



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Ylpio (telmisartan + indapamid)
we wskazaniu:**

**leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego
samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie
tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas
jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu
w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.7.2022

Data ukończenia: 17.11.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (PRO.MED.CS Praha a.s.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (PRO.MED.CS Praha a.s.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (PRO.MED.CS Praha a.s.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin – converting enzyme inhibitors)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ARBs	antagoniści receptora angiotensyny II, sartany (ang. angiotensin receptor blockers)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BC	analiza podstawowa (ang. base case analysis)
BIA	analiza wpływu na budżet
CCB	bloker kanału wapniowego (ang. calcium channel blocker)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IND	indapamid
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia / Minister Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NT	Nadciśnienie tętnicze
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)

PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. population, intervention, comparison, outcome)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2014 poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz. 74):
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
SA	analiza wrażliwości (ang. sensitivity analysis)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TEL	telmisartan
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 64, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	10
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	24
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	25
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	25
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	25

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	25
4.3.	Komentarz Agencji	25
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	27
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	27
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	27
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	28
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	30
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	30
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	30
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	31
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	32
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	33
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	34
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	34
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	34
5.4.	Komentarz Agencji	34
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	36
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	36
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	36
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	36
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	38
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	40
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	40
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	43
6.4.	Komentarz Agencji	43
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	44
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	45
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	46
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	47
11.	Kluczowe informacje i wnioski	48
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	50
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	51
14.	Źródła.....	52
15.	Załączniki.....	53

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.09.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1900.2022.4.DŻY

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **Ylpio, Telmisartanum + Indapamidum, Tabletki, 80 mg + 2,5 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05909991463557**
- Wnioskowane wskazanie:

We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny
PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1
Michle, 140 00 Praha 4
Republika Czeska

Wnioskodawca
PRO.MED.CS Praha a.s.
Česká republika, 140 00, Praha 4, Michle,
Telčská, 377/1,

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ylpio, Telmisartanum + Indapamidum, Tabletki, 80 mg + 2,5 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05909991463557
Kod ATC	Leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści angiotensyny II i leki moczopędne, kod ATC: C09CA07
Substancja czynna	Telmisartan + indapamid
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego YLPIO wynosi jedną tabletkę raz na dobę. Produkt leczniczy może być podawany u pacjentów, których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego podawania produktów zawierających osobno telmisartan i indapamid. Dawka musi odpowiadać dawkom podawanym podczas poprzednio stosowanego leczenia.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p><u>Telmisartan</u> Telmisartan jest czynnikiem po podaniu doustnym, swoistym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT1). Dzięki wysokiemu powinowactwu, telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT1 receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II (...) U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godzinach.</p> <p><u>Indapamid</u> Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierającą pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych, działających poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków i w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywołując działanie przeciwnadciśnieniowe.</p>

Źródło: ChPL Ylpio, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp: 07.11.2022)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	30.08.2021, URPL (na podstawie procedury zdecentralizowanej nr CZ/H/0819/002/DC)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy YLPIO jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
Status leku sierociego	Nd.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nd.

Źródło: ChPL Ylpio, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp: 07.11.2022)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ylpio nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowana jest refundacja produktu Ylpio w leczeniu zastępczym tj. u pacjentów u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. Wnioskowane wskazanie zgodne jest ze wskazaniem rejestracyjnym produktu. Refundacja produktów złożonych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako terapii uzupełniającej lub zastępczej jest powszechną praktyką i dotyczy wszystkich skojarzeń z wyłączeniem refundowanych aktualnie skojarzeń diuretyków i diuretyków tiazydowych.

W ramach analiz Wnioskodawca założył, że pacjenci stosujący obecnie terapię skojarzoną TEL 40 mg i IND 1,5 mg, będą mogli otrzymać połowę tabletki Ylpio, tj. TEL 40 mg/IND 1,25 mg. Zgodnie z zapisami ChPL Ylpio: „Produkt leczniczy YLPIO jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym”. Należy jednak zauważyć, że obecnie nie jest finansowany, ani nie jest dopuszczony do obrotu żaden produkt zawierający indapamid o mocy 1,25 mg, zaś charakterystyki produktów leczniczych zawierających 2,5 mg indapamidu nie dopuszczają podziału tabletki¹. W związku z powyższym, wydaje się iż aktualnie pacjenci nie mają dostępu do indapamidu w dawce 1,25 mg, czyli dawki odpowiadającej połowie tabletki produktu Ylpio. W odpowiedzi na wątpliwości Agencji w tej sprawie, Wnioskodawca dostarczył ekspertyzę zgodnie z którą TEL 40 mg + IND 1,5 mg oraz połowę tabletki Ylpio można stosować zamiennie. Eksperti ankietyowani przez Agencję również potwierdzili poprawność powyższego założenia.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt Ylpio spełnia kryteria kwalifikacji do odpłatności 30%

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

¹ <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp: 3.10.2022)

Grupa limitowa

Aktualnie nie ma w Polsce refundowanego preparatu złożonego z telmisartanu i indapamidu. Zgodnie z dotychczasową praktyką wszystkie preparaty zawierające połączenie antagonisty receptora angiotensyny II oraz diuretyku umieszczone są w grupie limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Nadciśnienie tętnicze pierwotne (samoistne) to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w pierwotnym nie udaje się wykryć jednoznacznej przyczyny.

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg.

Źródło: Szczeklik 2021

Klasyfikacja

W zależności od etiologii nadciśnienie tętnicze dzieli się na:

- 1) pierwotne – bez jednoznacznej przyczyny, spowodowane różnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi; stanowi $>90\%$ przypadków;
- 2) wtórne – o znanej przyczynie.

Źródło: Szczeklik 2021

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

RCT — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SCT — skurczowe ciśnienie tętnicze

Rysunek 1. Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego. Stopniowanie nadciśnienia tętniczego (NT) jest właściwe jedynie dla pomiarów gabinetowych [PTNT 2019]

Źródło: Zalecenie PTNT 2019

Epidemiologia

Szacuje się, że liczba dorosłych o podwyższonym ciśnieniu krwi wzrosła z 594 milionów w 1975 do 1,13 miliarda w 2015 roku, głównie w krajach mało oraz średnio rozwiniętych i w 2015 roku ok. 20% kobiet oraz 24% dorosłych mężczyzn na świecie miało nadciśnienie tętnicze. Najwyższy odsetek mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym odnotowano w krajach Europy Środkowo-Wschodniej—w Chorwacji, na Łotwie, Litwie, Węgrzech oraz w Słowenii. Natomiast pięć krajów o najwyższym odsetku kobiet z nadciśnieniem tętniczym to kraje afrykańskie: Niger, Czad, Mali, Burkina Faso, Somalia. W krajach tych ok. 30% kobiet miało nadciśnienie tętnicze.

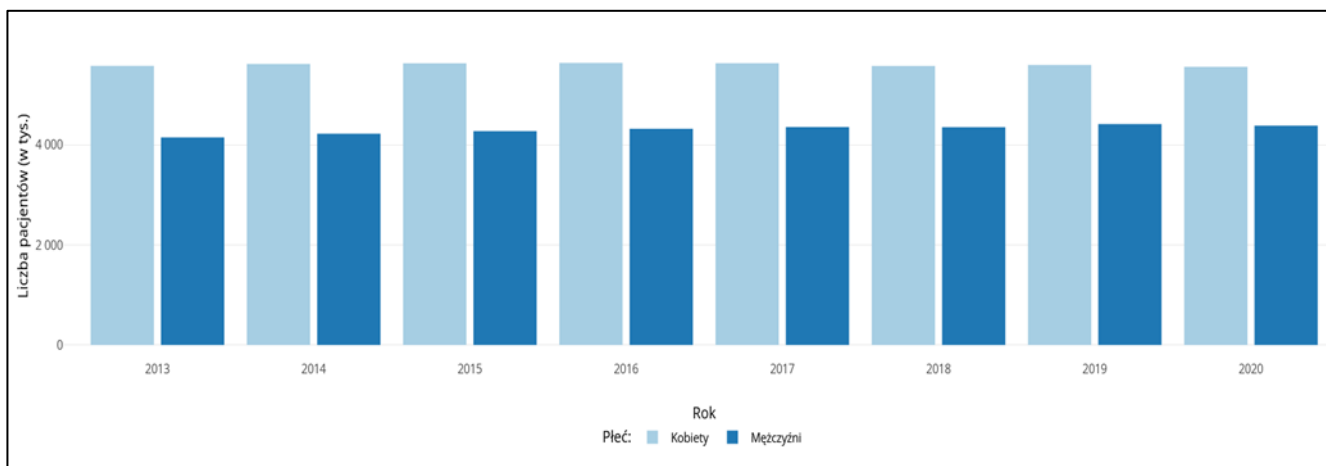
Źródło: Raport NFZ 2019

Dane z ostatnich 20 lat wskazują na wzrost rozpowszechnienia NT w Polsce. Według badania NATPOL 2011, w którym wyniki opracowano na podstawie pomiarów wykonanych podczas dwóch oddzielnych wizyt, rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego wśród osób w wieku 18–79 lat w ciągu 10 lat wzrosło z 30% do 32%,

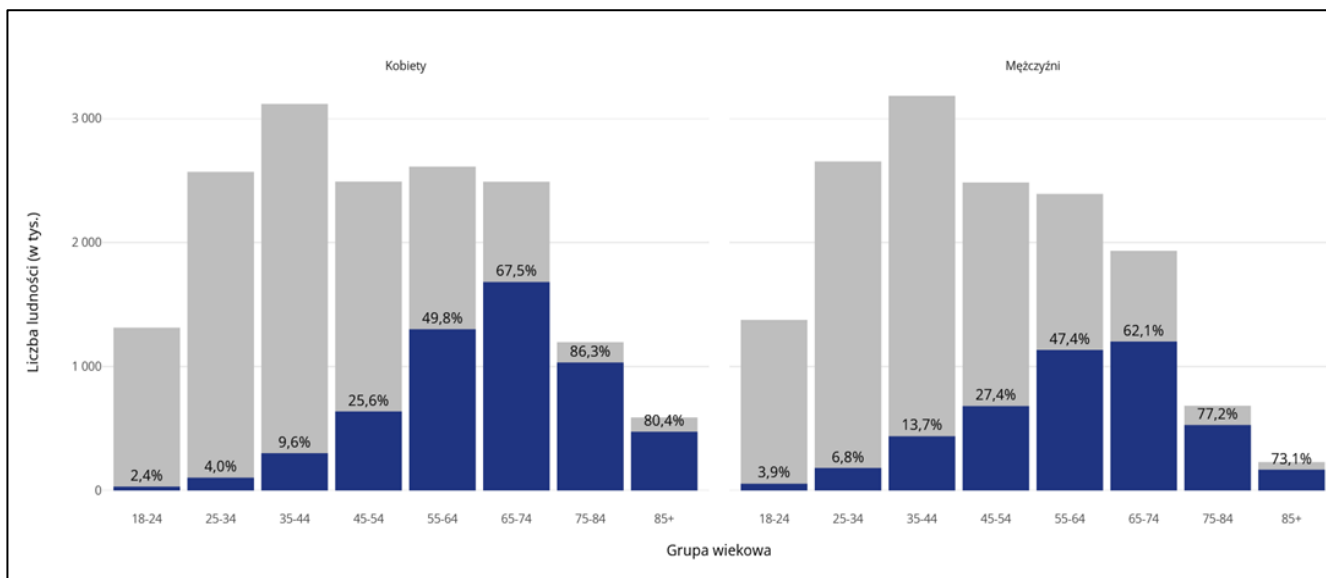
czyli dotyczy 9,5 milionów osób. Do tej liczby należy dodać, na podstawie rezultatów badania POLSENIOR, ponad milion osób z nadciśnieniem tętniczym po 80. rż. Z kolei w badaniu WOBASZ II z 2014 roku częstość występowania podwyższonego ciśnienia tętniczego wśród dorosłych Polaków w wieku 19–99 lat, oceniona na podstawie pomiarów wykonanych podczas jednej wizyty, wynosiła 42,7%. Odsetek pacjentów, u których rozpoznano wcześniej nadciśnienie tętnicze, wynosił 59,3%, leczenie wdrożono u 46,1% chorych, a kontrolę CT uzyskano u 23% badanych.

Źródło: Zalecenie PTNT 2019

Według danych NFZ w 2020 r. w Polsce żyło ok. 9,9 mln dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym, w tym ok. 5,5 mln kobiet oraz 4,4 mln mężczyzn. Z kolei współczynnik chorobowości na 100 tys. dorosłej ludności wynosił 317,5.



Rysunek 2. Chorobowość w Polsce w poszczególnych latach



Rysunek 3. Liczba i odsetek ludności chorej na nadciśnienie tętnicze w 2020 r.

Źródło: NFZ raport o zdrowiu: nadciśnienie tętnicze

Rokowanie

Obecność którejkolwiek z chorób sercowo-naczyniowych i nerek wiąże się z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i wymaga niezwłocznego intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego. Zwiększone zagrożenie stwarza również pojawienie się powikłań narządowych związanych z NT.

Obniżenie ciśnienia tętniczego (nawet niewielkie) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu.

Źródło: Szczeklik 2021

Najczęściej występujące powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego to: przerost mięśnia lewej komory serca, przyspieszenie zmian miażdżycowych w naczyniach, zwłaszcza tętnicach, upośledzenie funkcji nerek i rozwój ich niewydolności nerek, udar mózgu, rozwarstwienie aorty.

Łagodne lub umiarkowane nadciśnienie tętnicze prowadzi zazwyczaj do powolnego uszkodzenia nerek, a objawy ich niewydolności pojawiają się rzadko, zazwyczaj po wielu latach trwania nadciśnienia tętniczego.

Źródło: Januszewicz 2002

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Do czasu zakończenia prac nad analizą, nie udało się uzyskać danych NFZ dotyczących wielkości populacji wnioskowanej.

Poniżej zestawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych.

Tabela 5. Oszacowania populacji ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli chorzy z tętnicznym nadciśnieniem samoistnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym				
Dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego	<i>„Okolo 10 mln pacjentów leczonych lekami hipotensyjnymi (z wyłączeniem rozpoznania I.50)”</i>	<i>„Okolo 140-150 tyś miesięcznie rozpoczyna terapię”</i>	<i>„Trudne do oszacowania z uwagi na brak obecnie takiego połączenia – skojarzenie stosuje (obecnie skojarzenie ARB (sartanu) i diuretyku tiazydopodobnego stosuje nieco ponad 52 tysięcy pacjentów leczonych 2 lekami)”</i>	<i>„Dane NFZ w posiadaniu w związku z przygotowaniem raportu dotyczącego terapii NT”</i>
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie hipertensjologii	<i>„Szacuje się, że w Polsce ok.9-10 mln chorych wymaga leczenia lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze krwi (z wykluczeniem rozpoznania I.50)”</i>	<i>„Przyjmuje się, że w przybliżeniu 135-145 tysięcy chorych w skali miesiąca rozpoczyna leczenie hipotensyjne”</i>	<i>„Określenie odsetka chorych jest stosunkowo trudne ze względu na brak takiego połączenia w użyciu-jakkolwiek można przypuszczać, że skojarzenie sartanu z tiazydopodobnym diuretykiem może stosować ok 50-52 tysięcy chorych leczonych dwoma lekami”</i>	<i>„Informacje oparte są na danych NFZ, a które są w posiadaniu ze względu na przygotowywany raport przedstawiający sytuację leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce”</i>

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli chorzy z tętniczym nadciśnieniem samoistnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym				
<p>Dr hab. n. med. Jacek Lewandowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii</p>	<p>„Według wybranych polskich badań epidemiologicznych przeprowadzonych w latach 1997–2017 nadciśnienie tętnicze występuje u od 29% (NATPOL PLUS) do 45% (WOBASZ II) dorosłej populacji oraz nawet u 75% osób w wieku 65 r.ż. i powyżej - PolSenior.. Maksymalnie na NT choruje zatem w Polsce ok. 13 mln dorosłych”</p>	<p>„Obecna szacowana liczba nowych zachorowań to ok. 50 tys.”</p>	<p>„Wg danych epidemiologicznych i rynkowych leki hipotensyjne z 5 grup podstawowych otrzymuje około 50% chorych (7 mln) z tego oceniam, że około 60% połączenia sartanów (w tym telmisartanu) lub ACE inhibitora z amlodypiną i diuretykiem tiazydowym. Odsetek osób leczonych preparatem złożonym zawierającym połączenie telmisartanu z diuretykiem tiazydowym lub antagonytą wapnia szacowany jest na 5,1%. Obecnie na rynku obecne są tylko preparaty złożone zawierające telmisartan z hydrochlorotiazylem. Nie dysponuje wiedzą ile osób otrzymuje telmisartan i indapamidę”</p>	<p>“1/ Niklas A et al. Blood pressure and cholesterol control in hypertensive participants with hypercholesterolemia: results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II. Pol Arch Intern Med. 10.20452/pamw.15013 2/ Zdrojewski T, et al. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce — wyniki badania NATPOL 2011. Nadciś Tętn. 2014; 18: 116–117 3/ Tykarski A, et al. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. Kardiologia Pol. 2005; 63(supl. 4/ Małyszko, J. et al. Do we know more about hypertension in Poland after the May Measurement Month 2017?—Europe. European Heart Journal Supplements 2019; 21: D97–D100. doi:10.1093/eurheartj/suz067 Dane: IQVIA HT market sellout units 09.2021”</p>
<p>Prof. dr hab. med. Aleksander Prejbisz Past-Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego</p>	<p>„Okolo 10 mln pacjentów leczonych lekami hipotensyjnymi (z wyłączeniem rozpoznania I.50)”</p>	<p>„Okolo 150 tys miesięcznie rozpoczyna terapię”</p>	<p>„Trudne do oszacowania z uwagi na brak obecnie takiego połączenia – skojarzenie stosuje (obecnie skojarzenie ARB (sartanu) i diuretyku tiazydopodobnego stosuje nieco ponad 52 tysięcy pacjentów leczonych 2 lekami)”</p>	<p>„Dane NFZ w posiadaniu w związku z przygotowaniem raportu dotyczącego terapii NT”</p>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Stronę Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (<http://www.ptkardio.pl/Wytyczne-278>);
- Stronę Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (<https://nadciśnienietetnicze.pl>);
- National Institute for Health and Clinical Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/>);
- American College of Chest Physicians (<http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources>);
- European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org/>);
- Hypertension Canada (<https://www.hypertension.ca/en/>);
- American Society of Hypertension (<http://www.ash-us.org/>);
- European Society of Hypertension (<http://www.eshonline.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.11.2022 r. Odnaleziono jedno wytyczne krajowe (PTNT 2019) i pięć zagranicznych (ISH 2020, ESH/ESC 2018, ACC/AHA 2017, HC 2020/22, NICE 2019). Odnalezione wytyczne wymieniają 5 głównych grup terapeutycznych zalecanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego: diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia (blokery kanałów wapniowych, CCB), inhibitory enzymu konwertazy angiotensynowej (ACEi) i leki blokujące receptor angiotensyny AT1 (ARB, sartany).

Większość odnalezionych wytycznych (PTNT, ISH, ESH/ESC, HC) zaleca rozpoczęcie terapii NT od dwuskładnikowego leczenia skojarzonego: ACEi lub ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy lub CCB, podkreślając że monoterapia powinna być rozważona tylko w określonych przypadkach. W przypadku niepowodzenia leczenia skojarzonego dwoma lekami, zaleca się włączenie trzeciego leku, aby uzyskać połączenie: ACEi lub ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy + CCB. Włączenie dodatkowego leku (spoza wymienionych jako podstawowe, np. spironolakton) jest zalecane nie wcześniej niż w trzeciej linii leczenia.

Spośród odnalezionych wytycznych 5 z 6 wskazują SPC jako preferowaną formę leczenia wieloskładnikowego. Wytyczne nie wskazują na konkretne produkty lecznicze, ani też na konkretne połączenia substancji, a jedynie na zalecane połączenia grup terapeutycznych. Wnioskowany produkt leczniczy Ylpio składa się z blokera receptora angiotensyny, ARB (telmisartan) oraz z diuretyka tiazydopodobnego (indapamid), zawiera więc połączenie grup substancji rekomendowane przez wytyczne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTNT 2019 (Polska)	<p><u>I linia leczenia</u></p> <p>W niepowikłanym NT, a także w większości przypadków NT powikłanego lub z chorobami towarzyszącymi, za wyjątkiem NT w ciąży, w I i II rzucie rekomenduje się terapię hipotensyjną z zastosowaniem preparatów z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych, w przypadku których udowodniono korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, - b-adrenolityki, - antagoniści wapnia, - inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi), - leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II (sartany, ARB). <p>Z wyjątkiem określonych grup pacjentów (m.in. kobiety planujące ciążę, osoby młode, osoby z 1. stopniem NT w wieku 65-80 lat) zaleca się rozpoczęcie terapii od dwuskładnikowego SPC: ACE-I lub ARB + diuretyk tiazydopodobny (ew. tiazydowy) lub dihidropirydynowy antagonistę wapnia.</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>W razie niepowodzenia w unormowaniu ciśnienia krwi, podstawowa strategia zakłada wdrożenie leczenia trójskładnikowym SPC: ACE-I lub ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy + dihidropirydynowy antagonistę wapnia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>III linia leczenia</u></p> <p>Zalecanym podejściem w przypadku nieskuteczności trójskładnikowego SPC jest uzupełnienie terapii o dodatkowy lek, np. spironolakton.</p> <p><i>Siłę rekomendacji określono jedynie dla zaleceń odnoszących się do specyficznych subpopulacji chorych z nadciśnieniem tętniczym.</i></p> <p><i>Brak informacji o konflikcie interesów</i></p>
<p>NICE 2019, aktualizacja 2022 r. (Wielka Brytania)</p>	<p><u>I linia leczenia</u></p> <p>Zalecane jest stosowanie ACEi lub ARB u osób <55 r.ż., a u osób starszych CCB lub diuretyków tiazydopodobnych (w razie nietolerancji CCB). Podczas włączania diuretyków do terapii NT zaleca się w pierwszej kolejności diuretyki tiazydopodobne (indapamid) względem tiazydowych (bendroflumetiazyd, hydrochlorotiazyd).</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>Zaleca się terapię skojarzoną ACEi lub ARB z CCB lub diuretykiem tiazydopodobnym.</p> <p><u>III linia leczenia</u></p> <p>Rekomendowanym schematem terapeutycznym jest terapia trójlekowa: ACEi lub ARB + CCB + diuretyk tiazydopodobny.</p> <p><u>IV linia leczenia</u></p> <p>W leczeniu opornego NT należy uwzględnić dodatkowo spironolakton (jeżeli poziom potasu jest nie większy niż 4,5 mmol/l) lub alfa-bloker lub beta-bloker (jeżeli poziom potasu w surowicy przekracza 4,5 mmol/l).</p> <p>Przed rozpoczęciem każdej kolejnej linii leczenia należy upewnić się, czy przepisane leki są przyjmowane prawidłowo i zgodnie z zaleceniami.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń i konflikcie interesów.</i></p>
<p>ESH/ESC 2018 (Europa)</p>	<p>Jako podstawę terapii NT wytyczne zalecają stosowanie leków z następujących grup: ACEi, ARB, CCB, beta-blokery, diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne (<i>klasa I, poziom A</i>).</p> <p>Zaleca się rozpoczęcia terapii od leczenia skojarzonego u większości pacjentów. Rekomendowane skojarzenia to ACEi lub ARB z CCB lub diuretykiem. Dopuszczalne są też inne kombinacje leków z pięciu podstawowych grup (<i>klasa I, poziom A</i>), z wyjątkiem ACEi + ARB (<i>klasa III, poziom A</i>).</p> <p>Połączenie beta-blokerów z innymi klasami leków jest zalecane wyłącznie w przypadku wskazań klinicznych takich jak dławica piersiowa, przebyty zawał mięśnia sercowego, niewydolność mięśnia sercowego, kontrola rytmu serca (<i>klasa I, poziom A</i>).</p> <p>Zaleca się rozpoczynanie leczenia NT od dwulekowej terapii skojarzonej, w miarę możliwości SPC, z wyjątkiem osób w podeszłym wieku i pacjentów z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym i NT 1.stopnia (<i>klasa I, poziom B</i>).</p> <p>W przypadku braku kontroli ciśnienia krwi pomimo terapii dwulekowej, zaleca się stosowanie schematu trójlekowego (w miarę możliwości SPC) obejmującego zazwyczaj ACEi/ARB z CCB i diuretykiem (<i>klasa I, poziom A</i>).</p> <p>W razie niepowodzenia terapii trójlekowej zaleca się włączenie do leczenia dodatkowo spironolaktonu (lub innych diuretyków w razie nietolerancji) lub beta-bloker lub alfa-bloker (<i>klasa I, poziom B</i>).</p> <p><u>Klasy zaleceń:</u></p> <p><i>Klasa I - Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne – Jest zalecane/wskazane;</i></p> <p><i>Klasa II - Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu – Należy/można rozważyć;</i></p> <p><i>Klasa IIa - Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością - Należy/można rozważyć;</i></p> <p><i>Klasa IIb - Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie - Należy/można rozważyć;</i></p> <p><i>Klasa III - Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe - Nie zaleca się.</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>Poziom A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz;</i></p> <p><i>Poziom B - Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych;</i></p> <p><i>Poziom C - Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p> <p><i>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</i></p>
<p>ISH 2020 (międzynarodowe)</p>	<p>Zaleca się rozpoczynanie leczenia od dwulekowej terapii skojarzonej ACEi/ARB z DHP-CCB (połowa maksymalnej dawki), w miarę możliwości SPC, z wyjątkiem osób w podeszłym wieku i pacjentów z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym i NT 1.stopnia, gdzie rekomendowana jest monoterapia.</p> <p>Należy rozważyć skojarzenie ACEi/ARB z diuretykami tiazydowymi u chorych po zawale, w podeszłym wieku, z nietolerancją CCB lub niewydolnością serca.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W następnym kroku zaleca się ACEi/ARB z DHP-CCB albo ACEi/ARB z diuretykami tiazydowymi u chorych po zawale, w podeszłym wieku, z nietolerancją CCB lub niewydolnością serca (w maksymalnej dawce).</p> <p>W przypadku braku kontroli ciśnienia krwi pomimo terapii dwulekowej, zaleca się stosowanie schematu trójlekowego (w miarę możliwości SPC) obejmującego zazwyczaj ACEi/ARB z CCB i diuretykiem</p> <p>W razie niepowodzenia terapii trójlekowej zaleca się włączenie do leczenia dodatkowo spironolaktonu (lub amiloryd, klonidynę, doksazosynę, eplerenon lub beta-bleker).</p> <p>Połączenie beta-blokerów z innymi klasami leków jest zalecane w przypadku wskazań klinicznych takich jak dławica piersiowa, przebyty zawał mięśnia sercowego, niewydolność mięśnia sercowego oraz u młodszych kobiet w ciąży lub planujących ciążę.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń i konflikcie interesów.</i></p>
<p>HC 2020/2022 (Kanada)</p>	<p>I linia leczenia – monoterapia lub terapia jednodawkowa (SPC) preparatem złożonym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretyki tiazydowe [A], długodziałające diuretyki tiazydowe [B], - beta-blokery u pacjentów <60 r.ż. [B], - inh bitoru enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi) [B], - leki blokujące receptor angiotensyny (ARB) [B], - długodziałające blokery kanału wapniowego [B]. <p>Zaleca się SPC zawierające ACEi + CCB [A], ARB + CCB [B], ACEi lub ARB z diuretykiem [B].</p> <p>II linia leczenia – Jeśli docelowy poziom BP nie będzie osiągnięty należy zastosować dodatkowy lek hipotensyjny z pierwszej linii leczenia lub kombinację tych leków [B]. Zalecane kombinacje obejmują diuretyki tiazydowe lub CCB skojarzone z ACEi, ARB lub beta-blokerem (poziom zalecenia B dla diuretyków tiazydowych z dihydropirydynowymi CCB; poziom zalecenia C dla skojarzenia ACEi z dihydropirydynowymi CCB; poziom zalecenia D dla pozostałych kombinacji). Należy zachować ostrożność przy stosowaniu niedihydropirydynowych CCB z beta-blokerami [D]. Skojarzenie ACEi + ARB nie jest zalecane [A].</p> <p>III linia leczenia – Jeżeli nie osiągnięto kontroli ciśnienia krwi z zastosowaniem ≥ 2 leków pierwszego rzutu, lub występują zdarzenia niepożądane, można włączyć inne leki do terapii. [D]</p> <p><i>Poziom zaleceń był oceniany na podstawie siły dowodów poczynawszy od klasy A (najsilniejsze dowody, na podstawie najwyższej jakości badań) do stopnia D (najsłabsze dowody, w oparciu o badania niskiej jakości lub na podstawie opinii ekspertów.</i></p> <p><i>Brak informacji o konflikcie interesów.</i></p>
<p>ACC/AHA 2017 (USA)</p>	<p>W pierwszym rzucie stosowane są: diuretyki tiazydowe, blokery kanałów wapniowych i ACEi lub ARB (I, A).</p> <p>Rozpoczęcie leczenia NT jednym lekiem jest zasadne u dorosłych z NT w pierwszym stadium i docelowym BP <130/80 mm Hg, z dostosowaniem dawki i stopniowym włączaniem innych leków w celu osiągnięcia docelowego BP (II, C-EO).</p> <p>Rozpoczęcie leczenia dwoma lekami pierwszego rzutu (osobno lub jako SPC) jest zalecane u dorosłych z nadciśnieniem w drugim stopniu zaawansowania i średnim BP wyższym o 20/10 mm Hg powyżej wartości docelowej (I, C-EO).</p> <p>Jednoczesne stosowanie ACEi, ARB i/lub inhibitora reniny jest potencjalnie szkodliwe i nie jest zalecane w leczeniu NT u dorosłych (III: szkodliwa, A).</p> <p>Stosowanie pojedynczych tabletek zawierających kilka substancji czynnych (SPC) zamiast stosowania oddzielnych tabletek jest przydatne w celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych (IIa, B-NR).</p> <p>Klasy zaleceń:</p> <p><i>I (silna) — korzyść >>> ryzyko;</i></p> <p><i>IIa (umiarkowana) — korzyść >> ryzyko;</i></p> <p><i>IIb (słaba) — korzyść \geq ryzyko;</i></p> <p><i>III: brak korzyści (umiarkowana) — korzyść = ryzyko;</i></p> <p><i>III: szkodliwa (silna) — ryzyko > korzyść.</i></p> <p>Poziomy dowodów:</p> <p><i>A — Dowody wysokiej jakości, dane pochodzące z ≥ 1 RCT wysokiej jakości lub metaanaliz;</i></p> <p><i>B-R — Dowody umiarkowanej jakości, dane z ≥ 1 RCT lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości;</i></p> <p><i>B-NR — Dowody umiarkowanej jakości, dane z ≥ 1 dobrze zaprojektowanej nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego, badania obejmującego rejestr lub metaanalizy powyżej wymienionych badań;</i></p> <p><i>C-LD — Dowody z nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego lub badania obejmującego rejestr, przy czym powyżej wymienione badania posiadają ograniczenia odnośnie ich metodyki;</i></p> <p><i>C-EO — Opinia ekspertów na podstawie praktyki klinicznej.</i></p> <p><i>Brak informacji o konflikcie interesów.</i></p>

ACEi/ACE-I – inh bitor konwertazy angiotensynowej; ARB – bloker receptora dla angiotensyny; AT1 – receptor angiotensyny; CCB – bloker kanału wapniowego; NT – nadciśnienie tętnicze; SPC – tabletkowa wieloskładnikowa (ang. *single-pill combination*); BP – ciśnienie krwi (ang. *blood pressure*); PTNT - Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; ESH/ESC - European Society of Hypertension/European Society of Cardiology; ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association; HC – Hypertension Canada; NICE – National Institute for Health and Care Excellence

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych i 1 organizacji pacjenckiej. Otrzymano 4 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz Kierownik Kliniki Nadciśnienia Tętniczego	Dr hab. n. med. Jacek Lewandowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii	Prof. dr hab. med. Aleksander Prejbisz Past-Prezes Zarządu Głównego PTNT	Dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski, prof. inst. Członek Zarządu Głównego PTNT
Aktualnie stosowane interwencje	-	„Poszczególne preparaty oddzielnie. Inne preparaty złożone nier refundowane”	„Nie ma poza stosowaniem leków hipotensyjnych obecnie innej metody leczenia nadciśnienia tętniczego”	„brak innej metody leczenia NT”
Jaki średnio odsetek pacjentów otrzymujących jednocześnie telmisartan i indapamid w osobnych produktach uzyskuje kontrolę ciśnienia umożliwiającą przejście na terapię z zastosowaniem produktu złożonego?	„Ze względu na fakt, że nie ma danych dotyczących ocenianego połączenia lekowego należy przyjąć dane z literatury- wskazują one, że docelową wartość ciśnienia tętniczego krwi można w takim modelu leczenia nadciśnienia tętniczego osiągnąć u blisko 65%.”	„Szacowane dane wskazują na około 70-80%.”	„Brak bezpośrednich danych z literatury. Można przypuszczać, że 2/3 chorych stosujących skojarzenie uzyska wartości docelowe”	„Biorąc pod uwagę dane z literatury dotyczące leczenia skojarzonego ogółem, gdyż brak jest danych dotyczących ocenianego połączenia, u 66% można osiągnąć docelową wartość ciśnienia tętniczego.”
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Współczesne wytyczne ESC/ESH (2018) oraz PTNT (2019) rekomendują inicjację leczenia NT od włączenia preparatu złożonego. Biorąc zatem pod uwagę CHPL dla ocenianego produktu nie jest on zgodny z przedstawionymi wytycznymi.”	„Podczas stosowania połączeń dwulekowych w preparatach złożonych (tzw. ang. SPC, Single Pill Combination) zalecane jest stosowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (i ACE) lub antagonistów receptora dla angiotensyny II (ARB) z diuretykami lub antagonistami wapnia. W przypadku połączenia ARB i diuretyku dostępne są tylko połączenia z hydrochlorotiazylem. W części badań wykazano, że względem leków tiazydopodobnych (indpamid, chlortalidon) jest on mniej skuteczny hipotensyjnie, słabszy w hamowaniu powikłań narządowych a w większych dawkach jest również lekiem niekorzystnym metabolicznie. Wprowadzenie połączenia telmisartan + indpamid pozwoliłoby stosować to połączenie w grupach chorych wymagających diuretyku i jednocześnie	„Wytyczne zalecają rozpoczęcie terapii od leczenia skojarzonego z preferencją preparatów złożonych – jest to niezgodne z ChPL ocenianego produktu.”	„Biorąc pod uwagę CHPL ocenianego produktu, jest on nie zgodny z wytycznymi ESC/ESH z 2018 roku oraz PTNT z 2019 roku, które zalecają rozpoczęcie leczenia NT od preparatu złożonego.”

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz Kierownik Kliniki Nadciśnienia Tętniczego	Dr hab. n. med. Jacek Lewandowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii	Prof. dr hab. med. Aleksander Prejbsiz Past-Prezes Zarządu Głównego PTNT	Dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski, prof. inst. Członek Zarządu Głównego PTNT
		<i>obciążonych powikłaniami metabolicznymi.</i>		
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii	<i>„Zdecydowanie tak-są to chorzy z cukrzycą, zespołem metabolicznym lub jego pojedynczymi składowymi. Ponadto korzyść odniosą pacjenci w prewencji wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego.”</i>	<i>„Szczególne korzyści z technologii mogą odnieść pacjenci z zaburzeniami metabolicznymi, nietolerancją glukozy, oraz ci ze współistnieniem cukrzycy typu 2.”</i>	<i>„Chorzy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z powikłaniami metabolicznymi”</i>	<i>„Pacjenci z Zespołem Metabolicznym, z Cukrzycą. Prewencja wtórna chorób sercowo-naczyniowych.”</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii	<i>„Tak-są to grupy pacjentów z zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej – hiperkalemia lub/ i hiponatremia i/lub wywiadem takich zaburzeń w toku podawania leków moczopędnych. Odrębną grupę stanowią kobiety w okresie rozrodczym, kobiety w ciąży i w okresie laktacji.”</i>	<i>„Technologia jest skuteczna w całej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze.”</i>	<i>„Kobiety w okresie rozrodczym – nie mogą mieć przepisywanego opisywanego skojarzenia”</i>	<i>„Kobiety w okresie rozrodczym, w ciąży i karmiące. Osoby z hiperkalemią. Osoby z hiponatremią i/lub jej wywiadem w toku stosowania diuretyków.”</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2022.111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce ogółem w leczeniu nadciśnienia tętniczego są leki należące do następujących grup limitowych:

- **36.0, Leki moczopędne – tiazydowe i tiazydopodobne (w tym indapamid);**
- 37.0, Leki moczopędne – pętlowe;
- 38.0, Antagoniści aldosteronu – spironolakton;
- 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego;
- 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego;
- 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny;
- 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkilaminy – werapamil;
- 43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny – diltiazem;
- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone;
- **45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone (w tym telmisartan).**

Ze środków publicznych finansowane są leki zawierające telmisartan i indapamid w ramach odrębnych preparatów, a także połączenia jednotabletkowe zawierające telmisartan i indapamid w skojarzeniu z innymi substancjami, tj. telmisartan z hydrochlorotiazidem lub z amlodypiną oraz indapamid z amlodypiną albo z perindoprilem.

Należy zaznaczyć, że ww. połączenia wieloskładnikowe finansowane są we wskazaniach obejmujących:

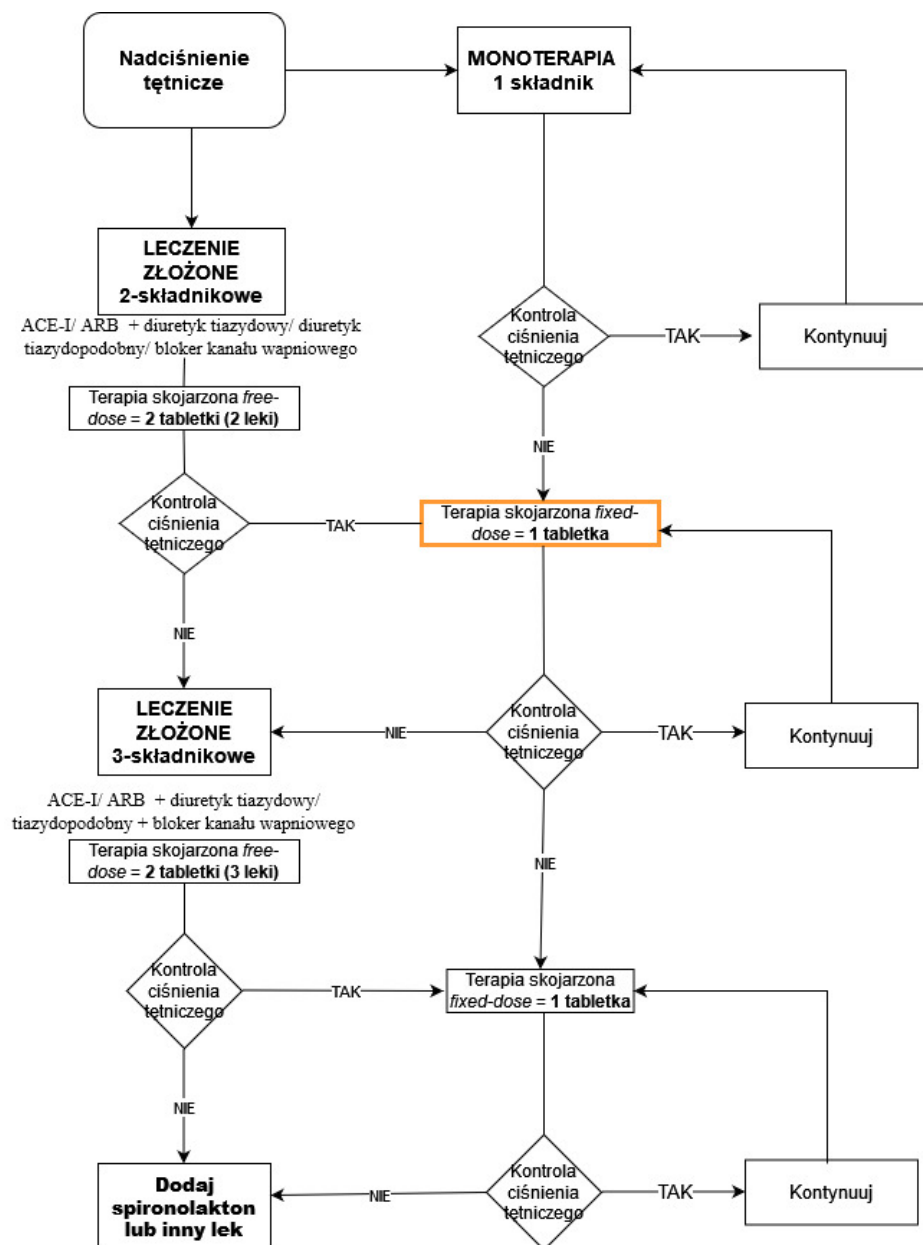
- leczenie uzupełniające - jeśli nie uzyskano kontroli ciśnienia tętniczego w trakcie monoterapii jednym ze składników produktu złożonego) lub
- leczenie zastępcze - kiedy osiągnięto wystarczającą kontrolę ciśnienia za pomocą terapii substancji składowych produktu złożonego podawanych osobno.

W związku z powyższym wskazanie refundacyjne produktów wieloskładnikowych znajdujących się aktualnie na wykazie leków refundowanych nie odpowiada wnioskowanemu wskazaniu.

Aktualnie nie ma refundowanego produktu wieloskładnikowego, który zawiera jednocześnie telmisartan i indapamid.

Wykaz refundowanych technologii przedstawiono w Załączniku 1 niniejszej analizy – ze względu na dużą ilość produktów zestawienie ograniczono wyłącznie do leków zawierających składowe wnioskowanej technologii, tj. telmisartan lub indapamid w ramach tabletek jednoskładnikowych.

Na poniższym diagramie przedstawiona została możliwa ścieżka leczenia pacjenta z uwzględnieniem wytycznych i aktualnie refundowanych opcji leczenia – kolorem zaznaczono potencjalne miejsce wnioskowanego leku w ścieżce terapeutycznej.



Rysunek 4. Ścieżka leczenia pacjenta w Polsce

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia skojarzona telmisartanem i indapamidem	„Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem Ylpio może być stosowany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidem w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Ylpio będzie terapia obejmująca jednoczesne podawanie telmisartanu i indapamidem w identycznych dawkach odpowiednio 80 mg i 2,5 mg (bądź 40 mg i 1,25 mg w przypadku podziału tabletki), odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym Ylpio. Obecnie w ramach wykazu leków refundowanych (Obwieszczenie MZ) dostępne są opakowania indapamidem jedynie w dawce 2,5 mg i 1,5 mg, w związku z czym przyjęto upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamidem zawarte w połowie tabletki Ylpio wywołuje taki sam efekt terapeutyczny jak 1,5 mg indapamidem zawarte w 1 tabletkie – komparator dla połowy tabletki Ylpio stanowi skojarzenie TEL 40 mg + IND 1,5 mg”.	Zasadny

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leku złożonego telmisartan/indapamid (TEL/IND) 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.

Kwalifikację pierwotnych badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym; w przypadku badań oceniających biorównoważność leku złożonego i terapii skojarzonej: zdrowi ochotnicy. 	Nie określono.
Interwencja	lek złożony telmisartan/indapamid: <ul style="list-style-type: none"> cała tabletki, tj. 80 mg/2,5 mg na dobę; pół tabletki, tj. 40 mg/1,25 mg na dobę. 	Nie określono.
Komparatory	terapia skojarzona telmisartan + indapamid: <ul style="list-style-type: none"> 2 tabletki, tj. 80 mg + 2,5 mg na dobę; 2 tabletki, tj. 40 mg + 1,5 mg na dobę. 	Nie określono.
Punkty końcowe	<p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wartości ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); odpowiedź na leczenie; parametry (świadczące o powikłaniach) pozwalające na ocenę stopnia uszkodzenia narządów; parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności połączenia telmisartanu i indapamidu w 1 tabletkce oraz skojarzenia telmisartanu i indapamidu w 2 osobnych tabletkach; <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane. 	Nie określono.
Typ badań	Badania prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną. Poszukiwano badań/opracowań wtórnych, wykazujących cechy przeglądu systematycznego	<ul style="list-style-type: none"> poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, badania, w których większość populacji stanowiła populacja inna niż kaukaska; w przypadku opracowań wtórnych brak cech przeglądu systematycznego (m.in. brak informacji o przeszukiwanych bazach danych albo przeszukiwanie co najwyżej 1 bazy danych, 1 autor)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim i angielskim	Nie określono.

Ponadto, w celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie leku złożonego telmisartan/indapamid w populacji dorosłych chorych 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.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Jako datę wyszukiwania podano 19 lipca 2022 r.

Poszukiwano też niezależnych raportów HTA w systemach bazach danych na stronach agencji oceny technologii medycznych: NICE, SBU, CADTH, SMC i AWMSG. Dodatkowo korzystano z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych oraz rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu). Jako datę wyszukiwania podano 19 lipca 2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących bezpośrednio lub umożliwiających porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji (preparat złożony TEL/IND w jednej tabletkce) z obranym przez siebie komparatorem, czyli terapią skojarzoną telmisartan z indapamidem podawanymi jednocześnie w dwóch oddzielnych preparatach.

W związku z powyższym do analizy włączono jedno niepublikowane badanie Baraniuc 2018 oceniające biorównoważność leku złożonego telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg z terapią skojarzoną telmisartan 80 mg + indapamid 2,5 mg w populacji zdrowych ochotników

Ponadto nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

Nie odnaleziono także żadnych badań efektywności praktycznej dla leku złożonego telmisartan/indapamid stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych.

Ze względu na brak jakichkolwiek dowodów klinicznych (badań klinicznych, badań efektywności praktycznej, opracowań wtórnych) umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie TEL/IND z TEL+IND we wnioskowanym wskazaniu, wnioskodawca zdecydował o przedstawieniu dodatkowych dowodów naukowych, dotyczących:

- porównania leków złożonych i terapii skojarzonych w osobnych tabletkach zawierających te same substancje czynne, pod względem przestrzegania zaleceń lekarskich i wytrwałości w realizowaniu planu terapeutycznego (compliance, persistence, adherence) – na podstawie wcześniejszych ocen Agencji;
- porównania indapamidu i hydrochlorotiazynu na podstawie zidentyfikowanych opracowań wtórnych.

Przedstawione przez wnioskodawcę dane nie odnoszą się do ocenianego problemu decyzyjnego, w związku z czym nie zostały uwzględnione w niniejszej AWA.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Włączone do przeglądu badanie **Baraniuc 2018** było randomizowanym otwartym badaniem dwukohortowym,

Szczegółowe przedstawienie charakterystyki badania znajduje się w rozdz. 4 AKL Wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie biorównoważności Baraniuc 2018 zostało ocenione przez Wnioskodawcę

Patrz także rozdz.

4.2.2. AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL Wnioskodawcy):

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie Baraniuc 2018 nie zostało opublikowane, wyniki dostarczone zostały przez Wnioskodawcę.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych porównujących terapię lekiem złożonym TEL/IND z terapią skojarzoną TEL + IND we wnioskowanym wskazaniu, ani badań dedykowanych ocenie TEL/IND w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Z uwagi na to, do niniejszej analizy włączono badanie biorównoważności TEL/IND w produkcie złożonym względem TEL+IND w terapii skojarzonej w populacji zdrowych ochotników, dostarczone przez Wnioskodawcę.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT dane przedstawione w analizie klinicznej powinny dotyczyć efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej ocenianej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem w określonej populacji pacjentów. Badanie Baraniuc 2018 nie spełnia ww. wymagań. W związku z tym odstąpiono od przedstawiania jego wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych porównujących terapię lekiem złożonym TEL/IND z terapią skojarzoną TEL + IND we wnioskowanym wskazaniu, ani badań dedykowanych ocenie TEL/IND w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych porównujących terapię lekiem złożonym TEL/IND z terapią skojarzoną TEL + IND we wnioskowanym wskazaniu, ani badań dedykowanych ocenie TEL/IND w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowych informacji Wnioskodawca powołał się na metaanalizy z poprzednich ocen Agencji², porównujące efektywność kliniczną leków złożonych (ang. *FDC Fixed-Dose Combinations*) z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. *FEC Free-Equivalent Combinations*). Ogólnie przedstawione wyniki wskazywały na przewagę produktów złożonych względem osobnych preparatów w zakresie stosowania się pacjenta do zaleceń i współpracy z lekarzem (ang. *compliance/ adherence*) – szczegółowo opisane w rozdz. 8.1. AKL Wnioskodawcy.

Ponadto przedstawiono porównanie indapamidu i hydrochlorotiazynu, w celu wykazania potencjalnej przewagi technologii wnioskowanej składającej się z telmisartanu i indapamidu nad technologią obecnie refundowaną złożoną również z telmisartanu, ale zawierającą inny diuretyk – hydrochlorotiazyn. W tym celu opisano 7 przeglądów systematycznych, a ich wyniki wskazują na istotną statystycznie większą skuteczność indapamidu w porównaniu do hydrochlorotiazynu w zakresie redukcji ciśnienia krwi – poszczególne wyniki przedstawione są w rozdz. 8.2. AKL Wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na stronach instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa produktów leczniczych (URPL, EMA, FDA) nie zidentyfikowano komunikatów związanych z produktem złożonym z telmisartanu i indapamidu.

Informacje na podstawie ChPL Ylpio:

Nie przeprowadzono badań klinicznych dla produktu złożonego. W charakterystyce produktu leczniczego opisano działania niepożądane występujące dla każdej substancji osobno.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u osób stosujących indapamid to reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypek płamkowo-grudkowych. Większość działań niepożądanych dotyczących objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych zależy od dawki.

Do ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas leczenia telmisartanem należą reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy (mogą wystąpić rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz ostrą niewydolność nerek. W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania działań niepożądanych po podaniu telmisartanu była podobna jak w grupie placebo (41,4 % v. 43,9 %) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania działań niepożądanych nie miała związku z dawką, nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem ani z rasą pacjenta. Profil bezpieczeństwa telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących bezpośrednio lub umożliwiających porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji (preparat złożony TEL/IND w jednej tabletkie) z obranym przez siebie komparatorem, czyli terapią skojarzoną telmisartan z indapamidem podawanymi jednocześnie w dwóch oddzielnych preparatach (TEL + IND).

² Zlecenie w BIP AOTMiT nr [105/2017](#) (produkt Candezek Combi) oraz nr [95/2018](#) (produkt Valarox)

Ponadto nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia ani badań efektywności praktycznej dla leku złożonego telmisartan/indapamid stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych.

W związku z powyższym do analizy włączono 1 niepublikowane badanie Baraniuc 2018 oceniające biorównoważność leku złożonego telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg z terapią skojarzoną telmisartan 80 mg + indapamid 2,5 mg w populacji zdrowych ochotników

Warto zauważyć, iż Europejska Agencja Leków (EMA) opracowała wytyczne dotyczące projektowania badań klinicznych i warunków jakie powinny one spełniać przy ocenie rejestracyjnej nowych, niegenerycznych leków przeciwnadciśnieniowych. Według EMA, w przypadku produktów złożonych stosowanych w terapii substytucyjnej (tj. wśród pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą poszczególnych produktów podawanych jednocześnie, ale jako oddzielne tabletki w tej samej dawce poziom jak w kombinacji) podstawowym celem jest zmniejszenie liczby przyjmowanych przez pacjenta tabletek, co może potencjalnie poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. W tym przypadku niezbędne są porównawcze dane farmakokinetyczne, wykazujące, że dwa składniki w postaci jednej tabletki (FDC) nie oddziałują na siebie nawzajem. Wykazanie biorównoważności składników w połączeniu free-dose z FDC jest kluczowym aspektem w tym przypadku³.

O ile wykazanie biorównoważności wydaje się być wystarczające podczas procesu rejestracji produktu złożonego w ww. sytuacji, o tyle dane takie nie spełniają celu analizy klinicznej. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT dane przedstawione w analizie klinicznej powinny dotyczyć efektywności eksperymentalnej i efektywności praktycznej ocenianej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem w określonej populacji pacjentów. Badanie Baraniuc 2018 nie spełnia ww. wymagań. W związku z tym odstąpiono od przedstawiania jego wyników.

³ <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-hypertension-scientific-guideline> (dostęp: 09.11.2022)

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania połączenia telmisartanu i indapamidu w 1 tabletkie (lek złożony telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg) 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.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Przyjęto, że jedynym komparatorem dla leku Ylpio będzie terapia obejmująca jednoczesne podawanie telmisartanu i indapamidu w identycznych dawkach, odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym Ylpio.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dopuszczalne jest dzielenie 1 tabletki Ylpio na pół, w związku z czym w ramach niniejszej analizy wnioskodawca wykonał dwa osobne porównania:

- jedna tabletki 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 2 osobnych tabletkach;
- 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 (wnioskodawca przyjął upraszczające założenie, że 1,25 mg indapamid w połowie tabletki Ylpio i 1,5 mg indapamid w osobnej tabletkie wywołuje podobny efekt terapeutyczny – odpowiednie wyjaśnienie przyjętego podejścia zostało zamieszczone w dokumencie stanowiącym uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, przesłanym w dniu 24.10.2022 r.).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Dodatkowo przedstawiono perspektywę pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Dyskontowanie

Ze względu na krótki horyzont czasowy CMA, nieprzekraczający roku (12 mies.) nie dyskontowano efektów i kosztów.

Model

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skoroszyt 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.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W CMA nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, ponieważ przyjęto porównywalną skuteczność interwencji i komparatora.

Uwzględnione koszty

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.

Koszt leku Ylpio

Wnioskodawca proponuje warunki finansowania Ylpio, które obejmują włączenie produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej „45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone” przy odpłatności 30% (poziom refundacji 70%) oraz limicie refundacyjnym zgodnym z aktualnie obowiązującym w tej grupie. Odpowiednie uzasadnienie przyjęcia warunków włączenia produktu leczniczego Ylpio do istniejącej grupy limitowej zostały przedstawione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy (rozdz. 3).

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.

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

Tabela 10. Koszty produktu Ylpio uwzględnione w AE wnioskodawcy [PLN] (dane Wnioskodawcy)

Kategoria	Ylpio, 30 tabl., 30 PDD
CZN	
UCZ*	
CHB**	
Cena detaliczna	
WLF	
WDS	
Koszt NFZ	

CZN – cena zbytu netto (VAT 8%); UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto (marża hurtowa 5%); WLF – wysokość limitu finansowania; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (pacjenta); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

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

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 wnioskodawca szacował osobno.

Koszty komparatorów przyjęto w oparciu o ceny z obwieszczenia Ministra Zdrowia, ważone udziałem w rynku poszczególnych opakowań (w przeliczeniu na liczbę sprzedanych tabletek) na podstawie danych sprzedażowych NFZ. W analizie wrażliwości testowano koszty komparatora w oparciu o wartość refundacji i liczbę sprzedanych PDD wg komunikatu DGL (w celu uwzględnienia opakowań wydawanych bezpłatnie seniorom) (scenariusz SA 1). Dodatkowo przeprowadzono porównanie z najtańszym i najdroższym skojarzeniem TEL+IND wg cen z Obwieszczenia MZ (scenariusze SA 3 i SA 4).

W scenariuszu analizy wrażliwości SA 2 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.

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

Tabela 11. Koszty technologii opcjonalnych uwzględnione w podstawowym wariantcie AE wnioskodawcy [PLN]

Kategoria	Koszt [PLN]			
	Ylpio – cała tabletki	TEL 80 mg + IND 2,5 mg	Ylpio – pół tabletki	TEL 40 mg + IND 1,5mg
Koszt NFZ		0,72		0,4
WDŚ		0,69		0,46
Koszt wspólny		1,41		0,86

WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (pacjenta); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia

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 (dla połączenia sartanu z diuretykiem).

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 – średnia wieku 57,7 lat. W związku z tym, w analizie podstawowej wykorzystano wartość użyteczności przypisaną osobom z przedziału wiekowego 55–64 lata.

Wartość użyteczności wnioskodawca szacował 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.

Tabela 12. Oszacowane wartości użyteczności u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych telmisartanem i indapamidem w analizie podstawowej

Wiek (lata)	Kwestionariusz	Użyteczność	Źródło
55–64 lata	EQ-5D-5L	0,89	Golicki 2021, Sánchez-Iriso 2019, Dziwura-Ogonowska 2012
	EQ-5D-3L	0,88	Golicki 2015, Burström 2001, Dziwura-Ogonowska 2012
	EQ-5D-5L	0,86	Jordan 2022, Dziwura-Ogonowska 2012
	EQ-5D-3L	0,91	Marques 2015, Dziwura-Ogonowska 2012

EQ-5D-5L – pięciopozomowy kwestionariusz generyczny do oceny jakości życia; EQ-5D-3L – trzypozomowy kwestionariusz generyczny do oceny jakości życia;

Finalnie do oszacowania współczynników efektów zdrowotnych i kosztów wykorzystano średnią wartość użyteczności na poziomie 0,89.

W związku z wybraną techniką analizy ekonomicznej, tj. minimalizacja kosztów, oszacowanie wartości użyteczności przeprowadzono wyłącznie na potrzeby obliczeń ceny progowej (rozd. 5.2.2).

Dyskontowanie

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

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Ylpio	TEL + IND	Ylpio	TEL + IND	Ylpio	TEL + IND
1 tabletki Ylpio vs. 2 tabletki – TEL 80 mg oraz IND 2,5 mg						
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■	■	■
Różnica kosztów [PLN]	■		■		■	
0,5 tabletki Ylpio vs. 2 tabletki – TEL 40 mg oraz IND 1,5 mg						
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■	■	■
Różnica kosztów [PLN]	■		■		■	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Ylpio u jednego pacjenta we wnioskowanym wskazaniu w miejsce politerapii TEL + IND [redacted] w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Z perspektywy wspólnej, terapia lekiem Ylpio [redacted] w ujęciu 12- miesięcznym u jednego pacjenta.

Analiza perspektywy pacjenta zaprezentowana w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykazała, że zastąpienie politerapii TEL + IND lekiem Ylpio w perspektywie 12 miesięcy [redacted].

W związku z tym, że na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępne było Obwieszczenie MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. oraz raport refundacyjny NFZ za okres styczeń – czerwiec 2022 r. oraz dane epidemiologiczne na podstawie raportu NFZ, w tym za lata 2019-2020, wnioskodawca piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych został wezwany do zaktualizowanie analiz. Wnioskodawca dokonał aktualizacji analiz dla perspektywy NFZ oraz NFZ+pacjent. [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wyniki analizy progowej (dla analizy podstawowej) z perspektywy pacjenta oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, w postaci ceny zbytu netto za opakowanie technologii wnioskowanej, tj. preparatu Ylpio, przy których różnica pomiędzy kosztem łącznym stosowania analizowanej interwencji i komparatora jest równa zero przedstawiono w poniższej tabeli. W analizie podstawowej obliczenia przeprowadzono względem średniej ceny tabletki z obwieszczenia MZ ważonej udziałami w rynku poszczególnych produktów.

Tabela 14. Wyniki obliczenia CZN leku Ylpio, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny wnioskowanej [PLN]

Prezentacja leku	Perspektywa NFZ	Zmiana	Perspektywa wspólna	Zmiana
1 tabletki Ylpio vs. 2 tabletki – TEL 80 mg oraz IND 2,5 mg				
0,5 tabletki Ylpio vs. 2 tabletki – TEL 40 mg oraz IND 1,5 mg				

Skróty: CZN – cena zbytu netto;

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Zdaniem Agencji, cena wynikająca z art. 13 powinna być obliczona względem komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, czyli w tym przypadku o najniższym koszcie stosowania. W związku z tym oszacowania te w wersji podstawowej analizy powinny zostać przeprowadzone w oparciu o minimalne koszty jednoskładnikowych zawierających telmisartan i indapamid. W odpowiedzi na wymagania minimalne, wnioskodawca wskazał, iż najkorzystniejszy współczynnik uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania odpowiada wariantowi SA3 analizy wrażliwości.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności parametrów przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla czterech scenariuszy. Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości. Poniżej przedstawiono parametry testowane w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 15. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości – źródło: AE wnioskodawcy

Scenariusz AW	Testowany parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Wyjaśnienie
SA 1	Koszt komparatora	Obwieszczenie MZ – średnia ważona liczbą sprzedanych tabletek	Komun kat 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 wariantie 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 TEL i IND w 2021); w wariantie tym koszt komparatora przyjęto w oparciu o wartość refundacji wg komunikatu DGL, jak w wariantie 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.
------	-------------------------------------	---	--	--

Skróty: AW – analiza wrażliwości; MZ – Ministerstwo Zdrowia; TEL – telmisartan; IND – indapamid;

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości oraz procentowa zmiana w stosunku do analizy podstawowej [PLN]

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa pacjenta		Perspektywa wspólna	
	Koszty	Różnica vs BC	Koszty	Różnica vs BC	Koszty	Różnica vs BC
1 tabletki Ylpio vs. 2 tabletki – TEL 80 mg oraz IND 2,5 mg						
BC						
SA 1						
SA 2						
SA 3						
SA 4						
0,5 tabletki Ylpio vs. 2 tabletki – TEL 40 mg oraz IND 1,5 mg						
BC						
SA 1						
SA 2						
SA 3						
SA 4						

Skróty: AW – analiza wrażliwości; BC – analiza podstawowa;

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	nd.	Z uwagi na brak wyników AKL świadczących o wyższej skuteczności i bezpieczeństwie technologii wnioskowanej względem komparatora, jako technikę analityczną przyjęto analizę minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną. Niemniej biorąc pod uwagę współpłacenie NFZ i pacjenta, przedstawienie wyników z perspektywy pacjenta wydaje się zasadne.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	nd	Nie wykazano skuteczności technologii wnioskowanej względem komparatora, aczkolwiek poprawny przegląd systematyczny został przeprowadzony.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Przyjęcie krótkiego horyzontu czasowego w obliczu założenia o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych technologii nie wpływa na wyniki analizy. Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (12 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano efektów, ani kosztów.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd.	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd.	Przejęty horyzont czasowy dla CMA jest krótszy niż 1 rok.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd.	Analiza została przeprowadzona techniką CMA, jednak przeprowadzony w ramach dodatkowej analizy ilorazu kosztów i efektów przegląd użyteczności przeprowadzono prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd.	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową (scenariuszową) analizę wrażliwości.

Skróty: AKL – analiza kliniczna; CMA – analiza minimalizacji kosztów; nd – nie dotyczy

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W związku z tym, że brak jest bezpośrednich dowodów naukowych pozwalających wykazać przewagę stosowania produktu Ylpio nad stosowaniem osobno jego składników w terapii skojarzonej w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej i świadczeniobiorcy w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca wykonał dwa osobne porównania:

- 1 tabletkę Ylpio dziennie, tj. telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg w 1 tablecie w porównaniu do telmisartanu 80 mg i indapamidu 2,5 mg w dwóch osobnych tabletkach;
- 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;

Wnioskodawca uzasadnił takie podejście, argumentując, iż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dopuszczalne jest dzielenie 1 tabletki Ylpio na pół. Analitycy Agencji w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wezwali wnioskodawcę do przedstawienia dodatkowego uzasadnienia przyjętego podejścia, z uwagi na niepewności odnośnie mocy indapamidu. Obecnie nie jest finansowany żaden produkt zawierający indapamid o mocy 1,25 mg. Co więcej, według rejestru produktów leczniczych URPL, indapamid o mocy 1,25 mg nie jest również dostępny na polskim rynku, zaś Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających 2,5 mg indapamidu nie dopuszczają podziału tabletki. Niemniej jednak, eksperci ankietowani przez Agencję wskazali, iż można uznać, że 1,25 mg IND z połowy tabletki Ylpio odpowiada 1,5 mg IND z pojedynczego preparatu podawanego w terapii skojarzonej i ich działanie będzie porównywalne. W związku z tym, założenie Wnioskodawcy nie budzi wątpliwości.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo.

W ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił oszacowania zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. oraz raportem refundacyjnym NFZ za okres styczeń-czerwiec 2022.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, polegającą na podstawieniu zerowych wartości dla składowych kosztowych. W ten sposób uzyskano brak kosztów w poszczególnych kategoriach, co potwierdziło wewnętrzną spójność modelu.

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną oraz nieuwzględnienie danych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa, odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

W ramach oceny konwergencji nie odnaleziono analiz ekonomicznych, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji w tym zakresie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania połączenia telmisartanu i indapamidu w 1 tabletkę (lek Ylpio telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg, TEL/IND) 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: 1 tabletkę 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 dwóch osobnych tabletkach oraz 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.

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.

Proponowane warunki finansowania Ylpio obejmują włączenie produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej „45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone”. Jako uzasadnienie wnioskodawca podaje, iż 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. W związku z powyższym w opinii analityków Agencji, można oczekiwać, że preparat Ylpio w razie objęcia refundacją trafi do grupy limitowej 45.0.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ylpio (telmisartan+indapamid) 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.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tj. płatnik publiczny), zgodnie z art. 14 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej oraz z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Grupa limitowa

Założono włączenie produktu do istniejącej grupy limitowej „45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone”

Poziom odpłatności

W analizie uwzględniono, iż lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w refundacji aptecznej w odpłatności 30%.

Scenariusze porównywane

W analizie rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. W scenariuszu istniejącym założono leczenie chorych za pomocą obecnie refundowanych terapii, tj. skojarzenia telmisartanu i indapamidu w dwóch osobnych tabletkach. W scenariuszu nowym założono finansowanie Ylpio.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów.

Model

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Tabela 19. Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w I i II roku (liczba pacjentolat terapii)

Wariant	1 tabl. Ylpio	½ tabl. Ylpio	Łącznie

Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie tj. kosztów zakupu leków. Pozostałe kategorie kosztów uznano za nieróżniące.

W oszacowaniach przyjęto średni koszt poszczególnych substancji czynnych ważony udziałem w rynku poszczególnych opakowań, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie styczeń-grudzień 2021 raportowanych przez DGL (DGL 2021), przeliczonych na liczbę sprzedanych PDD. Koszty komparatorów przyjęto na podstawie obwieszczenia MZ. Alternatywne źródła cen komparatorów testowano w analizie wrażliwości.

Tabela 20. Koszty dziennej terapii uwzględnione w analizie

Wariant	NFZ	Świadczeniobiorcy	Wspólna
Ylpio - cała tabl.			
TEL 80 + IND 2,5	0,72	0,69	1,41
Ylpio – ½ tabletki			

TEL 40 + IND 1,5	0,40	0,46	0,86
------------------	------	------	------

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. W rozdziale 4.3. AWB Wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo wyniki z perspektywy pacjenta.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ [PLN]

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty Inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant prawdopodobny						
Ylpio –cała tabl.						
TEL80 + IND2,5						
Suma						
Ylpio – pół tabl.						
TEL40 + IND1,5						
Suma						
ŁĄCZNIE						
Wariant minimalny						
Ylpio –cała tabl.						
TEL80 + IND2,5						
Suma						
Ylpio – pół tabl.						
TEL40 + IND1,5						
Suma						
ŁĄCZNIE						
Wariant maksymalny						
Ylpio –cała tabl.						
TEL80 + IND2,5						
Suma						
Ylpio – pół tabl.						

TEL40 + IND1,5						
Suma						
ŁĄCZNIE						

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna [PLN]

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant prawdopodobny						
Ylpio –cała tabl.						
TEL80 + IND2,5						
Suma						
Ylpio – pół tabl.						
TEL40 + IND1,5						
Suma						
ŁĄCZNIE						
Wariant minimalny						
Ylpio –cała tabl.						
TEL80 + IND2,5						
Suma						
Ylpio – pół tabl.						
TEL40 + IND1,5						
Suma						
ŁĄCZNIE						
Wariant maksymalny						
Ylpio –cała tabl.						
TEL80 + IND2,5						
Suma						
Ylpio – pół tabl.						
TEL40 + IND1,5						
Suma						
ŁĄCZNIE						

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją nie był możliwy do oszacowania przez ekspertów ankietowanych przez Agencję.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskowany lek aktualnie nie podlega refundacji. Do dnia zakończenia prac nad analizą nie dysponowano danymi NFZ dotyczącymi analizowanego problemu decyzyjnego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Analizę przeprowadzono na podstawie założenia, że pacjenci stosujący aktualnie telmisartan w skojarzeniu z indapamidem w dawce 1,5 mg przechodzić będą na terapię połową tabletki produktu Ylpio, zawierającą 1,25 mg telmisartanu. Zgodnie za opiniami przedstawionymi przez ankietowanych przez Analityków Agencji ekspertów jest to założenie zasadne, ponieważ dawki telmisartanu 1,25 oraz 1,5 mg można traktować jako porównywalne.

Eksperci ankietowani przez Analityków Agencji (prof. Januszewicz, prof. Prejbisz oraz dr hab. Dobrowolski) wskazali że obecnie skojarzenie ARB (sartanu) i diuretyku tiazydopodobnego stosuje około 50-52 tysięcy pacjentów; jako źródło danych wskazali NFZ.

W ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił oszacowania zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r, raportem refundacyjnym NFZ za okres styczeń-czerwiec 2022 oraz danych epidemiologicznych za lata 2019-2020.

Analiza danych epidemiologicznych wskazała tendencję wzrostową do 2019 oraz spadek liczby pacjentów w roku 2020 w stosunku do lat poprzednich. Jako najbardziej prawdopodobną przyczynę spadku liczby pacjentów wskazano pandemię COVID-19.

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- „Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem tylko bezpośrednich kosztów medycznych – kosztów zakupu 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. Nie uwzględniono również kosztów niemedycznych i pośrednich, ponieważ 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)”;
- „Koszty dziennych terapii oszacowano przy założeniu stosowania 1 tabletki dziennie (wyjątek: pół tabletki Ylpio w wariantcie 2), tj. z uwzględnieniem PDD na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego (ChPL). 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 tabletki 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”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki deterministycznych analiz wrażliwości dla analiz wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy. Wyniki analiz wrażliwości w perspektywie pacjenta przedstawiono w rozdziale 4.3.4. AWB Wnioskodawcy.

Tabela 25. Założenia poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)
MIN			
MAX			
SA 1			
SA 2			
SA 3			
SA 4			
SA 5	Koszt komparatora	Średnia ważona liczbą sprzedanych tabletek na podstawie Obwieszczenia MZ.	Średnia ważona liczbą sprzedanych tabletek na podstawie wartości refundacji wg komunikatu DGL (DGL 2021).
SA 6			Najniższy koszt tabletki TEL i IND wg Obwieszczenia MZ.
SA 7			Najwyższy koszt tabletki TEL i IND wg Obwieszczenia MZ.
SA 8	Dostęp Ylpio i komparatora	Katalog A – ceny z Obwieszczenia MZ.	Katalog A i D – udział opakowań Ylpio wydawanych bezpłatnie przyjęto na średnio 29% tak, jak dla TEL i IND w 2021 roku (w tym wariancie koszt komparatorów przyjęto na podstawie wartości refundacji wg komunikatu DGL).

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości dla analiz wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC				
MIN				
MAX				
SA 1				
SA 2				
SA 3				
SA 4				
SA 5				
SA 6				
SA 7				
SA 8				

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości dla analiz wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC				

MIN				
MAX				
SA 1				
SA 2				
SA 3				
SA 4				
SA 5				
SA 6				
SA 7				
SA 8				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała oszczędności dla NFZ, w związku z czym wnioskodawca odstąpił od przedstawienia analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ylpio (telmisartan/indapamid) we wskazaniu leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.11.2022 przy zastosowaniu słów kluczowych: *Ylpio*, *telmisartan*, *indapamide*.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 28. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	62,4%	-	Nie
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ylpio jest finansowany w 1 kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji wynosi 62.4%. Nie stosowany jest instrument podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.09.2022 r., znak PLR.4500.1900.2022.4.DŻY (data wpływu do AOTMiT 13.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ylpio, Telmisartanum + Indapamidum, Tabletki, 80 mg + 2,5 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05909991463557.

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym (wskazanie zarejestrowane na czas opracowania analizy).

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze pierwotne (samoistne) to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w pierwotnym nie udaje się wykryć jednoznacznej przyczyny.

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg.

Według danych NFZ w 2020 r. w Polsce żyło ok. 9,9 mln dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym, w tym ok. 5,5 mln kobiet oraz 4,4 mln mężczyzn. Z kolei współczynnik chorobowości na 100 tys. dorosłej ludności wynosił 317,5.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wybrano terapię skojarzoną telmisartanem i indapamidem w dwóch oddzielnych tabletkach.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych porównujących terapię lekiem złożonym TEL/IND z terapią skojarzoną TEL + IND we wnioskowanym wskazaniu, ani badań dedykowanych ocenie TEL/IND w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

W ramach analizy klinicznej 1 niepublikowane badanie Baraniuc 2018 oceniające biorównoważność leku złożonego telmisartan 80 mg/indapamid 2,5 mg z terapią skojarzoną telmisartan 80 mg + indapamid 2,5 mg w populacji zdrowych ochotników.

Analiza bezpieczeństwa

Jak wyżej.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów, w związku z brakiem dowodów naukowych pozwalających wykazać przewagę stosowania produktu Ylpio (telmisartan + indapamid) nad stosowaniem terapii skojarzonej osobnymi składnikami – telmisartan i indapamid.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Ylpio u jednego pacjenta we wnioskowanym wskazaniu w miejsce politerapii TEL + IND [redacted] w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Z perspektywy wspólnej, terapia lekiem Ylpio [redacted] w ujęciu 12-miesięcznym u jednego pacjenta.

Analiza perspektywy pacjenta zaprezentowana w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykazała, że zastąpienie politerapii TEL + IND lekiem Ylpio w perspektywie 12 miesięcy [redacted].

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Zdaniem Agencji, cena wynikająca z art. 13 powinna być obliczona względem komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, czyli w tym przypadku o najniższym koszcie stosowania. W związku z tym oszacowania te w wersji podstawowej analizy powinny zostać przeprowadzone w oparciu o minimalne koszty jednoskładnikowych zawierających telmisartan i indapamid. W odpowiedzi na wymagania minimalne, wnioskodawca wskazał, iż najkorzystniejszy współczynnik uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania odpowiada wariantowi SA3 analizy wrażliwości.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępne było Obwieszczenie MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. oraz raport refundacyjny NFZ za okres styczeń – czerwiec 2022 r. Dodatkowo, opublikowane były bardziej aktualne dane epidemiologiczne na podstawie raportu NFZ, w tym za lata 2019-2020. W związku z powyższym proszę o zaktualizowanie analiz.</p>	NIE	<p>W ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet w wariantach podstawowym z uwzględnieniem aktualnych danych DGL NFZ. [redacted]</p> <p>Niemniej jednak, nie dołączono do nich zaktualizowanego modelu, w związku z czym weryfikacja zaktualizowanych wyników nie była możliwa.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna: Brak badań dotyczących efektywności klinicznej i/lub praktycznej wnioskowanej technologii

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Baraniuc 2018	Baraniuc L. An open label, single dose, randomized, three-period, three-sequence, two-treatment, partial replicated crossover, two-cohort bioequivalence study of telmisartan 80 mg / indapamide 2,5 mg tablets (test formulation) vs. co-administered Micardis® 80 mg tablets and Tertensif® 2,5 mg film-coated tablets (reference formulations) in healthy, adult, male and female volunteers under fasting conditions). Clinical Study No. TLIN-BESD-05-PMD/17. Dane niepublikowane
---------------	---

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACC/AHA 2017	Whelton et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/ AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Journal Of Th E American College Of Cardiology vol . 71 , no. 19 , 2018
ESH/ESC 2018	2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104
HC 2020/22	A Practical Guide informed by the Hypertension Canada Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension. https://guidelines.hypertension.ca/chep-resources/
ISH 2020	Unger et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75:1334-1357.
NICE 2019	Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE guideline (NG136). Last updated 18 March 2022
PTNT 2019	Pod red. Tykarski A. et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2019 rok. Wytuczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019, tom 5, nr 1, strony: 1–86

Pozostałe publikacje

ChPL Ylpio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ylpio (dostęp: 07.11.2022)
Wytuczne EMA 2016	Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension - Revision 4, https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-hypertension-scientific-guideline (dostęp:10.11.2022)
Januszewicz 2002	Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze – zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002.
Raport NFZ 2019	NFZ o zdrowiu. Nadciśnienie tętnicze https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-nadcisnienie-tetnicze (dostęp: 08.11.2022)
NFZ raport o zdrowiu	RAPORT NFZ: Nadciśnienie tętnicze. Raport interaktywny https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-nfz-nadcisnienie-tetnicze.7352.html (dostęp: 08.11.2022)
Szczeklik 2021	Januszewicz A., Prejbisz A., Dobrowolski P. et al. Nadciśnienie tętnicze [w:] Interna Szczeklika 2021. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021.

15.Załączniki

Załącznik 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu – produkty jednoskładnikowe zawierające telmisartan i indapamid

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone - Telmisartan						
Telmix, tabl., 40 mg	56 szt.	05909990974887	20,17	21,18	25,43	18,02
Telmix, tabl., 80 mg	56 szt.	05909990974993	40,35	42,37	49,00	36,04
Actelsar, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990891832	9,99	10,49	13,06	9,01
Actelsar, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990891863	20,30	21,32	25,57	18,02
Micardis, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990440825	26,60	27,93	32,18	18,02
Polsart, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990936670	13,21	13,87	16,44	9,01
Polsart, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990936700	26,42	27,74	32,00	18,02
Telmabax, tabl., 40 mg	28 szt.	05909991060220	8,37	8,79	11,36	9,01
Telmabax, tabl., 80 mg	28 szt.	05909991060268	16,20	17,01	21,26	18,02
Telmisartan Bluefish, tabletki, 40 mg	28 szt.	05909991391713	8,10	8,51	11,08	9,01
Telmisartan Bluefish, tabletki, 80 mg	28 szt.	05909991391720	16,41	17,23	21,48	18,02
Telmisartan EGIS, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991036768	9,83	10,32	12,89	9,01
Telmisartan EGIS, tabl., 80 mg	28 szt.	05909991461355	15,04	15,79	20,04	18,02
Telmisartan EGIS, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	05909991229801	16,63	17,46	21,71	18,02
Telmisartan EGIS, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	05909991036867	19,66	20,64	24,89	18,02
Telmisartan Genoptim, tabletki, 40 mg	28 szt.	05909991388003	9,15	9,61	12,18	9,01
Telmisartan Genoptim, tabletki, 80 mg	28 szt.	05909991388034	18,30	19,22	23,47	18,02
Telmisartan Mylan, tabl., 40 mg	28 szt.	05909991018429	8,21	8,62	11,19	9,01
Telmisartan Mylan, tabl., 80 mg	28 szt.	05909991018436	16,31	17,13	21,38	18,02
Telmix, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990974863	11,87	12,46	15,03	9,01
Telmix, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990974979	23,74	24,93	29,18	18,02
Telmizek, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990902002	12,94	13,59	16,16	9,01
Telmizek, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990902095	25,88	27,17	31,42	18,02
Tezeo, tabl., 40 mg	28 szt.	05909991453060	7,54	7,92	10,49	9,01
Tezeo, tabl., 40 mg	28 szt.	05909991423551	7,99	8,39	10,96	9,01
Tezeo, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990818082	9,72	10,21	12,78	9,01
Tezeo, tabl., 40 mg	56 szt.	05909991453077	15,08	15,83	20,08	18,02
Tezeo, tabl., 40 mg	56 szt.	05909991423568	15,98	16,78	21,03	18,02
Tezeo, tabl., 40 mg	56 szt.	05909991086626	19,33	20,30	24,55	18,02
Tezeo, tabl., 80 mg	28 szt.	05909991453299	15,08	15,83	20,08	18,02
Tezeo, tabl., 80 mg	28 szt.	05909991423575	15,98	16,78	21,03	18,02
Tezeo, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990818150	19,44	20,41	24,66	18,02
Tezeo, tabl., 80 mg	56 szt.	05909991453305	30,15	31,66	38,28	36,04
Tezeo, tabl., 80 mg	56 szt.	05909991423582	30,89	32,43	39,06	36,04
Tezeo, tabl., 80 mg	56 szt.	05909991086633	38,66	40,59	47,22	36,04
Tolura, tabl., 40 mg	28 szt.	05909997077604	10,80	11,34	13,91	9,01

Tolura, tabl., 40 mg	56 tabl.	05909997077628	25,22	26,48	30,73	18,02
Tolura, tabl., 40 mg	84 szt.	05909997077635	30,02	31,52	37,13	27,03
Tolura, tabl., 80 mg	28 szt.	05901878600901	14,02	14,72	18,97	18,02
Tolura, tabl., 80 mg	28 szt.	05903792743566	14,04	14,74	18,99	18,02
Tolura, tabl., 80 mg	28 szt.	05909997077673	21,60	22,68	26,93	18,02
Tolura, tabl., 80 mg	30 szt.	05903792743580	14,96	15,71	20,16	19,31
Tolura, tabl., 80 mg	56 szt.	05901878600864	28,04	29,44	36,07	36,04
Tolura, tabl., 80 mg	56 szt.	05903792743542	28,08	29,48	36,11	36,04
Tolura, tabl., 80 mg	56 tabl.	05909997077697	50,44	52,96	59,59	36,04
Tolura, tabl., 80 mg	84 szt.	05901878600871	42,06	44,16	52,79	52,79
Tolura, tabl., 80 mg	84 szt.	05903792743559	42,12	44,23	52,86	52,86
Tolura, tabl., 80 mg	84 szt.	05909997077703	60,05	63,05	71,68	54,06
Toptelmi, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990840472	9,67	10,15	12,72	9,01
Toptelmi, tabl., 40 mg	56 szt.	05909990840489	15,11	15,87	20,12	18,02
Toptelmi, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990840557	19,33	20,30	24,55	18,02
Toptelmi, tabl., 80 mg	56 szt.	05909990840564	30,22	31,73	38,36	36,04
Zanacodar, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990941841	8,48	8,90	11,47	9,01
Zanacodar, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990941926	16,96	17,81	22,06	18,02
36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe - Indapamidum						
Diuresin SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990975815	8,26	8,67	10,75	7,36
Diuresin SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	60 szt.	05909991276621	12,83	13,47	17,08	14,72
Indapamide SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990644933	4,48	4,70	6,78	6,78
Indapamide SR Genoptim, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990799398	4,75	4,99	7,07	7,07
Indapen, tabl. powł., 2.5 mg	20 szt.	05909990863013	6,47	6,79	9,05	8,18
Indapen SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990665907	6,04	6,34	8,42	7,36
Indapres, tabl. powł., 2.5 mg	30 szt.	05909990223121	8,10	8,51	11,65	11,65
Indix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909991025014	5,03	5,28	7,36	7,36
Indix SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	90 szt.	05908289660401	15,10	15,86	20,54	20,54
Ipres long 1,5, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990012688	6,38	6,70	8,78	7,36
Opamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990770182	6,10	6,41	8,50	7,36
Rawel SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990424801	4,87	5,11	7,19	7,19
Rawel SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	60 szt.	05909990424849	9,74	10,23	13,84	13,84
Symapamid SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990734993	4,83	5,07	7,15	7,15
Tertensif SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990738212	10,14	10,65	12,73	7,36

-
- Zał. 2. Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], Warszawa, 2022
- Zał. 3. Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. Analiza efektywności klinicznej [REDACTED], Warszawa, 2022
- Zał. 4. Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. Analiza ekonomiczna, [REDACTED], Warszawa, 2022
- Zał. 5. Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [REDACTED], Warszawa, 2022
- Zał. 6. Telmisartan/indapamid (Ylpio®) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych. Uzupelnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, [REDACTED], Warszawa, 2022