

Telmisartan/amłodypina/ hydrochlorotiazyd (Tolutris®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego

Analiza ekonomiczna

Warszawa, listopad 2024 (korekta zgodnie z pismem AOTMiT OT.423.0.8.2024.10.PG)

Autorzy

[Redacted]

Konsultacje

[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

KRKA-POLSKA Sp. z o. o.

ul. Równoległa 5

02-235 Warszawa, Polska

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez KRKA-POLSKA Sp. z o. o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy	7
1.2 Komparatory	7
1.3 Populacja	7
1.4 Typ analizy ekonomicznej	8
1.5 Perspektywa	8
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	8
1.7 Cena przedmiotowej technologii	8
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	9
1.9 Ustalanie ceny progowej	9
2 Metodyka analizy	11
2.1 Opis modelu	11
2.2 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	11
2.3 Struktura zużycia zasobów i koszty	13
2.3.1 Tolutris®	13
2.3.2 Koszt technologii opcjonalnych	15
2.4 Zestawienie parametrów	17
2.5 Zakres analizy wrażliwości	17
2.5.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	17
2.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	20
2.6 Walidacja modelu	20
2.6.1 Walidacja wewnętrzna	20
2.6.2 Walidacja zewnętrzna	20
2.6.3 Walidacja konwergencji	21
3 Wyniki	22
3.1 Wyniki analizy podstawowej	22
3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości	25
4 Ograniczenia	38
5 Dyskusja	40
6 Wnioski końcowe	41
Aneks 1. Przegląd użyteczności	42
Metodyka przeglądu	42
Wyniki przeglądu	42
Omówienie włączonych badań	45

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych.....	47
Metodyka przeglądu	47
Wyniki przeglądu	48
Aneks 3. Zestawienie parametrów.....	50
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel.....	52
Spis rysunków.....	54
Spis tabel	55
Bibliografia	56

Wykaz skrótów i akronimów

AEK	analiza efektywności klinicznej
AML	amlodypina
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
HCT	hydrochlorotiazyd
mg	miligram
mIn	milion
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NT	nadciśnienie tętnicze
PLN	Polski Złoty
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
TEL	telmisartan

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Tolutris® (Telmisartan/amlodypina/ hydrochlorotiazyd). Wnioskowana jest refundacja preparatu Tolutris® w leczeniu samoistnego ciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje cztery prezentacje preparatu Tolutris®:

- Tolutris®, 80 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab., kod EAN: 3838989764319;
- Tolutris®, 80 mg/10 mg/12,5 mg x 28 tab., kod EAN: 3838989764241;
- Tolutris®, 80 mg/10 mg/25 mg x 28 tab, kod EAN: 3838989764289;
- Tolutris®, 40 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab, kod EAN: 3838989764234.

Metodyka

W analizie założono finansowanie preparatu Tolutris® (skojarzenie amlodypiny z telmisartanem i hydrochlorotiazylem w jednej tabletkie) w katalogu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) – refundacja w ramach nowej grupy limitowej. Cena zbytu netto [redacted] w przypadku dawki 80 mg/5 mg/12,5 mg, 80 mg/10 mg/12,5 mg, 80 mg/10 mg/25 mg oraz [redacted] w przypadku dawki 40 mg/5 mg/12,5 mg. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Tolutris® może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Tolutris® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu telmisartanu/hydrochlorotiazylu oraz amlodypiny w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Tolutris®. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną tabletką zawierającą trzy substancje (telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame trzy substancje, przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii skojarzonej telmisartanem, amlodypiną oraz hydrochlorotiazylem stosowanymi w jednej tabletkie oraz terapii za pomocą dwóch oddzielnych tabletek amlodypiny, telmisartanu i hydrochlorotiazylu, a analizę oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia. Dodatkowo przeprowadzono również oszacowanie ilorazu kosztu i efektu, w którym przyjęto tożsame założenia jak w analizie minimalizacji kosztów, tj. porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo obu ocenianych interwencji. Szacunki ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności specyficznych dla polskiej populacji (tj. ze względu na brak danych pozwalających na zróżnicowanie użyteczności stanu zdrowia pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym oraz populacji ogólnej przyjęto założenie, że wartości użyteczności dla populacji z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym są takie same jak w populacji

ogólnej). Dodatkowo w zakresie wartości użyteczności uwzględniono wartość redukcji użyteczności związanej z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. Ze względu na przyjęty typ analizy ekonomicznej, tj. analiza minimalizacji kosztów, w modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Ze względu na przyjęcie założenia porównywalnej skuteczności oraz porównywalnego profilu bezpieczeństwa, w analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. koszty monitorowania leczenia), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

Wyniki

Z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej **koszty terapii dla wszystkich prezentacji preparatu Tolutris® były niższe od kosztów terapii preparatami telmisartanu/hydrochlorotiazylu i amlodypiny podawanymi oddzielnie** w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym.

Analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej i wskazała na dużą stabilność uzyskiwanych wartości. Analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku perspektywy NFZ, w większości przyjętych założeń, koszty terapii dla prezentacji preparatu Tolutris® pozostają niższe od kosztów terapii preparatami telmisartanu/hydrochlorotiazylu oraz amlodypiny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. W przypadku perspektywy wspólnej, w większości przyjętych założeń, koszty terapii dla prezentacji preparatu Tolutris® pozostają niższe od kosztów terapii preparatami amlodypiny, telmisartanu oraz hydrochlorotiazylu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym.

Podsumowanie

Podsumowując, z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej **preparat Tolutris® jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii preparatami telmisartanu/hydrochlorotiazylu oraz amlodypiny podawanymi oddzielnie** w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Tolutris® (Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd). Wnioskowana jest refundacja preparatu Tolutris® w leczeniu samoistnego ciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje cztery prezentacje preparatu Tolutris®:

- Tolutris®, 80 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab., kod EAN: 3838989764319;
- Tolutris®, 80 mg/10 mg/12,5 mg x 28 tab., kod EAN: 3838989764241;
- Tolutris®, 80 mg/10 mg/25 mg x 28 tab, kod EAN: 3838989764289;
- Tolutris®, 40 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab, kod EAN: 3838989764234.

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla preparatu Tolutris® wraz z uzasadnieniem został opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Tolutris]. Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Tolutris® może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Tolutris® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu telmisartanu/ hydrochlorotiazylu oraz amlodypiny w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Tolutris®.

Wybór powyższego komparatora jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.3 Populacja

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u którego uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego telmisartanem/hydrochlorotiazylidem i amlodypiną, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku około 47 lat (co odpowiada wiekowi populacji z badań

klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym, tj. badania Hiremath 2018 [AEK Tolutris]).

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną tabletką zawierającą trzy substancje (telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame trzy substancje przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa i w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). Podobne założenie przyjęto również w innych analizach ekonomicznych, w których porównywano terapię jedną tabletką zawierającą trzy substancje względem terapii dwoma/trzema oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame trzy substancje [AWA Valtricom].

1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami, [Rozporządzenie MZ 2023] analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie przyjęto 28-dniowy horyzont analizy. Wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora (te same substancje czynne stosowane w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego). Przyjęty 28-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań preparatu Tolutris® (tj. 28 tabletek).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [Rozporządzenie MZ 2023], jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W niniejszej analizie zastosowano 28-dniowy horyzont, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje cztery prezentacje preparatu Tolutris®:

- Tolutris®, 80 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab., kod EAN: 3838989764319;
- Tolutris®, 80 mg/10 mg/12,5 mg x 28 tab., kod EAN: 3838989764241;
- Tolutris®, 80 mg/10 mg/25 mg x 28 tab, kod EAN: 3838989764289;

- Tolutris®, 40 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab, kod EAN: 3838989764234.

Jak wyjaśniono szczegółowo w APD, w ramach analizy podstawowej uwzględniono opcję refundacji wnioskowanych prezentacji preparatu Tolutris® w katalogu A1 w ramach nowej grupy limitowej [APD Tolutris].

Ceny wszystkich wnioskowanych prezentacji zostały zaczerpnięte od Wnioskodawcy – patrz Tab. 1.

Tab. 1. Ceny preparatu Tolutris®.

Kategoria	Tolutris®, 80 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab.	Tolutris®, 80 mg/10 mg/12,5 mg x 28 tab.	Tolutris®, 80 mg/10 mg/25 mg x 28 tab.	Tolutris®, 40 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab.
Cena zbytu netto [PLN]	■	■	■	■
Cena hurtowa [PLN]	■	■	■	■
Cena hurtowa brutto [PLN]	■	■	■	■
Cena detaliczna [PLN]	■	■	■	■
Wysokość limitu finansowania [PLN]	■	■	■	■
Odpłatność (%)	■	■	■	■
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	■	■	■	■
Koszt NFZ [PLN]	■	■	■	■

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przewidział schematu podziału ryzyka (RSS).

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (terapia skojarzona telmisartanem, amlodypiną i hydrochlorotiazylem w jednej tabletkce), przy której całkowity koszt terapii wnioskowaną interwencją zrówna się z kosztem terapii amlodypiną i telmisartanem/hydrochlorotiazylem podawanymi w dwóch oddzielnych tabletkach.

W celu oszacowania ceny progowej należy uruchomić makro, tj. aktywować przycisk „Cena progowa” umieszczony w arkuszu „Analiza podstawowa”.

Wnioskowane są cztery prezentacje preparatu Tolutris®. Należy zwrócić uwagę, że przy istniejących regulacjach prawnych nie ma możliwości obliczenia ceny progowej dla preparatu Tolutris® w analizie wykonywanej z perspektywy płatnika publicznego, w przypadku gdy koszt terapii powyższym preparatem jest niższy od kosztów terapii amlodypiną, telmisartanem i hydrochlorotiazylem stosowanymi w oddzielnych tabletkach, gdyż limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Tolutris®, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatu Tolutris® może być (teoretycznie) dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny).

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ceny progowe wyznaczone dla wszystkich analizowanych wariantów (w tym wszystkich uwzględnionych prezentacji preparatu Tolutris®) z perspektywy wspólnej. W przypadku perspektywy płatnika publicznego, ceny progowe wyznaczone jedynie w przypadku gdy koszt terapii preparatem Tolutris® był wyższy od kosztów terapii uwzględnioną technologią opcjonalną.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę ilorazu kosztu i efektu (CUR). Ceny progowe wyznaczone jedynie w przypadku CMA. W przypadku CUR, ze względu na założenie porównywalnej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii (co wpływa na uzyskanie jednakowej wartości QALY w przypadku obu porównywanych schematów leczenia), ceny progowe są tożsame jak w przypadku CMA.

2 Metodyka analizy

2.1 Opis modelu

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną tabletką zawierającą trzy substancję (telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame trzy substancje, przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa i w związku z tym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii skojarzonej amlodypiną, telmisartanem oraz hydrochlorotiazylem stosowanymi w jednej tabletkie oraz terapii za pomocą dwóch oddzielnych tabletek amlodypiny, telmisartanu i hydrochlorotiazylu, a analizę oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia. Dodatkowo przeprowadzono również analizę ilorazu kosztu i efektu, w której przyjęto tożsame założenia jak w analizie minimalizacji kosztów dotyczące porównywalnej skuteczności wnioskowanej interwencji i uwzględnionej technologii opcjonalnej. Szacunki ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności specyficznych dla polskiej populacji (tj. ze względu na brak danych pozwalających na zróżnicowanie użyteczności stanu zdrowia pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym oraz populacji ogólnej przyjęto założenie, że wartości użyteczności dla populacji z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym są takie same jak w populacji ogólnej). Dodatkowo w zakresie wartości użyteczności uwzględniono wartość redukcji użyteczności związanej z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. Ze względu na przyjęty typ analizy ekonomicznej, tj. analizę minimalizacji kosztów, w modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Ze względu na przyjęcie założenia porównywalnej skuteczności oraz porównywalnego profilu bezpieczeństwa, w analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. kosztów monitorowania leczenia), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

2.2 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

Ze względu na przewlekły charakter choroby, jaką jest nadciśnienie tętnicze oraz brak danych pozwalających na różnicowanie użyteczności stanu zdrowia pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym oraz populacji ogólnej przyjęto założenie, że wartości użyteczności dla populacji z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym są takie same jak w populacji ogólnej. Potwierdzeniem prawidłowości przyjęcia powyższego założenia są wyniki przedstawione w badaniu Marques 2015 (badanie, które zidentyfikowano w trakcie przeglądu użyteczności). W powyższym badaniu raportowano wartości użyteczności dla pacjentów, którzy osiągnęli oraz nie osiągnęli kontroli nadciśnienia tętniczego, podczas trójskładnikowej terapii przeciw nadciśnieniowej z wykorzystaniem olmesartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazylu. Wartość użyteczności oszacowana dla pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę nadciśnienia tętniczego wyniosła 0,92 (wartość oszacowana przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-3L), natomiast ogólna wartość użyteczności raportowana dla polskiej populacji będącej w przedziale wiekowym od 55 do

64 (średni wiek pacjentów w badaniu Marques 2015 wyniósł 56 lat) wynosi 0,89 (wartość oszacowana przy wykorzystaniu kwestionariusz EQ-5D-3L [Golicki 2015]), zatem są to zbliżone wartości.

Dane dotyczące wartości użyteczności w populacji ogólnej zaczerpnięto z badania Golicki 2017, obejmującego polskie normy populacyjne dla kwestionariusza EQ-5D-5L. Wartości użyteczności przedstawione w niniejszej publikacji skategoryzowano w zależności od przedziału wiekowego. Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej [AEK Tolutris] określono średni wiek pacjentów z wnioskowanym wskazaniem na poziomie 47 lat (patrz rozdział 1.3). W analizie podstawowej wykorzystano wartość użyteczności przypisaną osobom z przedziału wiekowego 45–54 lata [w niniejszej analizie wykorzystano średnie wartości użyteczności, oszacowane dla całej populacji, tj. mężczyzn i kobiet łącznie – dane przedstawione w publikacji Golicki 2017]). Wartości użyteczności z pozostałych przedziałów wiekowych testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wartości użyteczności uzyskane z badania Golicki 2017 pomniejszono o dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym (tj. -0,13, wartość wyznaczona na podstawie badania przeprowadzonego w belgijskiej populacji z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L [Van Wilder 2022] – niniejszą wartość zidentyfikowano w trakcie przeglądu bazy PubMed (patrz aneks 1)). W trakcie przeglądu bazy PubMed zidentyfikowano jeszcze dwa badania, w którym raportowano dekrement użyteczności związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, tj. badanie Burström 2001 oraz Sánchez-Iriso 2019. W badaniu Burström 2001 w celu oszacowania wartości użyteczności wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-3L. Ponieważ w badaniu Golicki 2017 wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-5L, w celu zachowania spójności w analizie wykorzystano wartość dekrementu użyteczności raportowaną w badaniu Van Wilder 2022. Badanie Sánchez-Iriso 2019 jest starsze niż Van Wilder 2022, dlatego użyto aktualniejszych danych. W celu wyznaczenia wartości użyteczności dla leczonej populacji pacjentów, wykorzystano dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy uzyskują kontrolę ciśnienia tętniczego w trakcie terapii skojarzonej amlodypiną, telmisartanem i hydrochlorotiazylem. Na podstawie wyników raportowanych w badaniu Hiremath 2018, przyjęto, że 67,79% pacjentów stosujących terapię złożoną z trzech substancji uzyskuje kontrolę ciśnienia tętniczego. W badaniu Hiremath 2018 oceniano terapię amlodypiną, telmisartanem i hydrochlorotiazylem podawanymi w trzech oddzielnych tabletkach. W analizie ilorazu kosztu i efektu, podobnie jak w analizie minimalizacji kosztów, założono, że oba porównywane schematy (trzy substancje podawane w jednej tabletkie vs trzy substancje podawane w dwóch oddzielnych tabletkach) charakteryzują się porównywalną skutecznością, w związku z czym w przypadku obu porównywanych interwencji przyjęto takie same dane dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę nadciśnienia tętniczego.

W Tab. 2 podsumowano wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Tab. 2. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Wariant analizy	Wiek (lata)	Populacja ogólna (wyrównane NT, [Golicki 2017])	Niewyrównane NT ($X^*-0,13$)	Wartość użyteczności skorygowana o skuteczność potrójnej terapii TEL/AML/HCT
Analiza podstawowa	45-54	0,8980	0,7680	0,8561

Wariant analizy	Wiek (lata)	Populacja ogólna (wyrównane NT, [Golicki 2017])	Niewyrównane NT ($X^*-0,13$)	Wartość użyteczności skorygowana o skuteczność potrójnej terapii TEL/AML/HCT
Analiza wrażliwości	18-24	0,9630	0,8330	0,9211
	25-34	0,9530	0,8230	0,9111
	35-44	0,9380	0,8080	0,8961
	55-64	0,8560	0,7260	0,8141
	65-74	0,8130	0,6830	0,7711
	75+	0,7230	0,5930	0,6811

AML – amlodypina; HCT – hydrochlorotiazyd; NT – nadciśnienie tętnicze; TEL – telmisartan.

2.3 Struktura zużycia zasobów i koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt wnioskowanych prezentacji preparatu Tolutris®;
- koszt technologii opcjonalnych (refundowane preparaty amlodypiny i telmisartanu/hydrochlorotiazidu).

W niniejszej analizie uwzględniono koszt refundowanych preparatów amlodypiny oraz telmisartanu/hydrochlorotiazidu (preparaty jednotabletkowe) w dawkach odpowiadających dawkom uwzględnionym we wnioskowanych preparatach Tolutris®, tj. amlodypina 5 mg oraz amlodypina 10 mg oraz preparatów telmisartanu/hydrochlorotiazidu (preparaty jednotabletkowe) w dawkach 80 mg/12,5 mg, 80 mg/25 mg oraz 40 mg/12,5 mg. Podsumowując, analizę oparto na oszacowanym koszcie za tabletkę preparatów amlodypiny 5 mg, amlodypiny 10 mg, telmisartanu/HCT 80 mg/12,5 mg, telmisartanu/HCT 80 mg/25 mg, telmisartanu/HCT 40 mg/12,5 mg oraz koszcie za tabletkę wnioskowanych prezentacji preparatów Tolutris®.

Ze względu na przyjęty typ analizy ekonomicznej, tj. analiza minimalizacji kosztów, w modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Ze względu na przyjęcie założenia porównywalnej skuteczności oraz porównywalnego profilu bezpieczeństwa, w analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. kosztów monitorowania leczenia, kosztów leczenia działań niepożądanych), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

2.3.1 Tolutris®

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje cztery prezentacje preparatu Tolutris®:

- Tolutris®, 80 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab., kod EAN: 3838989764319;
- Tolutris®, 80 mg/10 mg/12,5 mg x 28 tab., kod EAN: 3838989764241;
- Tolutris®, 80 mg/10 mg/25 mg x 28 tab, kod EAN: 3838989764289;
- Tolutris®, 40 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab, kod EAN: 3838989764234.

Ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji preparatu Tolutris® przyjęto zgodnie z założeniami wnioskodawcy. Jak przedstawiono w rozdziale 1.7, w ramach analizy podstawowej uwzględniono refundację preparatu Tolutris® w ramach nowej grupy limitowej.

W ramach analizy założono, że w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej dla wnioskowanych prezentacji leku Tolutris®, w tej grupie limitowej znajdują się również inne, aktualnie refundowane preparaty trójskładnikowe. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 18.03.2024), w Polsce refundowane są następujące preparaty trójskładnikowe: preparaty Dipperam HCT® i Valtricom® (preparaty trójskładnikowe zawierające walsartan/amlodypinę/hydrochlorotiazyd). Przyjęto, że podstawą limitu w nowo utworzonej grupie limitowej będzie preparat Dipperam HCT® (kod EAN: 07613421033330), preparat który zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ za styczeń 2024 roku dopełnia 25% obrotu ilościowego liczonego według DDD a także posiada status pierwszego odpowiednika (wobec produktu Valtricom). Oszacowanie cen i odpłatności produktu Tolutris®, w przypadku uwzględnienia refundacji w ramach nowej grupy limitowej (ze względu na brak zmiany podstawy limitu, koszt refundacji w ramach nowej grupy limitowej jest tożsamy z kosztem refundacji w grupie 45.0) przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Koszt poszczególnych prezentacji preparatu Tolutris®

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Koszt za tabletkę, NFZ* [PLN]	Koszt za tabletkę, wspólna [PLN]
Tolutris®, 80 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab.	■	■	■	■	■	■	■	■
Tolutris®, 10 mg/ 80 mg/ 12,5 mg x 28 tab.	■	■	■	■	■	■	■	■
Tolutris®, 10 mg/ 80 mg/25 mg x 28 tab.	■	■	■	■	■	■	■	■
Tolutris®, 40 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab.	■	■	■	■	■	■	■	■

*Kosz za tabletkę z perspektywy NFZ z uwzględnieniem odmiennej refundacji leków w grupie 65+

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 18.03.2024), wszystkie refundowane preparaty amlodypiny oraz telmisartanu/hydrochlorotiazylu znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. Objęcie refundacją wnioskowanego leku, może również skutkować jego bezpłatną dostępnością w przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy podstawowej uwzględniono umieszczenie wnioskowanych prezentacji preparatu Tolutris® na liście leków dostępnych bezpłatnie pacjentom po ukończeniu 65. r.ż. Na podstawie informacji zawartych na stronie https://shiny.nfz.gov.pl/nadcisnienie_tetnicze/ [Nadciśnienie tętnicze NFZ], oszacowano, że pacjenci powyżej 65. r.ż. stanowią 60% populacji pacjentów realizujących recepty na refundowane leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym (amlodypina, telmisartan/hydrochlorotiazyd)– patrz Tab. 4.

Tab. 4. Populacja 65+.

Rok	Liczba osób realizujących recepty na refundowane leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym w podziale na lata	Liczba osób 65+ realizujących recepty na refundowane leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym w podziale na lata	% jaki stanowią pacjenci z grupy 65+*
2013	1 928 048	1 091 183	57%
2014	1 968 896	1 129 495	57%
2015	1 948 348	1 110 024	57%
2016	1 926 932	1 153 577	60%
2017	1 910 761	1 165 896	61%
2018	1 968 039	1 214 239	62%
2019	2 002 153	1 244 875	62%
2020	1 887 736	1 203 017	64%
Średnia wartość uwzględniona w analizie			60%

2.3.2 Koszt technologii opcjonalnych

W analizie podstawowej ceny preparatów uwzględnionych w ramach technologii opcjonalnych oszacowano na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu NFZ za styczeń 2024 r. [NFZ 2024].

Jak wspomniano w rozdziale 2.3.1, wszystkie refundowane preparaty amlodypiny oraz telmisartanu/hydrochlorotiazidu znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. Uwzględniono dane ze stycznia 2024 roku tj. po wejściu przepisów nowelizacji ustawy refundacyjnej z dnia 13 lipca 2023 r., w których określono warunki refundacji leków dla populacji 65+, a zatem należy przyjąć że uwzględniono również fakt odmiennej refundacji leków w grupie 65+.

W przypadku technologii opcjonalnych, w analizie scenariuszowej uwzględniono średni koszt za tabletkę analizowanej substancji raportowany w aktualnym obwieszczeniu MZ (z dnia 18 marca 2024 r.). Jako jeden ze scenariuszy wrażliwości, analizowano również opcję, w przypadku której koszt poszczególnych substancji uwzględnionych w ramach technologii opcjonalnej odpowiadał najniższej cenie raportowanej w aktualnym obwieszczeniu (z dnia 18 marca 2024 r.).

W zakresie kosztów technologii opcjonalnych, w niniejszej analizie uwzględniono jeszcze jeden scenariusz wrażliwości. Zgodnie z danymi sprzedażowymi, najtańsze preparaty (preparaty posortowane wg ceny hurtowej/DDD) charakteryzują się najniższym udziałem w rynku (ich udział w rynku jest bliski lub równy 0%, zwłaszcza w przypadku preparatów zawierających telmisartan/hydrochlorotiazyd - szczegółowe informacje przedstawiono w modelu ekonomicznym w arkuszach „Telmisartan 80 + HCT 12,5”, „Telmisartan 80 + HCT 25”, „Telmisartan 40 + HCT 12,5”). W celu uwzględnienia kosztu najtańszych preparatów zawierających analizowane substancje, w analizie uwzględniono średnią ważoną cenę ze wszystkich preparatów znajdujących się poniżej limitu + cenę preparatu wyznaczającego limit w danej grupie.

Podsumowując, w zakresie kosztu technologii opcjonalnych, w analizie podstawowej uwzględniono:

- średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ za 2024 r. z uwzględnieniem korekty 65+.

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące scenariusze:

- średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ,
- średni ważony koszt za tabletkę wszystkich preparatów znajdujących się poniżej limitu + limit,
- najniższy koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ.

2.3.2.1 Amlodypina

Koszt amlodypiny oszacowano oddzielnie dla dawki 5 mg oraz dawki 10 mg. Jak wspomniano w rozdziale 2.3.2, w analizie podstawowej koszt oszacowano na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu NFZ za sierpień 2024 r.

W ramach analiz wrażliwości testowano następujące opcje:

- średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ;
- średni ważony koszt za tabletkę wszystkich preparatów znajdujących się poniżej limitu + limit;
- najniższy koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ.

W Tab. 5 zestawiono wykorzystane w analizie szacunki kosztu amlodypiny (koszty wyrażono jako koszt 1 tabletki).

Tab. 5 Koszt amlodypiny (koszt za 1 tabletkę).

Perspektywa analizy	Dawka AML	
	5 mg	10 mg
Perspektywa NFZ		
Analiza podstawowa [PLN]	0,3044	0,5236
Średni ważony koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,2921	0,5054
Średni ważony koszt za tabletkę najtańszych preparatów [PLN]	0,2290	0,4241
Najniższy koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,1833	0,3262
Perspektywa wspólna		
Analiza podstawowa [PLN]	0,3545	0,5866
Średni ważony koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,3545	0,5866
Średni ważony koszt za tabletkę najtańszych preparatów [PLN]	0,2603	0,4820
Najniższy koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,2083	0,3708

AML – amlodypina; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

2.3.2.2 Telmisartan/hydrochlorotiazyd

Koszt telmisartanu/hydrochlorotiazylu oszacowano oddzielnie dla dawki 80 mg/12,5 mg, dawki 80 mg/25 mg oraz dawki 40 mg/12,5 mg. Jak wspomniano w rozdziale 2.3.2, w analizie podstawowej koszt oszacowano na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu NFZ za styczeń 2024 r. W przypadku preparatów telmisartanu/hydrochlorotiazylu, jako podstawę

limitu zastosowano preparat Avasart Plus® (kod EAN: 05909991342838), który stanowił podstawę limitu w grupie 45.0 Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone przed Dipperamem HCT®, ponieważ w analizie założono, że preparat Dipperamem HCT® znajdzie się w nowej grupie limitowej.

W ramach analiz wrażliwości testowano następujące opcje:

- średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ;
- średni ważony koszt za tabletkę wszystkich preparatów znajdujących się poniżej limitu + limit;
- najniższy koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ.

W Tab. 6 zestawiono wykorzystane w analizie szacunki kosztu telmisartanu/hydrochlorotiazylu (koszty wyrażono jako koszt 1 tabletki).

Tab. 6 Koszt telmisartanu/hydrochlorotiazylu (koszt za 1 tabletkę).

Perspektywa analizy	Dawka TEL/ HCT		
	80 mg/ 12,5 mg	80 mg /25 mg	40 mg /12,5 mg
Perspektywa NFZ			
Analiza podstawowa [PLN]	0,8846	0,8948	0,4456
Średni ważony koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,9394	0,9421	0,4818
Średni ważony koszt za tabletkę najtańszych preparatów [PLN]	0,7484	0,7345	0,3866
Najniższy koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,7168	0,7168	0,3837
Perspektywa wspólna			
Analiza podstawowa [PLN]	1,1492	1,1533	0,5946
Średni ważony koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	1,1492	1,1533	0,5946
Średni ważony koszt za tabletkę najtańszych preparatów [PLN]	0,8506	0,8348	0,4395
Najniższy koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,8147	0,8147	0,4361

HCT – hydrochlorotiazzyd; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; TEL – telmisartan.

2.4 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.5 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać stabilność uzyskiwanych wyników w zależności od przyjętych założeń i wartości parametrów.

2.5.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- parametry wpływające na koszt wnioskowanych prezentacji preparatu Tolutris®, tj. testowano brak uwzględnienia korekty 65+ oraz opcje obniżenia płatności pacjenta;
- dane kosztowe dla uwzględnionych technologii opcjonalnych, tj. koszt za tabletkę amlodypiny oraz koszt za tabletkę telmisartanu/hydrochlorotiazynu;
- wartości użyteczności – dane testowane w analizie ilorazu kosztu i efektu, tj. testowano wartości użyteczności oszacowane dla różnych grup wiekowych.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego. W Tab. 7 zestawiono parametry testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

Tab. 7. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A1 (scenariusz wpływający jedynie na wyniki analizy z perspektywy NFZ)	Opcja refundacji wnioskowanych preparatów Tolutris® na liście darmowych leków przysługujących pacjentom w wieku powyżej 65 lat – parametr wpływający na koszt wnioskowanych prezentacji preparatu Tolutris®	Uwzględnienie opcji refundacji preparatów Tolutris® na liście 65+	Brak uwzględnienia opcji refundacji preparatów Tolutris® na liście 65+	Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, wszystkie refundowane preparaty amlodypiny oraz telmisartanu/hydrochlorotiazynu znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. Objęcie refundacją wnioskowanego leku, może również skutkować jego bezpłatną dostępnością w przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Patrz rozdział 2.3.1.
B1	Parametry wpływające na koszt technologii opcjonalnej, tj. na koszt amlodypiny oraz telmisartanu/hydrochlorotiazynu	Średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ	Średni ważony koszt za tabletkę wszystkich najtańszych preparatów (preparaty znajdujące się poniżej limitu + limit)	
B2 (scenariusz wpływający jedynie na wyniki analizy z perspektywy NFZ)			Średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane w aktualnym obwieszczeniu MZ	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
B3			Najniższy koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane w aktualnym obwieszczeniu MZ	W analizie podstawowej ceny preparatów uwzględnionych w ramach technologii opcjonalnych oszacowano na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu NFZ za styczeń 2024 r. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne źródło, tj. koszty oszacowane na podstawie danych raportowanych w aktualnym obwieszczeniu MZ, koszt najtańszych preparatów zawierających analizowane substancje, który uwzględniono jako średnią ważoną cenę ze wszystkich preparatów znajdujących się poniżej limitu + cenę preparatu wyznaczającego limit w danej grupie – dane z obwieszczenia z uwzględnieniem korekty 65+ oraz najniższy koszt za tabletkę wyznaczony w oparciu o dane z obwieszczenia z uwzględnieniem korekty 65+.
C1	Opcja obniżenia odpłatności pacjenta o 10% - parametr wpływający na koszt wnioskowanych prezentacji preparatów Tolutris®	Brak uwzględnienia opcji obniżenia odpłatności preparatów Tolutris® dla pacjenta	Średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane w aktualnym obwieszczeniu MZ	Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, kwota odpłatności przez pacjenta, ulega obniżeniu o 10% w przypadku gdy lek jest wytwarzany na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej albo gdy do jego wytworzenia wykorzystano substancję czynną wytworzoną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.
C2	Opcja obniżenia odpłatności pacjenta o 15% - parametr wpływający na koszt wnioskowanych prezentacji preparatów Tolutris®			Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, kwota odpłatności przez pacjenta, ulega obniżeniu o 15% w przypadku gdy lek jest wytwarzany na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej z wykorzystaniem substancji czynnej wytwarzanej na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.
E1	Opcja refundacji wnioskowanych preparatów Tolutris® w grupie 45.0	Nie	Tak	Założenie wskazane do przetestowania przez AOTMiT
Dodatkowe scenariusze uwzględnione w ramach analizy ilorazu kosztów i efektów				
D1	Wartości użyteczności	Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 45-54	Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 18-24	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
D2			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 25-34	Na podstawie badań zidentyfikowanych w trakcie przeglądu systematycznego [AEK Tolutris] wyznaczono średni wiek pacjentów na poziomie 47 lat. Wiek pacjentów wykorzystano w celu wyznaczenia wartości użyteczności. W ramach analizy podstawowej testowano wartość użyteczności oszacowaną dla przedziału wiekowego 45-54 lata. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności wyznaczone dla innych przedziałów wiekowych, wyodrębnionych w polskich normach populacyjnych dla EQ-5D-5L [Gołicki 2017]. Patrz rozdział 2.2.
D3			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 35-44	
D4			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 55-64	
D5			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 65-74	
D6			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 75+	

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; MZ – Ministerstwo Zdrowia.

2.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Ze względu na wybrany typ analizy ekonomicznej, tj. minimalizację kosztów, odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

2.6 Walidacja modelu

2.6.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

2.6.2 Walidacja zewnętrzna

Niniejsza analiza stanowi analizę minimalizacji kosztów, w której przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa. W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii skojarzonej amlodypiną, telmisartanem oraz hydrochlorotiazylem stosowanymi w jednej tabletkie oraz terapii za pomocą dwóch oddzielnych tabletek telmisartanu/hydrochlorotiazylu i amlodypiny, a analizę oparto jedynie na danych

kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia. Ze względu na uwzględnienie w modelu jedynie danych kosztowych, odstąpiono od przeprowadzania walidacji zewnętrznej.

2.6.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która posłużyłaby do przeprowadzenia walidacji konwergencji.

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

Z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej koszty terapii dla wszystkich prezentacji preparatu Tolutris® były niższe od kosztów terapii preparatami telmisartanu/hydrochlorotiazydu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym – patrz Tab. 8 i Tab. 9.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Tab. 8. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ.

	Prezentacje leku			
	5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
Analiza minimalizacji kosztów				
Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
Analiza ilorazu kosztu i efektu				
QALY	0,7	0,7	0,7	0,7
CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-67,39	-160,84	-165,17	-95,20
Cena progowa (ze względu na brak różnic w QALY pomiędzy ocenianymi interwencjami, taka sama dla CMA i CUR)				
Cena progowa [PLN]	■	■	■	■

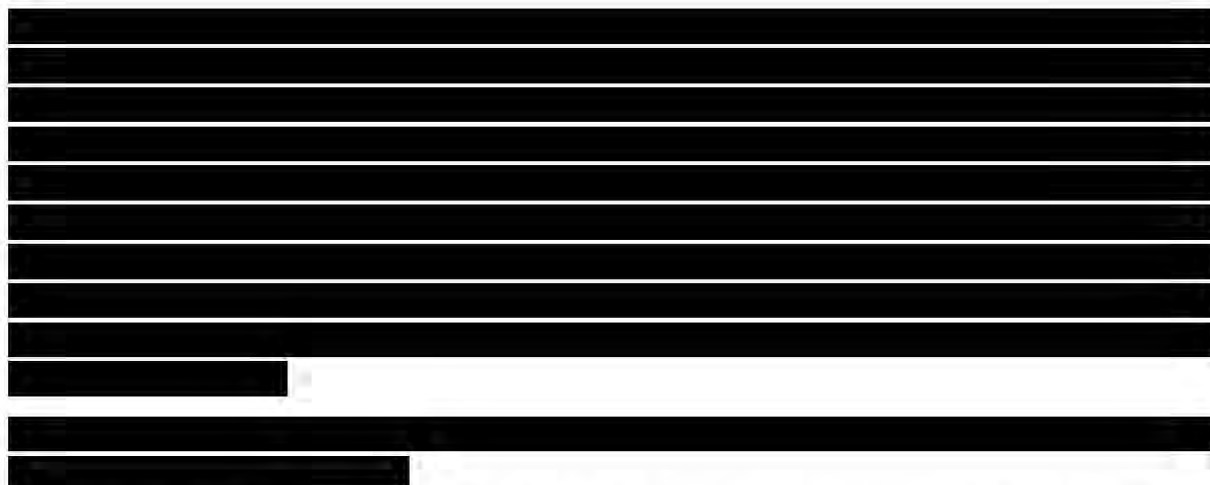
CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); CUR – współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*).

Tab. 9. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.

	Prezentacje leku			
	5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
Analiza minimalizacji kosztów				
Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
Analiza ilorazu kosztu i efektu				
QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-60,83	-159,77	-161,51	-106,49
Cena progowa (ze względu na brak różnic w QALY pomiędzy ocenianymi interwencjami, taka sama dla CMA i CUR)				
Cena progowa [PLN]	■	■	■	■

CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); CUR – współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*).

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości



Szczegółowe dane z przeprowadzonych analiz wrażliwości podsumowano w Tab. 10, Tab. 11, Tab. 12 oraz Tab. 13.

Tab. 10. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA – perspektywa NFZ.

Scenariusz		Prezentacje leku			
		5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
Podstawowy	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■
A1 (brak 65+ dla wnioskowanego preparatu)	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa [PLN]	■	■	■	■
B1 (Średni ważony koszt za tabletkę wszystkich najtańszych preparatów)	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■
B2 (Średnia cena z obwieszczenia MZ)	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■

Scenariusz		Prezentacje leku			
		5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■
B3 (Najniższa cena z obwieszczenia MZ)	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■
C1 (obniżenie odpłatności pacjenta o 10%)	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■
C2 (obniżenie odpłatności pacjenta o 15%)	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■
E1 (refundacja w grupie 45.0)	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■

Scenariusz		Prezentacje leku			
		5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■

CMA - analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); AML - amlodypina; TEL - telmisartan; HCT - hydrochlorotiazyd

Tab. 11. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR – perspektywa NFZ.

Scenariusz		Prezentacje leku			
		5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
Podstawowy	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-67,39	-160,84	-165,17	-95,20
A1 (brak 65+ dla wnioskowanego preparatu)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-277,81	-371,26	-375,59	-205,22
	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07

Scenariusz		Prezentacje leku			
		5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
B1 (Średni ważony koszt za tabletkę wszystkich najtańszych preparatów)	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	██████	██████	██████	██████
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	██████	██████	██████	██████
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	22,87	-60,30	-54,37	-37,87
B2 (Średnia cena z obwieszczenia MZ)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	██████	██████	██████	██████
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	██████	██████	██████	██████
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-85,47	-176,41	-177,55	-105,36
B3 (Najniższa cena z obwieszczenia MZ)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	██████	██████	██████	██████
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	██████	██████	██████	██████
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	55,83	-5,11	-5,11	-17,12
C1 (obniżenie odpłatności pacjenta o 10%)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	██████	██████	██████	██████
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	██████	██████	██████	██████
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-63,45	-156,90	-161,23	-93,23
C2 (obniżenie odpłatności pacjenta o 15%)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	██████	██████	██████	██████

Scenariusz		Prezentacje leku			
		5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-61,48	-154,93	-159,26	-92,25
D1 (wartość użyteczności dla 18-24 lat)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-62,63	-149,49	-153,51	-88,48
D2 (wartość użyteczności dla 25-34 lat)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-63,32	-151,13	-155,20	-89,45
D3 (wartość użyteczności dla 35-44 lat)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-64,38	-153,66	-157,79	-90,95
D4 (wartość użyteczności dla 55-64 lat)	QALY	0,06	0,06	0,06	0,06
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■

Scenariusz		Prezentacje leku			
		5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-70,86	-169,13	-173,69	-100,11
D5 (wartość użyteczności dla 65-74 lat)	QALY	0,06	0,06	0,06	0,06
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-74,81	-178,57	-183,37	-105,69
D6 (wartość użyteczności dla 75+ lat)	QALY	0,05	0,05	0,05	0,05
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-84,70	-202,16	-207,60	-119,66
E1 (refundacja w grupie 45.0)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-59,53	-152,98	-157,22	-89,81

CUR – współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year); AML-amlodypina; TEL-telmisartan; HCT-hydrochlorotiazyd.

Tab. 12. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA – perspektywa wspólna.

Scenariusz		Prezentacje leku			
		5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
Podstawowy	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■
A1 (brak 65+ dla wnioskowanego preparatu)	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■
B1 (Średni ważony koszt za tabletkę wszystkich najtańszych preparatów)	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■
B2 (Średnia cena z obwieszczenia MZ)	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■

Scenariusz		Prezentacje leku			
		5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
B3 (Najniższa cena z obwieszczenia MZ)	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■
C1 (obniżenie odpłatności pacjenta o 10%)	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■
C2 (obniżenie odpłatności pacjenta o 15%)	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■
E1 (refundacja w grupie 45.0)	Koszt preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Koszt preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica kosztów (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	■	■	■	■

CMA - analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); AML - amlodypina; TEL - telmisartan; HCT - hydrochlorotiazyd

Tab. 13. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR – perspektywa wspólna.

Scenariusz		Prezentacje leku			
		5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
Podstawowy	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-60,83	-159,77	-161,51	-106,49
A1 (brak 65+ dla wnioskowanego preparatu)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-60,83	-159,77	-161,51	-106,49
B1 (Średni ważony koszt za tabletkę wszystkich najtańszych preparatów)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	106,64	12,10	18,84	-0,16
B2 (Średnia cena z obwieszczenia MZ)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-60,83	-159,77	-161,51	-106,49
	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07

Scenariusz		Prezentacje leku			
		5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
B3 (Najniższa cena z obwieszczenia MZ)	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	██████	██████	██████	██████
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	██████	██████	██████	██████
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	144,10	74,83	74,83	23,42
C1 (obniżenie odpłatności pacjenta o 10%)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	██████	██████	██████	██████
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	██████	██████	██████	██████
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-60,83	-159,77	-161,51	-106,49
C2 (obniżenie odpłatności pacjenta o 15%)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	██████	██████	██████	██████
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	██████	██████	██████	██████
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-60,83	-159,77	-161,51	-106,49
D1 (wartość użyteczności dla 18-24 lat)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	██████	██████	██████	██████
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	██████	██████	██████	██████
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-56,53	-148,49	-150,11	-98,98
D2 (wartość użyteczności dla 25-34 lat)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	██████	██████	██████	██████

Scenariusz		Prezentacje leku			
		5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-57,15	-150,12	-151,76	-100,06
D3 (wartość użyteczności dla 35-44 lat)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-58,11	-152,63	-154,30	-101,74
D4 (wartość użyteczności dla 55-64 lat)	QALY	0,06	0,06	0,06	0,06
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-63,96	-168,01	-169,84	-111,99
D5 (wartość użyteczności dla 65-74 lat)	QALY	0,06	0,06	0,06	0,06
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-67,53	-177,38	-179,31	-118,23
D6 (wartość użyteczności dla 75+ lat)	QALY	0,05	0,05	0,05	0,05
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■

Scenariusz		Prezentacje leku			
		5 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 12,5 mg	10 mg + 80 mg + 25 mg	5 mg + 40 mg + 12,5 mg
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-76,45	-200,81	-203,00	-133,85
E1 (refundacja w grupie 45.0)	QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
	CUR preparatów stosowanych osobno (AML+TEL/HCT) [PLN]	■	■	■	■
	CUR preparatów Tolutris® [PLN]	■	■	■	■
	Różnica CUR (Tolutris® vs AML+TEL/HCT) [PLN]	-50,62	-149,56	-151,27	-99,31

CUR – współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*); AML - amlodypina; TEL - telmisartan; HCT - hydrochlorotiazyd.

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną tabletką zawierającą trzy substancje (telmisartan/ amlodypina/hydrochlorotiazyd) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame trzy substancje, przyjęto, że oba porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa i w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). Nieuzasadnione wydaje się, aby preparat złożony był mniej, bądź bardziej skuteczny od terapii skojarzonej substancjami czynnymi wchodzącymi w skład tego preparatu złożonego podawanymi oddzielnie. Ponadto podobne założenie (pomimo braku dowodów płynących z badań bezpośrednio porównujących obie interwencje) przyjęto również w innych analizach ekonomicznych, w których porównywano terapię jedną tabletką zawierającą trzy substancje względem terapii dwoma/trzema oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame trzy substancje [AWA Valtricom].
- Stosunkowo krótki horyzont czasowy. Nadciśnienie tętnicze jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 1 miesiąc. Przy czym należy podkreślić, że wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora (te same substancje czynne stosowane w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego). Przyjęty 28-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań preparatu Tolutris® (tj. 28 tabletek).
- Dane NFZ dotyczą stycznia 2024, natomiast aktualne obwieszczenie pochodzi z marca 2024 i dotyczy listy leków refundowanych od kwietnia b.r.
- W ramach analizy ilorazu kosztu i efektu założono, że wartości użyteczności dla populacji pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym są takie same jak w przypadku populacji ogólnej. Powyższe założenie przyjęto ze względu na krótki horyzont analizy, przewlekły charakter choroby, jaką jest nadciśnienie tętnicze oraz brak danych pozwalających na różnicowanie wartości użyteczności dla stanu zdrowia pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym oraz populacji ogólnej. Ponadto, należy podkreślić, że potwierdzeniem prawidłowości przyjęcia powyższego założenia są wyniki przedstawione w badaniu Marques 2015 (badanie, które zidentyfikowano w trakcie przeglądu użyteczności). W powyższym badaniu raportowano wartości użyteczności dla pacjentów, którzy osiągnęli oraz nie osiągnęli kontroli nadciśnienia tętniczego, podczas trójskładnikowej terapii przeciw nadciśnieniowej z wykorzystaniem olmesartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazidu. Wartość użyteczności oszacowana dla pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę nadciśnienia tętniczego wyniosła 0,92 (wartość oszacowana przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-3L), natomiast ogólna wartość użyteczności raportowana dla polskiej populacji będącej w przedziale wiekowym od 55 do 64 (średni wiek pacjentów w badaniu

Marques 2015 wyniósł 56 lat) wynosi 0,8940 (wartość oszacowana przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-3L [Golicki 2015]), zatem są to zbliżone wartości.

- Niepewność dotyczącą wpisania leku na listę 65+. W analizie założono, że preparat Tolutris® zostanie wpisany na listę 65+. Wynika to z faktu, że wszystkie refundowane preparaty amlodypiny oraz telmisartanu/hydrochlorotiazydu znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. Również trójskładnikowy preparat Valtricom® oraz Dipperam HCT® (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) znajduje się na tej liście.
- Niepewność dotyczącą odsetka pacjentów 65+. Odsetek pacjentów 65+ został wyliczony na podstawie raportu NFZ (w latach 2013-2020) [Nadciśnienie tętnicze NFZ]. W raporcie tym raportowane są dane na temat liczby osób realizujących recepty na refundowane leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym. Można wyodrębnić również dane dla poszczególnych grup wiekowych, w tym 65+. Na tej podstawie określono odsetek pacjentów 65+ wśród wszystkich realizujących recepty na refundowane leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym. Mimo, że dane te w sposób precyzyjny określają odsetek pacjentów 65+ to mogą być naznaczone błędem, ze względu na ich nieaktualność.
- Niepewność dotyczącą utworzenia nowej grupy limitowej. W analizie założono, że preparat Tolutris® zostanie refundowanych w ramach nowej grupy limitowej. Jednak inne trójskładnikowe preparaty - Valtricom® oraz Dipperam HCT® (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) znajdują się w grupie limitowej 45.0 Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone.
- Niepewność dotyczącą podstawy limitu w nowo powstałej grupie oraz w grupie limitowej 45.0 Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone. W analizie założono, że podstawą limitu w nowo utworzonej grupie limitowej będzie preparat Dipperam HCT® (kod EAN: 07613421033330), preparat który zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ za styczeń 2024 roku dopełnia 25% obrotu ilościowego liczonego według DDD. Natomiast, w grupie 45.0 jako podstawę limitu zastosowano preparat Avasart Plus® (kod EAN: 05909991342838), który stanowił podstawę limitu w grupie 45.0 Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone przed preparatem Dipperam HCT®.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Tolutris® (Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd). Wnioskowana jest refundacja preparatu Tolutris® w leczeniu samoistnego ciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje cztery prezentacje preparatu Tolutris®:

- Tolutris®, 80 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab., kod EAN: 3838989764319;
- Tolutris®, 80 mg/10 mg/12,5 mg x 28 tab., kod EAN: 3838989764241;
- Tolutris®, 80 mg/10 mg/25 mg x 28 tab, kod EAN: 3838989764289;
- Tolutris®, 40 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab, kod EAN: 3838989764234.

Z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej koszty terapii dla wszystkich prezentacji preparatu Tolutris® były niższe od kosztów terapii preparatami telmisartanu/hydrochlorotiazynu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym.

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która posłużyłaby do przeprowadzenia walidacji konwergencji.

Analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku perspektywy NFZ, w większości przyjętych założeń, koszty terapii dla prezentacji preparatów Tolutris® pozostają niższe od kosztów terapii preparatami telmisartanu/hydrochlorotiazynu oraz amlodypiny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. W przypadku perspektywy wspólnej, w większości przyjętych założeń, koszty terapii dla prezentacji preparatów Tolutris® pozostają niższe od kosztów terapii preparatami amlodypiny, telmisartanu oraz hydrochlorotiazynu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających tym w produkcie złożonym. Wyjątek stanowią wyniki scenariuszów B1 (Średnia cena z wszystkich preparatów poniżej limitu + limit) oraz B3 (Najniższa cena z obwieszczenia MZ).

W przypadku analizy ilorazu kosztu i efektu, uzyskano adekwatne wyniki, jak w przypadku analizy minimalizacji kosztów.

6 Wnioski końcowe

Preparat Tolutris® jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii preparatami telmisartanu/hydrochlorotiazydu oraz amlodypiny podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Tym samym wprowadzenie do refundacji preparat Tolutris® pozwoli nie tylko zabezpieczyć w sposób nowoczesny i zgodny z wytycznymi klinicznymi potrzeby kliniczne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ale również nie spowoduje dodatkowych obciążeń ekonomicznych.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) i poszukiwano w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełno tekstowe.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 14.

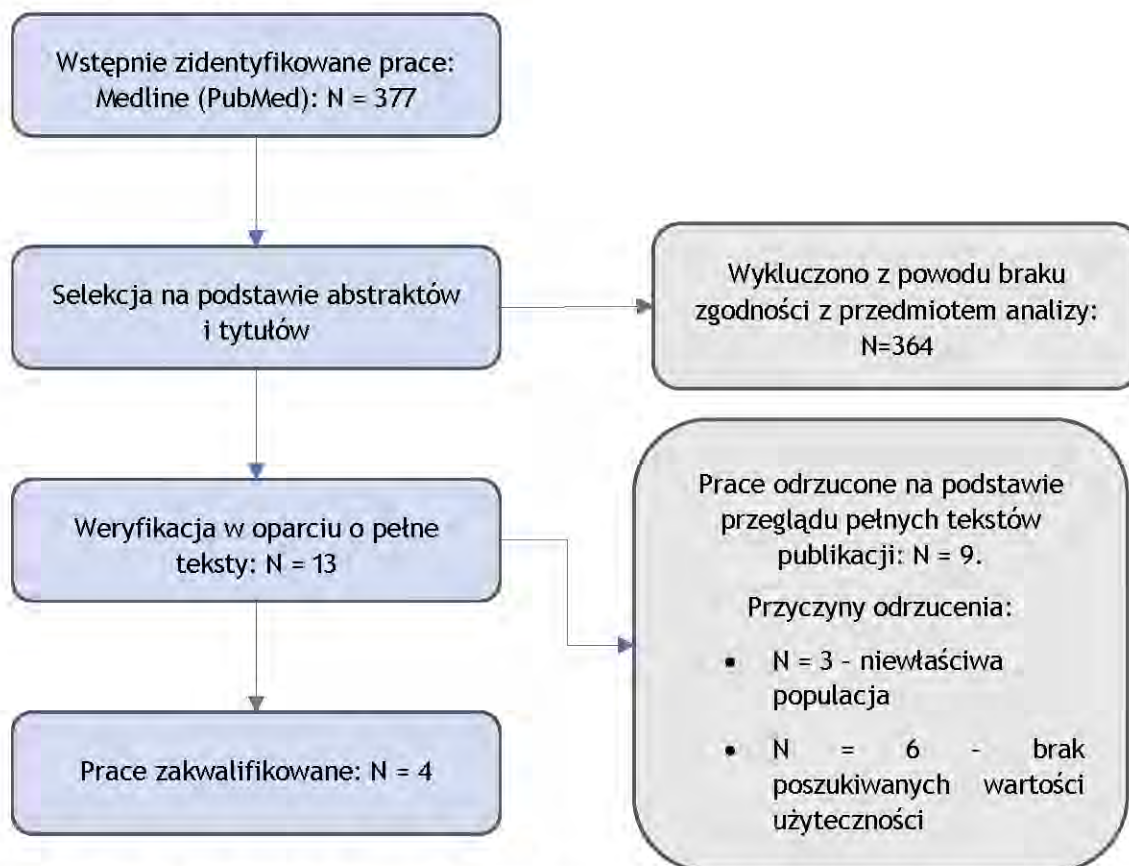
Tab. 14. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 11.04.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	hypertension [MeSH Terms]	323 647
#2	hypertension [Text Word]	581 362
#3	High Blood Pressure* [Text Word]	18 659
#4	#1 OR #2 OR #3	587 751
#5	Euroqol [Text Word]	8 773
#6	EQ-5D [Text Word]	13 512
#7	#5 OR #6	17 381
#8	#4 AND #7	377

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 377 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono 4 prace.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.

W Tab. 15 oraz Tab. 16 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Tab. 15. Prace włączone do przeglądu wartości użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Burström 2001	Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden. <i>Health Policy</i> . 2001 Jan;55(1):51-69.
Marques 2015	Marques da Silva P, Haag U, Guest JF, Brazier JE, Soro M. Health-related quality of life impact of a triple combination of olmesartan medoxomil, amlodipine besylate and hydrochlorotiazide in subjects with hypertension. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2015 Feb 21;13:24.
Sánchez-Iriso 2019	Sánchez-Iriso E, Errea Rodríguez M3, Cabasés Hita JM1,4. Valuing health using EQ-5D: The impact of chronic diseases on the stock of health. <i>Health Econ</i> . 2019 Sep 9.
Van Wilder 2022	Van Wilder L, Devleeschauwer B, Clays E, Van der Heyden J, Charafeddine R, Scohy A, De Smedt D. QALY losses for chronic diseases and its social distribution in the general population: results from the Belgian Health Interview Survey. <i>BMC Public Health</i> . 2022 Jul 7;22(1):1304.

Tab. 16. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Amer 2018	Amer M, Rahman N, Nazir SR, Raza A, Riaz H, Sultana M, Sadeeqa S. Impact of pharmacist's intervention on disease related knowledge, medication adherence, HRQoL and control of blood Pressure among hypertensive patients. Pak J Pharm Sci. 2018 Nov;31(6 (Supplementary)):2607-2616.	Niewłaściwa populacja. W badaniu uwzględniono pacjentów z Pakistanu, natomiast kryterium włączenia stanowiły badania przeprowadzone w populacji pacjentów z krajów europejskich.
Degl'Innocenti 2004	Degl'Innocenti A, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A, Wiklund I. Health-related quality of life during treatment of elderly patients with hypertension: results from the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). J Hum Hypertens. 2004 Apr;18(4):239-45.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. W badaniu nie raportowano żadnych wartości użyteczności.
Fujiwara 2017	Fujiwara N, Tanaka A, Kawaguchi A, Tago M, Oyama JI, Uchida Y, Matsunaga K, Moroe K, Toyoda S, Inoue T, Ikeda H, Node K; APEQ Study Investigators. Association Between Blood Pressure Lowering and Quality of Life by Treatment of Azilsartan. Int Heart J. 2017 Oct 21;58(5):752-761.	Niewłaściwa populacja. W badaniu uwzględniono pacjentów z Japonii, natomiast kryterium włączenia stanowiły badania przeprowadzone w populacji pacjentów z krajów europejskich.
Joore 2010	Joore M, Brunenberg D, Nelemans P, Wouters E, Kuijpers P, Honig A, Willems D, de Leeuw P, Severens J, Boonen A. The impact of differences in EQ-5D and SF-6D utility scores on the acceptability of cost-utility ratios: results across five trial-based cost-utility studies. Value Health. 2010 Mar-Apr;13(2):222-9.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. W badaniu raportowano jedynie wyjściową wartość użyteczności dla pacjentów z nadciśnieniem oraz różnicę wartości użyteczności pomiędzy grupą pacjentów, która kontrolowała swoje ciśnienie w warunkach domowych a grupą pacjentów, która kontrolowała swoje ciśnienie w warunkach ambulatoryjnych.
Klemenc-Ketis 2011	Klemenc-Ketis Z, Smogavec M, Softic N, Kersnik J. Health-related quality of life: a population based study from Slovenia. Cent Eur J Public Health. 2011 Mar;19(1):7-12.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. W badaniu nie raportowano żadnych wartości użyteczności.
Shin 2019	Shin KM, Park JE, Yook TH, Kim JU, Kwon O, Choi SM. Moxibustion for prehypertension and stage I hypertension: a pilot randomized controlled trial. Integr Med Res. 2019 Mar;8(1):1-7.	Niewłaściwa populacja. W badaniu uwzględniono pacjentów z Korei, natomiast kryterium włączenia stanowiły badania przeprowadzone w populacji pacjentów z krajów europejskich.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Streit 2019	Streit S, Poortvliet RKE, Elzen WPJD, Blom JW, Gussekloo J. Systolic Blood Pressure and Cognitive Decline in Older Adults With Hypertension. <i>Ann Fam Med.</i> 2019 Mar;17(2):100-107.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. W badaniu raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosujących oraz niestosujących leczenia przeciwnadciśnieniowego, bez wyszczególnienia czy byli to pacjenci z dobrze kontrolowanym, czy też źle kontrolowanym ciśnieniem.
Theodorou 2011	Theodorou M, Kaitelidou D, Galanis P, Middleton N, Theodorou P, Stafylas P, Siskou O, Maniadakis N. Quality of life measurement in patients with hypertension in Cyprus. <i>Hellenic J Cardiol.</i> 2011 Sep-Oct;52(5):407-15.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. W badaniu raportowano wyjściową wartość użyteczności dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz wartości użyteczności oszacowane podczas kolejnych wizyt pacjentów (3 miesiące oraz 6 miesięcy po pierwszej wizycie), przy czym nie wyróżniono wartości użyteczności dla pacjentów z wyrównanym/niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym.
Wrona 2016	Wrona W, Budka K, Filipiak KJ, Niewada M, Wojtyniak B, Zdrojewski T. Health outcomes and economic consequences of using angiotensin-converting enzyme inhibitors in comparison with angiotensin receptor blockers in the treatment of arterial hypertension in the contemporary Polish setting. <i>Kardiologia Pol.</i> 2016;74(9):1016-24.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. Autorzy analizy ekonomicznej w swoim modelu wykorzystali wartości użyteczności raportowane dla polskiej populacji. Dodatkowo, w zakresie wartości użyteczności uwzględnili również dekrement związany z występowaniem suchego kaszlu.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 4 badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy pod względem raportowanych wartości użyteczności. W trzech badaniach raportowano dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. W jednym ze zidentyfikowanych badań (Marques 2015) nie raportowano dekrementu użyteczności, związanego z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, a przedstawiono wartości użyteczności dla pacjentów, którzy osiągnęli oraz nie osiągnęli kontroli nadciśnienia tętniczego, podczas trójskładnikowej terapii przeciwnadciśnieniowej z wykorzystaniem olmesartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazynu.

W Tab. 17 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Tab. 17. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Burström 2001	W badaniu dokonano pomiarów jakości życia w zależności od choroby i grupy społeczno-ekonomicznej. Niniejsze badanie przeprowadzono w szwedzkiej populacji. Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. W badaniu uwzględniono 869 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.	Dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym: - 0,0407
Marques 2015	Analiza post-hoc, w której oceniano jakość życia pacjentów stosujących trójskładnikową terapię przeciwnadciśnieniową z wykorzystaniem olmesartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazyd. W analizie uwzględniono 2679 pacjentów. Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L.	Pacjenci, którzy osiągnęli kontrolę nadciśnienia tętniczego do 54 tygodnia leczenia: 0,92 (SD=0,13) Pacjenci, którzy nie osiągnęli kontroli nadciśnienia tętniczego do 54 tygodnia leczenia: 0,89 (SD=0,15)
Sánchez-Iriso 2019	W badaniu dokonano pomiarów jakości życia w zależności od współwystępowania przewlekłych chorób, w tym nadciśnienia tętniczego. Niniejsze badanie przeprowadzono w hiszpańskiej populacji. Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. W badaniu uwzględniono dane zebrane w trakcie trwania badania ENSE (badanie dotyczące zdrowia ludności z Hiszpanii), w którym uwzględniono 20 587 osób. W celu oszacowania związku między pomiarami jakości życia dla każdej z analizowanych chorób przewlekłych i innych zmiennych socjodemograficznych, autorzy wykorzystali model liniowy. Autorzy wykorzystali dwie różne wersje modelu tj. model, w którym uwzględnili jedynie wpływ poszczególnych przewlekłych chorób na jakość życia pacjentów oraz model, w którym oprócz wpływu chorób przewlekłych uwzględnili również inne czynniki tj. wiek pacjentów, płeć, poziom edukacji. W niniejszej analizie skupiono się jedynie na wynikach uzyskanych z modelu, w którym uwzględniono jedynie wpływ chorób przewlekłych na jakość życia pacjentów.	Dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym: - 0,0239 (SE=0,0022)
Van Wilder 2022	W badaniu dokonano pomiarów jakości życia w zależności od choroby i grupy społeczno-ekonomicznej. Niniejsze badanie przeprowadzono w belgijskiej populacji. Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L.	Dekrement użyteczności związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym /wysokim poziomem cholesterolu: - 0,13

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pojedynczej tabletki amlodypiny, telmisartanu i hydrochlorotiazydu w populacji dorosłych pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania amlodypiny, telmisartanu i hydrochlorotiazydu w jednej tabletkie z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej, tj. terapii amlodypiną, telmisartanu i hydrochlorotiazydem podawanymi w trzech lub dwóch oddzielnych tabletkach;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczono pod względem wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 18 i Tab. 19.

Tab. 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 11.04.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Amlodipine[MeSH Terms]	4 261
#2	Amlodipine[Text Word]	6 436
#3	#1 OR #2	6 436
#4	Telmisartan[MeSH Terms]	1 918

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	Telmisartan[Text Word]	2 857
#6	#4 OR #5	2 857
#7	Hydrochlorothiazide[MeSH Terms]	7 092
#8	Hydrochlorothiazide[Text Word]	9 346
#9	#7 OR #8	9 571
#10	#3 AND #6 AND #9	70
#11	Economics[MeSH Terms]	672 907
#12	Economic*[Text Word]	820 438
#13	cost*[Text Word]	936 771
#14	#11 OR #12 OR #13	1 694 812
#15	#10 AND #14	6

Tab. 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 22.11.2023.

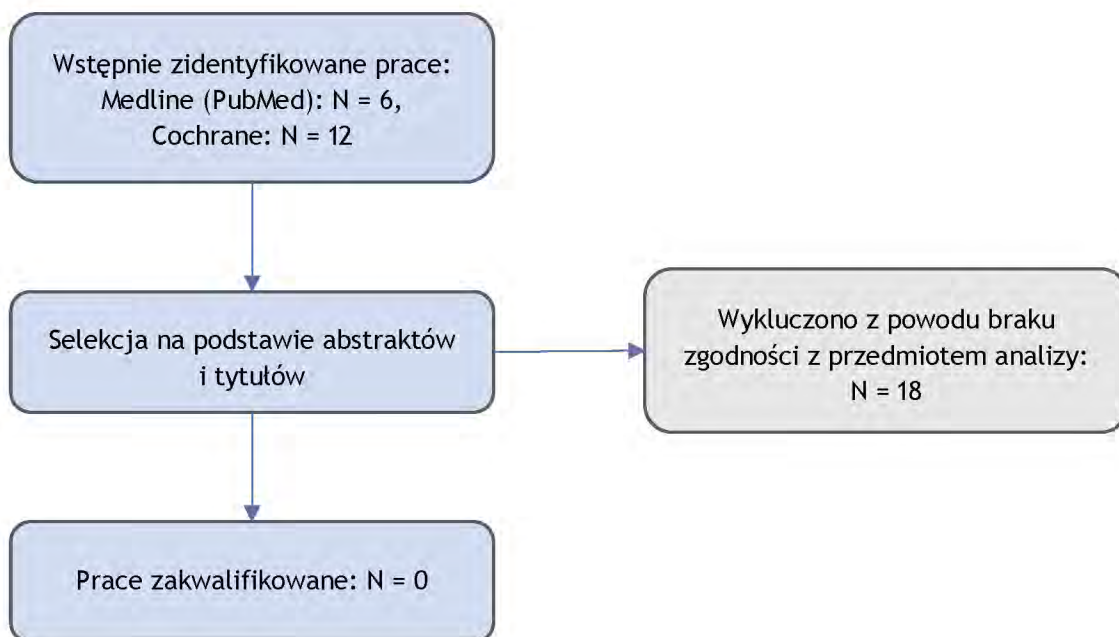
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees	1 967
#2	Amlodipine	4 305
#3	#1 OR #2	4 305
#4	MeSH descriptor: [Telmisartan] explode all trees	668
#5	Telmisartan	1 535
#6	#4 OR #5	1 535
#7	MeSH descriptor: [Hydrochlorothiazide] explode all trees	2 407
#8	Hydrochlorothiazide	4 221
#9	#7 OR #8	4 264
#10	#3 AND #6 AND #9	112
#11	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	19 990
#12	Economic*	42 582
#13	cost*	105 783
#14	#11 OR #12 OR #13	123 219
#15	#10 AND #14	12

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 18 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Żadna ze zidentyfikowanych prac nie spełniła kryteriów włączenia do analizy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 20. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie	Rozporządzenie MZ 2023, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	Brak dyskontowanie ze względu na krótki horyzont, tj. horyzont poniżej 1 roku	Nie	Rozporządzenie MZ 2023, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	28 dni	Nie	Wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora, rozdział 1.6
Populacja	Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u którego uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, telmisartan i hydrochlorotiazylem, jako leczenia zastępczego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną	Nie	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, rozdział 1.3
Dane demograficzne			
Wiek pacjentów	47 lat	Nie	Wiek określony na podstawie danych z badania Hiremath 2018, rozdział 1.3
Wartości użyteczności			
Wartość użyteczności dla populacji leczonej	0,8561	Tak	Wartość wyznaczona na podstawie polskich norm populacyjnych dla EQ-5D-5L [Golicki 2017], dekrementu użyteczności związanego z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym [Van Wilder 2022] oraz odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia [Hiremath 2018], rozdział 2.2
Zużycie zasobów i koszty			
Koszt preparatu Tolutris® (cena za tabletkę)	P [Redacted]	Tak	Dane przekazane przez producenta, refundacja w ramach nowej grupy limitowej z uwzględnieniem populacji 65+, rozdział 2.3.1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszt amlodypiny (cena za tabletkę)	Perspektywa NFZ: AML 5 mg: 0,3044 PLN, AML 10 mg: 0,5236 PLN. Perspektywa wspólna: AML 5 mg: 0,3545 PLN, AML 10 mg: 0,5866 PLN.	Tak	Koszty wyznaczone na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu sprzedażowym NFZ za styczeń 2024 r., 2.3.2.1
Koszt telmisartanu/hydrochlorotiazidu (cena za tabletkę)	Perspektywa NFZ: TEL/HCT 80/12,5 mg: 0,8846 PLN, TEL/HCT 80/25 mg: 0,8948 PLN, TEL/HCT 40/12,5 mg: 0,4456 PLN. Perspektywa wspólna: TEL/HCT 80/12,5 mg: 1,1492 PLN, TEL/HCT 80/25 mg: 1,1533 PLN, TEL/HCT 40/12,5 mg: 0,5946 PLN.	Tak	Koszty wyznaczone na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu sprzedażowym NFZ za styczeń 2024 r. 0

AML – amlodypina; HCT – hydrochlorotiazyd; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; TEL – telmisartan.

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel.

Wykorzystany w analizie model umożliwia oszacowanie kosztów terapii amlodypiny/telmisartanu/hydrochlorotiazynu stosowanych w jednej tabletkę względem amlodypiny i telmisartanu/hydrochlorotiazynu podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach.

Model zawiera arkusze podzielone na 5 głównych grup:

- arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem białym):
 - „Start” – arkusz startowy;
 - „Wprowadzenie” – arkusz zawierający skrócony opis modelu, informacje na temat kodowania kolorów komórek, tj. informacje dotyczące tego, które komórki są modyfikowalne oraz informacje odnośnie do sposobu nawigacji po całym modelu;
- arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem szarym):
 - „Ustawienia” – arkusz, w którym definiuje się podstawowe ustawienia analizy;
 - „Parametry” – podsumowanie wszystkich parametrów wejściowych uwzględnionych w modelu, w niniejszym arkuszu można wprowadzać własne wartości dla poszczególnych parametrów;
 - „Populacja 65+” – oszacowanie odsetka pacjentów w wieku powyżej 65 lat, stosujących leki na nadciśnienie tętnicze;
 - „Telmisartan 80 + HCT 12,5”, „Telmisartan 80 + HCT 25”, „Telmisartan 40 + HCT 12,5”, „Telmisartan 80 + HCT 12,5_o”, „Telmisartan 80 + HCT 25_o”, „Telmisartan 40 + HCT 12,5_o”, „Amlodypina 5” oraz „Amlodypina 10” – kalkulacja kosztów ponoszonych na technologie opcjonalne;
 - „Kalkulator ceny” – kalkulacja kosztów ponoszonych na wnioskowane prezentacje preparatu Tolutris®;
 - „Użyteczności” – podsumowanie wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;
- arkusze obliczeniowe (oznaczone kolorem jasnoniebieskim):
 - „Obliczenia” – główne obliczenia dla wszystkich analizowanych interwencji;
- arkusze wynikowe (oznaczone kolorem niebieskim):
 - „Analiza podstawowa” – wyniki analizy podstawowej minimalizacji kosztów oraz analizy podstawowej ilorazu kosztu i efektu;

- „Analiza scenariuszy” – wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów oraz dla analizy ilorazu kosztu i efektu;
- arkusze pomocnicze (oznaczone kolorem granatowym):
 - „dane sprzedażowe 01.2024” – podsumowanie danych odnośnie do liczby sprzedanych opakowań preparatów refundowanych w ramach katalogu aptecznego;
 - „Mechanizm” – arkusz z danymi źródłowymi do list rozwijanych.

W modelu uwzględniono również arkusz „Referencje”, w którym podsumowano publikacje, które wykorzystano w celu oszacowania parametrów wejściowych modelu.

W modelu uwzględniono również dwa makra:

- makro do generowania cen progowych;
- makro do generowania wyników scenariuszowej analizy wrażliwości.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony literami „CMA SA” oraz „CUR SA”) umieszczono w arkuszu „Analiza scenariuszy”. Kluczowymi arkuszami, na których działa to makro są arkusze: „Parametry” oraz „Mechanizm” – dostawianie lub usuwanie wierszy albo kolumn w tym arkuszu uniemożliwi działanie makra. Czas takiej analizy to kilkanaście minut.

Analizę wrażliwości można także przeprowadzić dla dowolnego scenariusza indywidualnie, zmieniając parametry w arkuszu „Parametry”.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	43
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	49

Spis tabel

Tab. 1. Ceny preparatu Tolutris®	9
Tab. 2. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie.	12
Tab. 3. Koszt poszczególnych prezentacji preparatu Tolutris®	14
Tab. 4. Populacja 65+.	15
Tab. 5 Koszt amlodypiny (koszt za 1 tabletkę).....	16
Tab. 6 Koszt telmisartanu/hydrochlorotiazylu (koszt za 1 tabletkę).	17
Tab. 7. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	18
Tab. 8. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ.....	23
Tab. 9. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.....	24
Tab. 10. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA – perspektywa NFZ.....	26
Tab. 11. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR – perspektywa NFZ.	28
Tab. 12. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA – perspektywa wspólna.....	32
Tab. 13. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR – perspektywa wspólna.....	34
Tab. 14. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 11.04.2024.....	42
Tab. 15. Prace włączone do przeglądu wartości użyteczności.....	43
Tab. 16. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.....	44
Tab. 17. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.	46
Tab. 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 11.04.2024.	47
Tab. 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 22.11.2023.	48
Tab. 20. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	50

Bibliografia

- AEK Tolutris** Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd (Tolutris®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- APD Tolutris** Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd (Tolutris®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- AWA Valtricom** Wniosek o objęcie refundacją leku Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Analiza weryfikacyjna, Warszawa 2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/005/AWA/O.T.4330.2.2020_Valtricom_BIP.pdf, [Dostęp: 11.04.2024 r.].
- Burström 2001** Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden. *Health Policy*. 2001 Jan;55(1):51-69.
- Golicki 2015** Golicki G., Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015, 125 (1-2).
- Golicki 2017** Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci*. 2017 Feb 1; 13(1): 191-200.
- Hiremath 2018** Hiremath JS, Chokalingam K, Mathan G, Reddy PNC, Sharma A, Dhawan S, Toppo A. A Randomized, Double-blinded, Controlled, Multicentre Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide Compared to Telmisartan/Hydrochlorothiazide in Patients with Essential Hypertension. *J Assoc Physicians India*. 2018 Dec;66(12):11-12. PMID: 31313548.
- Marques 2015** Marques da Silva P, Haag U, Guest JF, Brazier JE, Soro M. Health-related quality of life impact of a triple combination of olmesartan medoxomil, amlodipine besylate and hydrochlorothiazide in subjects with hypertension. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Feb 21;13:24.
- Nadciśnienie tętnicze NFZ** Raport NFZ, https://shiny.nfz.gov.pl/nadcisnienie_tetnicze/ [Dostęp: 27.11.2023 r.]
- NFZ 2024** Raport refundacyjny, <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8582.html> [Dostęp: 11.04.2024 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Sánchez-Iriso 2019** Sánchez-Iriso E, Errea Rodríguez M3, Cabasés Hita JM1,4. Valuing health using EQ-5D: The impact of chronic diseases on the stock of health. *Health Econ*. 2019 Sep 9.

- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.)
- Van Wilder 2022** Van Wilder L, Devleesschauwer B, Clays E, Van der Heyden J, Charafeddine R, Scohy A, De Smedt D. QALY losses for chronic diseases and its social distribution in the general population: results from the Belgian Health Interview Survey. BMC Public Health. 2022 Jul 7;22(1):1304.