectiveness analysis' /exp	169 926
#3	'cost of illness' /exp	20 588
#4	'cost control' /exp	73 528
#5	'cost minimization analysis' /exp	3 799
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	325 425
#7	'telmisartan' /exp or telmisartan or 'BIBR 277'	9 294
#8	'indapamide' /exp OR indapamide OR 'S 1520' or 'SE 1520'	6 258
#9	ylpio	0
#10	(#7 AND #8) OR #9	553
#11	#6 AND #10	15

Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia telmisartanu i indapamidu w systemie bazy *the Cochrane Library* z datą odcięcia 19.07.2022 r.

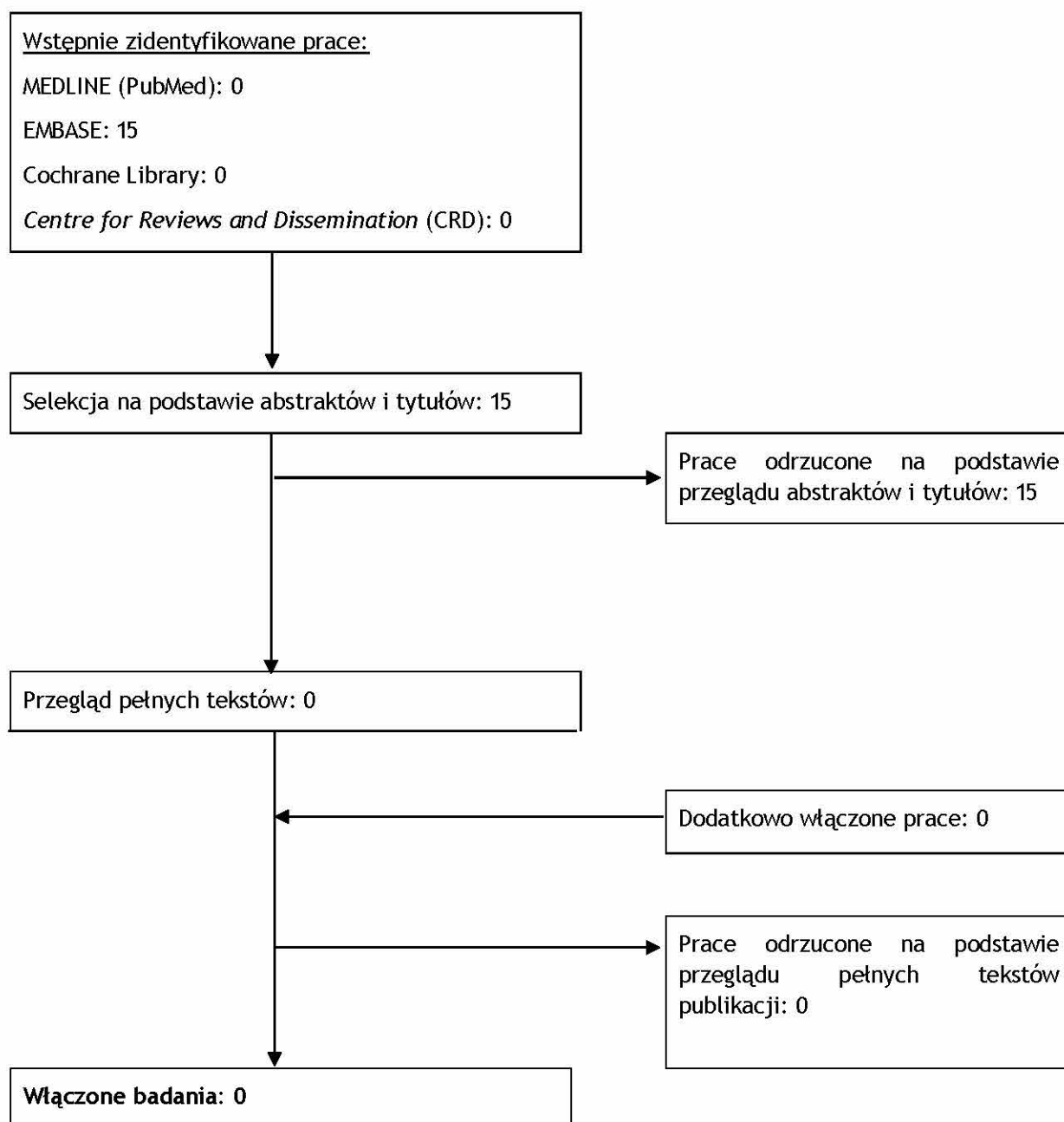
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] explode all trees	11 515
#2	MeSH descriptor: [Cost Allocation] explode all trees	3
#3	MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees	7 762
#4	MeSH descriptor: [Cost Control] explode all trees	608
#5	MeSH descriptor: [Cost Savings] explode all trees	452
#6	MeSH descriptor: [Cost of Illness] explode all trees	864
#7	MeSH descriptor: [Cost sharing] explode all trees	43
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	11 515
#9	MeSH descriptor: [Telmisartan] explode all trees OR telmisartan	1 408
#10	MeSH descriptor: [Indapamide] explode all trees OR indapamide	716
#11	ylpio	0
#12	(#9 AND #10) OR #11	55
#13	#8 AND #12	0

Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia telmisartanu i indapamidu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 19.07.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	cost	22 534
#2	telmisartan	38
#3	indapamide	16
#4	ylpio	0
#5	(#2 AND #3) OR #4	3

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#6	#1 AND #5	0

Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla połączenia telmisartanu i indapamidu - diagram QUOROM/PRISMA (Moher 1999, Moher 2009).



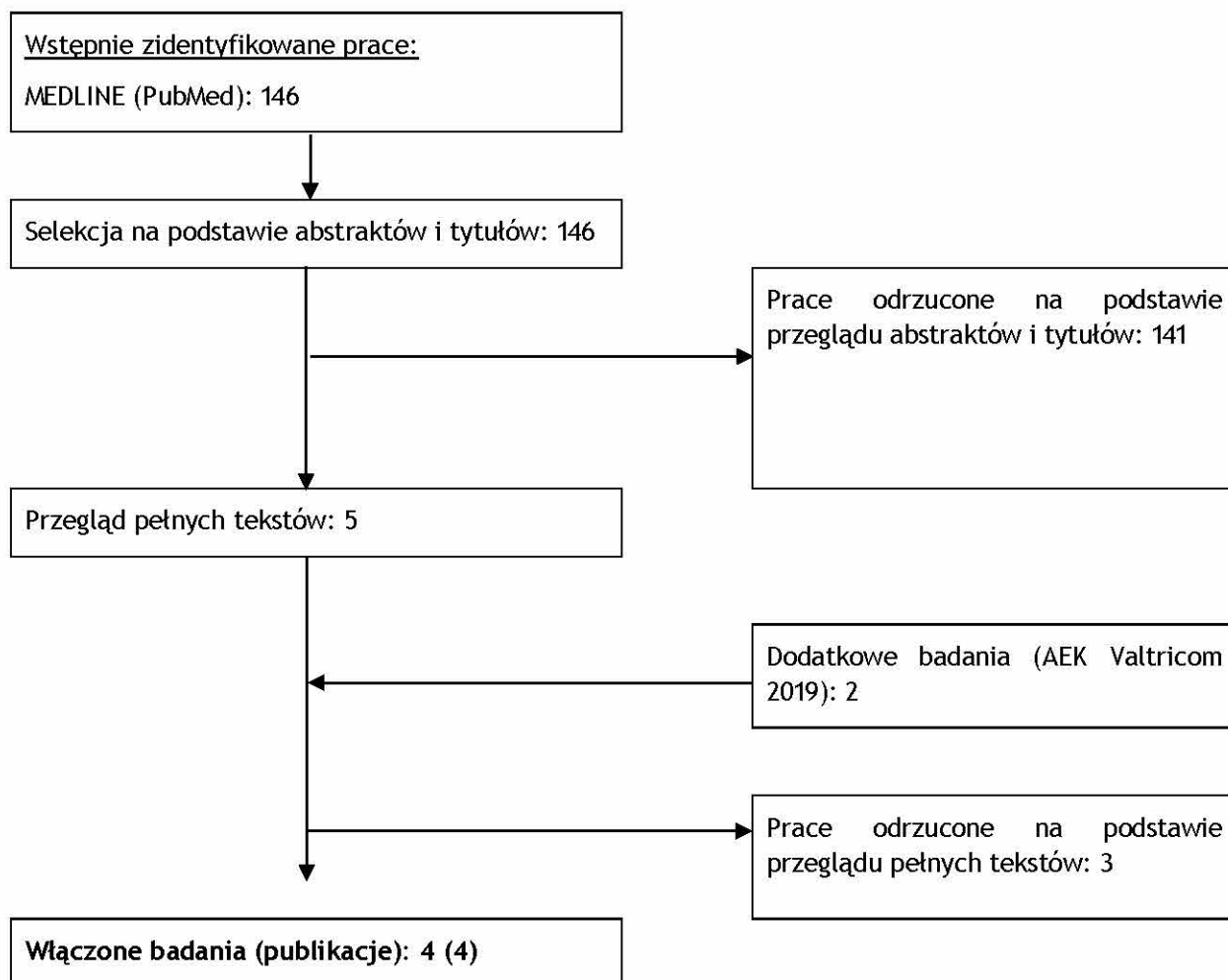
12.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych (nadciśnienie tętnicze) w bazie MEDLINE (PubMed), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań (diagram QUOROM/PRISMA; Moher 1999/Moher 2009) oraz spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z przeglądu.

Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w nadciśnieniu tętniczym w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 19.07.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	hypertension [MeSH Terms] or hypertension [tw] or high blood pressure* [tw]	545 495
#2	Euroqol [tw] OR EQ-5D [tw]	14 245
#3	#1 AND #2	316
#4	#3 Filters: from 2019-2022	146

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w nadciśnieniu tętnicznym - diagram QUOROM/PRISMA (Moher 1999, Moher 2009).



Tab. 25. Spis badań użyteczności włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Aktualizacja wyszukiwania		
1	Jordan 2022	Jordan AN, Anning C, Wilkes L, Ball C, Pamphilon N, Clark CE, Bellenger NG, Shore AC, Sharp ASP, Valderas JM. Cross-cultural adaptation of the Spanish MINICHAL instrument into English for use in the United Kingdom. Health Qual Life Outcomes. 2022 Mar 4;20(1):39.
2	Sánchez-Iriso 2019	Sánchez-Iriso E, Errea Rodríguez M, Cabasés Hita JM. Valuing health using EQ-5D: The impact of chronic diseases on the stock of health. Health Econ. 2019 Dec;28(12):1402-1417.
Badania włączone w ramach AEK Valtricom 2019		
3	Marques da Silva 2015	Marques da Silva P, Haag U, Guest JF, Brazier JE, Soro M. Health-related quality of life impact of a triple combination of olmesartan

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		medoxomil, amlodipine besylate and hydrochlorothiazide in subjects with hypertension. Health Qual Life Outcomes. 2015 Feb 21;13:24.
4	Burström 2001	Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden. Health Policy. 2001 Jan;55(1):51-69.

Tab. 26. Spis badań użyteczności wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Masyuko S, Ngongo CJ, Smith C, Nugent R. Patient-reported outcomes for diabetes and hypertension care in low- and middle-income countries: A scoping review. PLoS One. 2021 Jan 15;16(1):e0245269.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
2	Seston EM, Magola E, Bower P, Chen LC, Jacobs S, Lewis PJ, Steinke D, Willis SC, Schafheutle EI. Supporting patients with long-term conditions in the community: Evaluation of the Greater Manchester Community Pharmacy Care Plan Service. Health Soc Care Community. 2020 Sep;28(5):1671-1687.	Brak wartości użyteczności osobno dla nadciśnienia.
3	Chen TY, Kao CW, Cheng SM, Chang YC. Effect of Home Medication Titration on Blood Pressure Control in Patients With Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Med Care. 2019 Mar;57(3):230-236.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.

12.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 27. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	9.1	Tak
	b) analizę wrażliwości,	9.2	Tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	8.7.1, 12.1	Tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	9.1, 9.4	Tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	9.1	Tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	9.4	Tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	8.1.1, 8.3, 8.6	Tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	8.1, 8.6	Tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy	Tak
3	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	9	Tak
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	9.3	Tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	☐	☐
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	☐	☐
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	9	Tak
	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	9.4	Tak
	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt. Powyżej?	9.4	Tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	8.2	Nie dotyczy
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	8.5, 12.2	Tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	8.3	Określono wartości alternatywne niepewnych parametrów
	uzasadnienie zakresów zmienności,	8.3	Tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	9.2	Tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	5, 9	Tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	5, 9	Tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	6	Tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	12.1, 12.2	Tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	Tak

Spis rycin

Ryc. 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza podstawowa - porównanie I.	29
Ryc. 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - analiza podstawowa - porównanie II.	29
Ryc. 3. Wyniki analizy wrażliwości. Ylpio - cała tabletki vs TEL 80 + IND 2,5.	30
Ryc. 4. Wyniki analizy wrażliwości. Ylpio - ½ tabletki vs TEL 40 + IND 1,5.	31
Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla połączenia telmisartanu i indapamidu - diagram QUOROM/PRISMA (Moher 1999, Moher 2009).	44
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w nadciśnieniu tętnicznym - diagram QUOROM/PRISMA (Moher 1999, Moher 2009).	46

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.....	10
Tab. 2. Wnioskowana cena Ylpio® (dane Wnioskodawcy).	13
Tab. 3. Koszt dziennej terapii Ylpio oraz TEL+IND (perspektywa NFZ/pacjenta/wspólna).	21
Tab. 4. Scenariusze analizy wrażliwości.....	21
Tab. 5. Wartości użyteczności związane z nadciśnieniem tętniczym zidentyfikowane w ramach wyszukiwania.	24
Tab. 6. Wartości użyteczności w populacji ogólnej polskiej u osób w wieku 55-64 lata. ...	25
Tab. 7. Oszacowane wartości użyteczności u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych telmisartanem i indapamidem.	25
Tab. 8. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.	26
Tab. 9. Koszt dziennej terapii lekami będących przedmiotem niniejszej analizy (perspektywa NFZ/pacjenta/wspólna).	26
Tab. 10. Wyniki analizy podstawowej: koszty zakupu leków (PLN/rok).....	28
Tab. 11. Wyniki analizy wrażliwości. Ylpio - cała tabletki vs TEL 80 + IND 2,5.	30
Tab. 12. Wyniki analizy wrażliwości. Ylpio - ½ tabletki vs TEL 40 + IND 1,5.....	31
Tab. 13. Cena zbytu netto za opakowanie Ylpio® (30 PDD), przy której różnica stosowania leku i komparatora (TEL 80 mg + IND 2,5 mg) jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny wnioskowanej.....	32
Tab. 14. Cena zbytu netto za opakowanie Ylpio® (60 PDD), przy której różnica stosowania leku i komparatora (TEL 40 mg + IND 1,5 mg) jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny wnioskowanej.....	32
Tab. 15. Współczynnik wyników zdrowotnych i kosztów - TEL 80 mg + IND 2,5 mg.	33
Tab. 16. Współczynnik wyników zdrowotnych i kosztów - TEL 40 mg + IND 1,5 mg.....	33
Tab. 17. Urzędowa cena zbytu dla opakowania Ylpio® (30 PDD), przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt TEL 80 mg + IND 2,5 mg w 2 osobnych tabletkach.....	33
Tab. 18. Urzędowa cena zbytu dla opakowania Ylpio® (60 PDD), przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt TEL 40 mg + IND 1,5 mg w 2 osobnych tabletkach.	34
Tab. 19. Analiza dopłat pacjenta w przypadku aktualnie stosowanych terapii dwulekowych.	38
Tab. 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia telmisartanu i indapamidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 19.07.2022 r.	41
Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia telmisartanu i indapamidu w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 19.07.2022 r.	42
Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia telmisartanu i indapamidu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 19.07.2022 r.	42
Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia telmisartanu i indapamidu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> z datą odcięcia 19.07.2022 r.	42

Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w nadciśnieniu tętniczym w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 19.07.2022 r.....	45
Tab. 25. Spis badań użyteczności włączonych do przeglądu.....	46
Tab. 26. Spis badań użyteczności wykluczonych z przeglądu.	47
Tab. 27. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).	47

Bibliografia

- AE Valtricom 2019** HealthQuest. Amlodypina+walsartan+hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza ekonomiczna. Warszawa, listopad 2019.
- AKL Ylpio 2022** [redacted] Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. Analiza kliniczna. Warszawa 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. 2016.
- APD Ylpio 2022** [redacted]. Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2022.
- Athanasakis 2012** Athanasakis K, Souliotis K, Tountas Y, Kyriopoulos J, Hatzakis A. A cost-utility analysis of hypertension treatment in Greece: assessing the impact of age, sex and smoking status, on outcomes. *J Hypertens.* 2012 Jan;30(1):227-34.
- AWA Dipperam 2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Dipperam (amlodypinum + valsartanum) we wskazaniu: leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 18 października 2018 r.
- AWA Teldipin 2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Teldipin (telmisartan + amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 14 czerwca 2018 r.
- AWA Valtricom 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Valtricom (Amlodypinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 27 lutego 2020 r.
- Bangalore 2007** Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007 Aug;120(8):713-9.
- Burström 2001** Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden. *Health Policy.* 2001 Jan;55(1):51-69.
- DDD WHO 2022** ATC/DDD Index 2022. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 19.07.2022 r.].
- DGL 2021** Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - grudzień 2021 r.
- Dziwura-Ogonowska 2012** Dziwura-Ogonowska J, Miazgowski T, Głowala J, Piekarska A, Jurago R, Tykarski A, Widecka K. Ocena poprawy skuteczności leczenia i współpracy pacjent-lekarz u chorych na nadciśnienie tętnicze stosujących złożone preparaty hipotensyjne. *Arterial Hypertension* 2012;16(6):338-344.
- Golicki 2015** 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.

Golicki 2021	Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2021 May 25;131(5):484-486.
Gupta 2010	Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. <i>Hypertension.</i> 2010 Feb;55(2):399-407.
Jordan 2022	Jordan AN, Anning C, Wilkes L, Ball C, Pamphilon N, Clark CE, Bellenger NG, Shore AC, Sharp ASP, Valderas JM. Cross-cultural adaptation of the Spanish MINICHAL instrument into English for use in the United Kingdom. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2022 Mar 4;20(1):39.
Marques da Silva 2015	Marques da Silva P, Haag U, Guest JF, Brazier JE, Soro M. Health-related quality of life impact of a triple combination of 55lmesartan medoxomil, amlodipine besylate and hydrochlorothiazide in subjects with hypertension. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2015 Feb 21;13:24.
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S I wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses.</i> <i>Lancet</i> 1999; 354:1896-900.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PloS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097.
NFZ 2019	NFZ o zdrowiu. Nadciśnienie tętnicze. Warszawa, maj 2019. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-nfz-nadcisnienie-tetnicze,7352.html [dostęp 19.07.2022 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <i>Dz.U.</i> 2021.74.
Rozporządzenie RM 2021	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2021 r. W sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2022 r. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210001690 [dostęp 19.07.2022 r.].
Sánchez-Iriso 2019	Sánchez-Iriso E, Errea Rodríguez M, Cabasés Hita JM. Valuing health using EQ-5D: The impact of chronic diseases on the stock of health. <i>Health Econ.</i> 2019 Dec;28(12):1402-1417.
Schwander 2009	Schwander B, Gradl B, Zöllner Y, Lindgren P, Diener HC, Lüders S, Schrader J, Villar FA, Greiner W, Jönsson B. Cost-utility analysis of eprosartan compared to enalapril in pri-mary prevention and nitrendipine in secondary prevention in Europe—the HEAL TH model. <i>Value Health.</i> 2009 Sep;12(6):857-71.
SIGN Search filters	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/ [dostęp 19.07.2022 r.].
Sherill 2011	Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. <i>J Clin Hypertens (Greenwich).</i> 2011 Dec;13(12):898-909.

**Ustawa
refundacyjna
2011**

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).