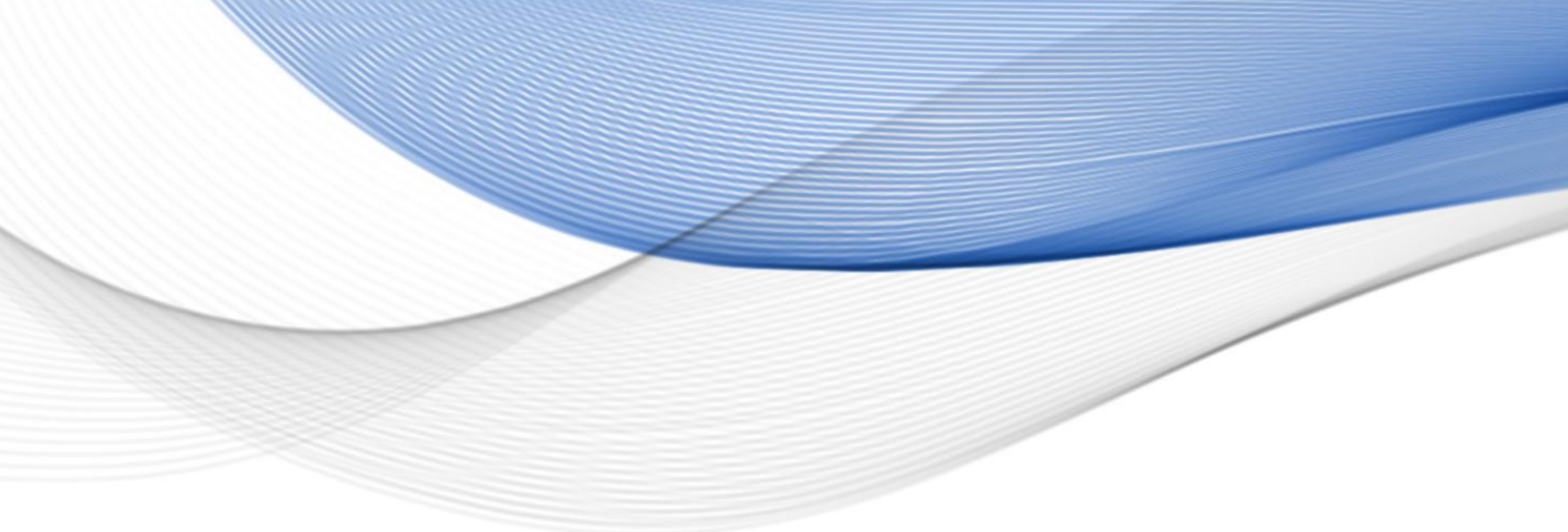




Ramipryl/bisoprolol (Ladinorm®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami sercowo- naczyniowymi

Analiza ekonomiczna

Warszawa, luty 2026

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]

Konsultanci

[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

EGIS Polska Sp. z o.o.
ul. Komitetu Obrony Robotników 45D
02-146 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez EGIS Polska Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy.....	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej.....	9
1.5 Perspektywa.....	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	10
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	12
1.9 Ustalanie ceny progowej	12
2 Metodyka analizy	14
2.1 Opis modelu	14
2.2 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	14
2.3 Struktura zużycia zasobów i koszty	16
2.3.1 Ladinorm®	16
2.3.2 Koszt technologii opcjonalnych	18
2.4 Zestawienie parametrów	20
2.5 Zakres analizy wrażliwości	21
2.5.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	21
2.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	23
2.6 Walidacja modelu	23
2.6.1 Walidacja wewnętrzna	23
2.6.2 Walidacja zewnętrzna	23
2.6.3 Walidacja konwergencji.....	24
3 Wyniki	25
3.1 Wyniki analizy podstawowej	25
3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości	28
4 Ograniczenia	39
5 Dyskusja.....	41
6 Wnioski końcowe	43
Aneks 1. Przegląd użyteczności	44
Metodyka przeglądu	44
Wyniki przeglądu	44
Omówienie włączonych badań	48

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych.....	50
Metodyka przeglądu	50
Wyniki przeglądu	51
Aneks 3. Zestawienie parametrów	54
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel	56
Spis rysunków	58
Spis tabel	59
Bibliografia	60

Wykaz skrótów i akronimów

ACEi	Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor</i>)
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
mg	miligram
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>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol). Wnioskowana jest refundacja preparatu Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol), jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

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

- Ladinorm®, 5 mg/5 mg, 30 kapsulek, EAN: 05995327198385;
- Ladinorm®, 5 mg/10 mg, 30 kapsulek, EAN: 05995327198446;
- Ladinorm®, 10 mg/5 mg, 30 kapsulek, EAN: 05995327198507;
- Ladinorm®, 10 mg/10 mg, 30 kapsulek, EAN: 05995327198569.

Metodyka

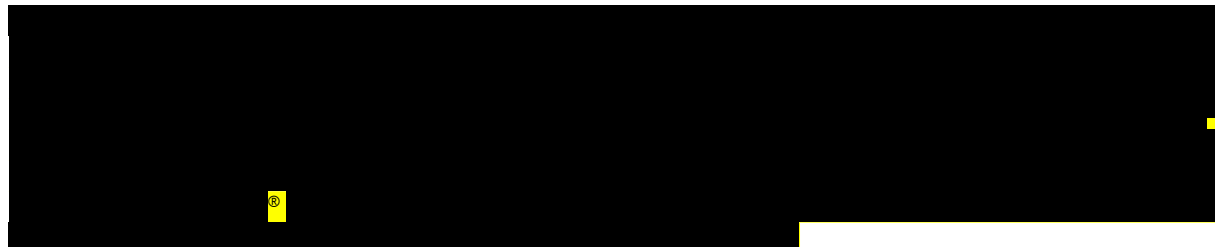
W analizie założono finansowanie preparatu Ladinorm® (skojarzenie ramiprylu z bisoprololem w jednej tabletkie) w katalogu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) – refundacja w ramach grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone. Wnioskowane ceny zbytu netto: [REDACTED]

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Ladinorm® może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, których ciśnienie tętnicze i choroba sercowo-naczyniowa są odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i bisoprololu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Ladinorm® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu ramiprylu oraz bisoprololu w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Ladinorm®. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną tabletką zawierającą dwie substancje (ramipryl/bisoprolol) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame dwie 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) oraz dodatkowo analizę kosztów konsekwencji. Analizę oparto na danych kosztowych leków. 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. Dodatkowo przeprowadzono również oszacowanie ilorazu kosztu i efektu, w którym przyjęto tożsame założenia kosztowe jak w

analizie minimalizacji kosztów. 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.

Wyniki



Analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku perspektywy NFZ koszty terapii preparatem Ladinorm® pozostają niższe dla wszystkich wnioskowanych prezentacji w scenariuszu A1 (Brak 65+ dla wnioskowanego preparatu). W scenariuszach B1 (Średnia cena z obwieszczenia MZ) i B2 (Cena za tabletkę dopełniająca 25% obrotu - obwieszczenie) koszty terapii preparatem Ladinorm® dla wszystkich wnioskowanych prezentacji są wyższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie. Gdyby Ladinorm® był refundowany w nowej grupie limitowej, przy oszacowaniu DDD na podstawie ramiprylu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/10 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w grupie limitowej 40.0, przy oszacowaniu DDD na podstawie bisoprololu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg oraz 10 mg/10 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w nowej grupie limitowej, przy oszacowaniu DDD na podstawie bisoprololu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 10 mg/5 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Dla pozostałych przyjętych założeń (scenariusze C1 i D1-D6), analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej.

W przypadku perspektywy wspólnej, koszty w scenariuszach A1 oraz B1 nie różnią się od kosztów w analizie podstawowej. W przypadku scenariusza B2 (Cena za tabletkę dopełniająca 25% obrotu - obwieszczenie) koszty terapii preparatem Ladinorm® dla wszystkich wnioskowanych prezentacji są wyższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie. Gdyby Ladinorm® był refundowany w nowej grupie limitowej, przy oszacowaniu DDD na podstawie ramiprylu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/10 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w grupie limitowej 40.0, przy oszacowaniu DDD na podstawie bisoprololu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg oraz 10 mg/10 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w nowej grupie limitowej, przy oszacowaniu DDD na podstawie bisoprololu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 10 mg/5 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Dla pozostałych przyjętych założeń (scenariusze C1 i D1-D6), analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej.

Podsumowanie

Podsumowując, z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej wnioskowane prezentacje preparatu Ladinorm® są zbliżoną cenowo opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii

preparatami ramiprylu oraz bisoprololu 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 Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol). Wnioskowana jest refundacja preparatu Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol), jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

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

- Ladinorm®, 5 mg/5 mg, 30 kapsułek, EAN: 05995327198385;
- Ladinorm®, 5 mg/10 mg, 30 kapsułek, EAN: 05995327198446;
- Ladinorm®, 10 mg/5 mg, 30 kapsułek, EAN: 05995327198507;
- Ladinorm®, 10 mg/10 mg, 30 kapsułek, EAN: 05995327198569.

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla preparatu Ladinorm® wraz z uzasadnieniem został opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Ladinorm]. Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Ladinorm® może być stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Ladinorm® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu ramiprylu oraz bisoprololu w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Ladinorm®.

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 nadciśnieniem tętniczym i chorobą sercowo-naczyniową, u którego uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia za pomocą ramiprylu i bisoprololu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku około 64 lat (co odpowiada wiekowi populacji z publikacji Ceglowska 2024).

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 dwie substancje (ramipryl/bisoprolol) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame 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 dwie substancje względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame dwie substancje [AWA Polpril Plus].

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 30-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 nadciśnienia tętniczego). Przyjęty 30-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań preparatu Ladinorm® (tj. 30 tabletek). W ramach analizy wrażliwości testowano dłuższy horyzont czasowy, tj. 365-dniowy.

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 30-dniowy horyzont, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

prezentacji leku Ladinorm®. Natomiast z perspektywy płatnika publicznego wyznaczenie cen progowych nie jest możliwe jedynie w sytuacji, gdy nie uwzględniono opcji objęcia leku programem 65+, a jednocześnie koszt terapii preparatem wnioskowanym jest niższy niż koszt terapii z zastosowaniem technologii opcjonalnej.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę ilorazu kosztu i efektu (CUR). Ceny progowe wyznaczono 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 dwie substancję (ramipryl/bisoprolol) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame dwie 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). 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). W zakresie wartości użyteczności uwzględniono wartość redukcji użyteczności związanej z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. W modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. kosztów monitorowania leczenia, leczenia działań niepożądanych etc.), 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. 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 hydrochlorotiazydu. 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 0,90 (wartość oszacowana przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-3L [Golicki 2021]), zatem są to zbliżone wartości.

Dane dotyczące wartości użyteczności w populacji ogólnej zaczerpnięto z badania Golicki 2021, obejmującego polskie normy populacyjne dla kwestionariusza EQ-5D-5L. Wartości użyteczności przedstawione w niniejszej publikacji skategoryzowano w zależności od przedziału wiekowego. Na podstawie badania Cegłowska 2024, określono średni wiek pacjentów z wnioskowanym wskazaniem na poziomie 64 lat (patrz rozdział 1.3). W analizie

podstawowej wykorzystano wartość użyteczności przypisaną osobom z przedziału wiekowego 55–64 lata [w niniejszej analizie wykorzystano średnie wartości użyteczności, oszacowane dla całej populacji, tj. mężczyzn i kobiet łącznie – dane przedstawione w publikacji Golicki 2021]). Wartości użyteczności z pozostałych przedziałów wiekowych testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wartości użyteczności uzyskane z badania Golicki 2021 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 2021 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 dwoma substancjami. W tym celu wykorzystano dane raportowane w badaniu STYLE (badanie oceniające połączenie Peryndopryl +bisoprolol). Na podstawie wyników badania STYLE, przyjęto, że 86,7% pacjentów stosujących terapię złożoną z ramiprylu i bisoprololu uzyskuje kontrolę ciśnienia tętniczego [STYLE]. W analizie ilorazu kosztu i efektu, podobnie jak w analizie minimalizacji kosztów, założono, że oba porównywane schematy (dwie substancje podawane w jednej tabletkie vs dwie 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. 5 podsumowano wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Tab. 5. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Wariant analizy	Wiek (lata)	Populacja ogólna (wyrównane NT, [Golicki 2021])	Niewyrównane NT ($X^*-0,13$)	Wartość użyteczności skorygowana o skuteczność podwójnej terapii ramipryl/bisoprolol
Analiza podstawowa	55-64	0,9000	0,7700	0,8827
Analiza wrażliwości	18-24	0,9830	0,8530	0,9657
	25-34	0,9750	0,8450	0,9577
	35-44	0,9670	0,8370	0,9497
	45-54	0,9350	0,8050	0,9177
	65-74	0,8600	0,7300	0,8427
	75+	0,7600	0,6300	0,7427

NT – nadciśnienie tętnicze.

2.3 Struktura zużycia zasobów i koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt wnioskowanych prezentacji preparatu Ladinorm®;
- koszt technologii opcjonalnych (refundowane preparaty ramiprylu i bisoprololu).

W niniejszej analizie uwzględniono koszt refundowanych preparatów ramiprylu oraz bisoprololu (preparaty jednotabletkowe) w dawkach odpowiadających dawkom uwzględnionym we wnioskowanych preparatach Ladinorm®, tj. ramipryl 5 mg oraz ramipryl 10 mg oraz bisoprolol 5 mg i bisoprolol 10 mg. Podsumowując, analizę oparto na oszacowanym koszcie za tabletkę preparatów ramiprylu 5 mg, ramiprylu 10 mg, bisoprololu 5 mg, bisoprololu 10 mg oraz koszcie za tabletkę wnioskowanych prezentacji preparatów Ladinorm®.

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 zdarzeń niepożądanych), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

2.3.1 Ladinorm®

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

- Ladinorm®, 5 mg/5 mg, 30 kapsulek, EAN: 05995327198385;
- Ladinorm®, 5 mg/10 mg, 30 kapsulek, EAN: 05995327198446;
- Ladinorm®, 10 mg/5 mg, 30 kapsulek, EAN: 05995327198507;
- Ladinorm®, 10 mg/10 mg, 30 kapsulek, EAN: 05995327198569.



Pozostałe przypadki pozostają bez zmian). Jak przedstawiono w rozdziale 1.7. w ramach niniejszej analizy uwzględniono refundację preparatu Ladinorm® w ramach grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone.

Alternatywnie, założono refundację wnioskowanych preparatów Ladinorm® w ramach:

- istniejącej grupy limitowej 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego. Włączenie leku do grupy limitowej 40.0 może być uzasadnione gdyż w ramach wyżej wspomnianej grupy limitowej jest dostępny bisoprolol. W tym przypadku oszacowanie DDD w opakowaniu opiera się na bisoprololu.
- nowej grupy limitowej. Włączenie leku do nowej grupy limitowej może być uzasadnione, gdyż w ramach żadnej grupy limitowej nie są dostępne leki, które

również są połączeniem inhibitora konwertazy angiotensyny i leku beta-adrenolitycznego. W tym przypadku oszacowanie DDD w opakowaniu opiera się w pierwszym wariancie na ramiprylu, a w drugim na bisoprololu.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, wszystkie refundowane preparaty bisoprololu oraz ramiprylu 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 Ladinorm® na liście leków dostępnych bezpłatnie pacjentom po ukończeniu 65. r.ż. Na podstawie danych raportowanych dla bisoprololu oraz ramiprylu oraz przy wykorzystaniu funkcji: szukaj wyniku, oszacowano, że pacjenci powyżej 65. r.ż. stanowią około 70% populacji pacjentów realizujących recepty na refundowane leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym. W ramach analizy wrażliwości testowano brak uwzględnienia wnioskowanego leku na liście 65+.

Oszacowanie cen i odpłatności produktu Ladinorm® przedstawiono w Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8, Tab. 9.

Tab. 6. Koszt poszczególnych prezentacji preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach grupy limitowej 44.0.

Tab. 7. Koszt poszczególnych prezentacji preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach grupy limitowej 40.0.

Tab. 8. Koszt poszczególnych prezentacji preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach nowej grupy limitowej - oszacowanie DDD w opakowaniu na podstawie ramiprylu.

Tab. 9. Koszt poszczególnych prezentacji preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach nowej grupy limitowej - oszacowanie DDD w opakowaniu na podstawie bisoprololu.

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 listopad 2025 r. [NFZ 2025].

Jak wspomniano w rozdziale 2.3.1, wszystkie refundowane preparaty bisoprololu oraz ramiprylu znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. Uwzględniono dane ze listopad 2025 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 ramach szacowania kosztów uwzględnionych technologii opcjonalnych, w niniejszej analizie uwzględniono również dane dotyczące obniżenia odpłatności przez pacjentów dla leków które znajdują się na liście G1 (leki wytwarzane na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej albo takie, do których wytworzenia wykorzystano substancję czynną wytworzoną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej) lub liście G2 (leki wytwarzane na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej z wykorzystaniem substancji czynnej wytwarzanej na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej).

W przypadku technologii opcjonalnych, w analizie scenariuszowej testowano średni koszt za tabletkę analizowanej substancji, zgodnie z danymi zawartymi w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia. Dodatkowo jako jeden ze scenariuszy wrażliwości, przeanalizowano wariant, w którym koszt poszczególnych substancji wchodzących w skład technologii opcjonalnych odpowiadał cenie z obwieszczenia dopełniającej 25% obrotu.

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 2025 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 z uwzględnieniem opcji obniżenia odpłatności przez pacjenta;
- koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ dopełniający 25% obrotu z uwzględnieniem opcji obniżenia odpłatności przez pacjenta.

2.3.2.1 Ramipryl

Koszt ramiprylu oszacowano oddzielnie dla dawki 5 mg oraz dawki 10 mg. W analizie podstawowej koszt oszacowano na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu NFZ za listopad 2025 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;
- koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ dopełniający 25% obrotu z uwzględnieniem opcji obniżenia odpłatności przez pacjenta.

W Tab. 10 zestawiono wykorzystane w analizie szacunki kosztu ramiprylu (koszty wyrażono jako koszt 1 tabletki).

Tab. 10 Koszt ramiprylu (koszt za 1 tabletkę).

Perspektywa analizy	Dawka ramiprylu	
	5 mg	10 mg
Perspektywa NFZ		

Perspektywa analizy	Dawka ramiprylu	
	5 mg	10 mg
Analiza podstawowa [PLN]	0,3335	0,6203
Średni ważony koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,1801	0,3294
Koszt za tabletkę dopełniający 25% obrotu w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,1412	0,3043
Perspektywa wspólna		
Analiza podstawowa [PLN]	0,4088	0,7431
Średni ważony koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,4088	0,7434
Koszt za tabletkę dopełniający 25% obrotu w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,3546	0,7310

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

2.3.2.2 Bisoprolol

Koszt bisoprololu oszacowano oddzielnie dla dawki 5 mg oraz dawki 10 mg. W analizie podstawowej koszt oszacowano na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu NFZ za listopad 2025 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;
- koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ dopełniający 25% obrotu z uwzględnieniem opcji obniżenia odpłatności przez pacjenta.

W Tab. 11 zestawiono wykorzystane w analizie szacunki kosztu bisoprololu (koszty wyrażono jako koszt 1 tabletki).

Tab. 11 Koszt bisoprololu (koszt za 1 tabletkę).

Perspektywa analizy	Dawka bisoprololu	
	5 mg	10 mg
Perspektywa NFZ		
Analiza podstawowa [PLN]	0,1983	0,3569
Średni ważony koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,1266	0,2836
Koszt za tabletkę dopełniający 25% obrotu w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,1077	0,2522
Perspektywa wspólna		
Analiza podstawowa [PLN]	0,2222	0,3878
Średni ważony koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,2222	0,3878
Koszt za tabletkę dopełniający 25% obrotu w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,2143	0,3482

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

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 Ladinorm®, tj. testowano brak uwzględnienia korekty 65+;
- dane kosztowe dla uwzględnionych technologii opcjonalnych, tj. koszt za tabletkę ramiprylu oraz koszt za tabletkę bisoprololu;
- horyzont czasowy;
- refundację preparatu Ladinorm® w ramach nowej (oszacowanie liczby DDD w opakowaniu na podstawie ramiprylu lub bisoprololu) lub 40.0 grupy limitowej (oszacowanie liczby DDD w opakowaniu na podstawie bisoprololu);
- 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. 12 zestawiono parametry testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

Tab. 12. 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 Ladinorm® na liście darmowych leków przysługujących pacjentom w wieku powyżej 65 lat – parametr wpływający na koszt wnioskowanych prezentacji preparatu Ladinorm®.	Uwzględnienie opcji refundacji preparatów Ladinorm® na liście 65+	Brak uwzględnienia opcji refundacji preparatów Ladinorm® na liście 65+	Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, wszystkie refundowane preparaty ramiprylu oraz bisoprololu 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.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
B1 (scenariusz wpływający jedynie na wyniki analizy z perspektywy NFZ)	Parametry wpływające na koszt technologii opcjonalnej, tj. na koszt ramiprylu oraz bisoprololu	Średni ważony koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ	Średni ważony 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 listopad 2025 r. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne źródło, tj. koszt za tabletkę dopełniający 25 % obrotu analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane z obwieszczenia. Patrz rozdział 2.3.1 i 2.3.2.
B2			Koszt za tabletkę dopełniający 25 % obrotu analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane w aktualnym obwieszczeniu MZ	
C1	Wydłużenie horyzontu analizy do 365 dni	Horyzont 30-dniowy	Horyzont 365-dniowy	W analizie podstawowej przyjęto 30-dniowy horyzont analizy. Ze względu na to, że terapia wnioskowanym preparatem jest leczeniem przewlekłym, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono horyzont 365-dniowy.
C2	Opcja refundacji wnioskowanych preparatów w nowej grupie	Refundacja wnioskowanych preparatów w grupie 44.0	Refundacja wnioskowanych preparatów w nowej grupie	W analizie podstawowej przyjęto refundację w grupie limitowej 44.0.
C3	Opcja refundacji wnioskowanych preparatów w 40.0 grupie oraz oszacowanie liczby DDD w opakowaniu na podstawie bisoprololu	Refundacja wnioskowanych preparatów w grupie 44.0 oraz oszacowanie liczby DDD w opakowaniu na podstawie ramiprylu	Refundacja wnioskowanych preparatów w 40.0 grupie oraz oszacowanie liczby DDD w opakowaniu na podstawie bisoprololu	W analizie podstawowej przyjęto refundację w grupie limitowej 44.0 oraz oszacowanie liczby DDD w opakowaniu na podstawie ramiprylu.
C4	Opcja refundacji wnioskowanych preparatów w nowej grupie oraz oszacowanie liczby DDD w opakowaniu na podstawie bisoprololu	Refundacja wnioskowanych preparatów w grupie 44.0 oraz oszacowanie liczby DDD w opakowaniu na podstawie ramiprylu	Refundacja wnioskowanych preparatów w nowej grupie oraz oszacowanie liczby DDD w opakowaniu na podstawie bisoprololu	W analizie podstawowej przyjęto refundację w grupie limitowej 44.0 oraz oszacowanie liczby DDD w opakowaniu na podstawie ramiprylu.
Dodatkowe scenariusze uwzględnione w ramach analizy ilorazu kosztów i efektów				
D1	Wartości użyteczności	Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 55-64	Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 18-24	
D2			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 25-34	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
D3			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 35-44	Na podstawie badań Ceglowska 2024 wyznaczono średni wiek pacjentów na poziomie 64 lat. Wiek pacjentów wykorzystano w celu wyznaczenia wartości użyteczności. W ramach analizy podstawowej testowano wartość użyteczności oszacowaną dla przedziału wiekowego 55-64 lata. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności wyznaczone dla innych przedziałów wiekowych, wyodrębnionych w polskich normach populacyjnych dla EQ-5D-5L [Golicki 2021]. Patrz rozdział 2.2.
D4			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 45-54	
D5			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 65-74	
D6			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 75+	

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; MZ – Ministerstwo Zdrowia; ACEi - Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*).

2.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Ze względu na wybrany typ analizy ekonomicznej, tj. minimalizację kosztów, odstępiono 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 ramiprylem oraz bisoprololem w jednej tabletkie oraz terapii za pomocą dwóch oddzielnych tabletek ramiprylu i bisoprololu, a analizę oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia. Ze względu na uwzględnienie w modelu jedynie danych kosztowych, odstępiono 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.

Tab. 13. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ.

	Dawki			
	5 mg/5 mg	5 mg/10 mg	10 mg/5 mg	10 mg/10 mg
Analiza minimalizacji kosztów				
Koszt preparatów stosowanych osobno (ramipryl + bisoprolol) [PLN]				
Koszt preparatów Ladinorm® [PLN]				
Różnica kosztów (Ladinorm® vs ramipryl + bisoprolol) [PLN]				
Analiza ilorazu kosztu i efektu				
QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
CUR preparatów stosowanych osobno (ramipryl + bisoprolol) [PLN]				
CUR preparatów Ladinorm® [PLN]				
Różnica CUR (Ladinorm® vs ramipryl + bisoprolol) [PLN]				
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. 14. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.

	Dawki			
	5 mg/5 mg	5 mg/10 mg	10 mg/5 mg	10 mg/10 mg
Analiza minimalizacji kosztów				
Koszt preparatów stosowanych osobno (ramipryl + bisoprolol) [PLN]				

	Dawki			
	5 mg/5 mg	5 mg/10 mg	10 mg/5 mg	10 mg/10 mg
Analiza minimalizacji kosztów				
Koszt preparatów Ladinorm® [PLN]				
Różnica kosztów (Ladinorm® vs ramipryl + bisoprolol) [PLN]				
Analiza ilorazu kosztu i efektu				
QALY	0,07	0,07	0,07	0,07
CUR preparatów stosowanych osobno (ramipryl + bisoprolol) [PLN]				
CUR preparatów Ladinorm® [PLN]				
Różnica CUR (Ladinorm® vs ramipryl + bisoprolol) [PLN]				
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

Analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku perspektywy NFZ w scenariuszu A1 (Brak 65+ dla wnioskowanego preparatu), koszty terapii preparatem Ladinorm® dla wszystkich wnioskowanych prezentacji pozostają niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. W przypadku scenariuszów B1 (Średnia cena z obwieszczenia MZ) i B2 (Cena za tabletkę dopełniająca 25% obrotu - obwieszczenie) koszty terapii preparatem Ladinorm® dla wszystkich wnioskowanych prezentacji są wyższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie. W przypadku scenariusza C1 (Horyzont 365 dni), koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/10 mg i 10 mg/10 mg pozostają niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w nowej grupie limitowej, przy oszacowaniu DDD na podstawie ramiprylu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/10 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w grupie limitowej 40.0, przy oszacowaniu DDD na podstawie bisoprololu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg oraz 10 mg/10 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w nowej grupie limitowej, przy oszacowaniu DDD na podstawie bisoprololu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 10 mg/5 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi.

W przypadku perspektywy wspólnej, koszty w scenariuszach A1 oraz B1 nie różnią się od kosztów w analizie podstawowej. W przypadku scenariusza B2 (Cena za tabletkę dopełniająca 25% obrotu - obwieszczenie) koszty terapii preparatem Ladinorm® dla wszystkich wnioskowanych prezentacji są wyższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie. W przypadku scenariusza C1 (Horyzont 365 dni), koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/10 mg i 10 mg/10 mg pozostają niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w nowej grupie limitowej, przy oszacowaniu DDD na podstawie ramiprylu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/10 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w grupie limitowej 40.0, przy oszacowaniu DDD na podstawie bisoprololu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg oraz 10 mg/10 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w nowej grupie limitowej, przy oszacowaniu DDD na podstawie bisoprololu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 10 mg/5 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi.

W przypadku analizy ilorazu kosztu i efektu, uzyskano adekwatne wyniki, jak w przypadku analizy minimalizacji kosztów. W scenariuszach D1-D6 (różne wartości użyteczności), zarówno w przypadku perspektywy NFZ, jak i wspólnej, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/10 mg i 10 mg/10 mg pozostają niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Szczegółowe dane z przeprowadzonych analiz wrażliwości podsumowano w Tab. 15 i Tab. 16.

Tab. 15. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA.

Scenariusz	Preparaty	Koszt preparatów stosowanych osobno (ramipryl + bisoprolol) [PLN]	Koszt preparatów Ladinorm® [PLN]	Różnica kosztów (Ladinorm® vs ramipryl + bisoprolol) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
Perspektywa NFZ						
Podstawowy	5 mg/5 mg					0%
	5 mg/10 mg					0%
	10 mg/5 mg					0%
	10 mg/10 mg					0%
A1 (Brak 65+ dla wnioskowanego preparatu)	5 mg/5 mg					-4418%
	5 mg/10 mg					170%
	10 mg/5 mg					-314%
	10 mg/10 mg					1083%
B1 (Średnia cena z obwieszczenia MZ)	5 mg/5 mg					3824%
	5 mg/10 mg					-148%
	10 mg/5 mg					295%
	10 mg/10 mg					-1021%
B2 (Cena za tabletkę dopełniająca 25% obrotu - obwieszczenie)	5 mg/5 mg					4807%
	5 mg/10 mg					-195%
	10 mg/5 mg					331%
	10 mg/10 mg					-1179%
C1 (Horyzont 365 dni)	5 mg/5 mg					1117%
	5 mg/10 mg					1117%

Scenariusz	Preparaty	Koszt preparatów stosowanych osobno (ramipryl + bisoprolol) [PLN]	Koszt preparatów Ladinorm® [PLN]	Różnica kosztów (Ladinorm® vs ramipryl + bisoprolol) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
	10 mg/5 mg					1117%
	10 mg/10 mg					1117%
C2 (Nowa grupa limitowa (DDD ramiprylu))	5 mg/5 mg					1249%
	5 mg/10 mg					-48%
	10 mg/5 mg					100%
	10 mg/10 mg					-343%
C3 (40.0 grupa limitowa (DDD bisoprolol))	5 mg/5 mg					-1163,6%
	5 mg/10 mg					-185,3%
	10 mg/5 mg					-384,3%
	10 mg/10 mg					338,7%
C4 (Nowa grupa limitowa (DDD bisoprolol))	5 mg/5 mg					1249,4%
	5 mg/10 mg					-344,6%
	10 mg/5 mg					-268,7%
	10 mg/10 mg					-343,1%
Perspektywa wspólna						
Podstawowy	5 mg/5 mg					0%
	5 mg/10 mg					0%
	10 mg/5 mg					0%
	10 mg/10 mg					0%
A1 (Brak 65+ dla wnioskowanego preparatu)	5 mg/5 mg					0%
	5 mg/10 mg					0%

Scenariusz	Preparaty	Koszt preparatów stosowanych osobno (ramipryl + bisoprolol) [PLN]	Koszt preparatów Ladinorm® [PLN]	Różnica kosztów (Ladinorm® vs ramipryl + bisoprolol) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
B1 (Średnia cena z obwieszczenia MZ)	10 mg/5 mg					0%
	10 mg/10 mg					0%
	5 mg/5 mg					0%
	5 mg/10 mg					0%
	10 mg/5 mg					0%
B2 (Cena za tabletkę dopełniająca 25% obrotu - obwieszczenie)	10 mg/10 mg					0%
	5 mg/5 mg					367%
	5 mg/10 mg					-63%
	10 mg/5 mg					14%
C1 (Horyzont 365 dni)	10 mg/10 mg					-201%
	5 mg/5 mg					1117%
	5 mg/10 mg					1117%
	10 mg/5 mg					1117%
C2 (Nowa grupa limitowa (DDD ramiprylu))	10 mg/10 mg					1117%
	5 mg/5 mg					290%
	5 mg/10 mg					-33%
	10 mg/5 mg					45%
C3 (40.0 grupa limitowa (DDD bisoprololu))	10 mg/10 mg					-245%
	5 mg/5 mg					-264,6%
	5 mg/10 mg					-262,7%
	10 mg/5 mg					-358,8%

Scenariusz	Preparaty	Koszt preparatów stosowanych osobno (ramipryl + bisoprolol) [PLN]	Koszt preparatów Ladinorm® [PLN]	Różnica kosztów (Ladinorm® vs ramipryl + bisoprolol) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
	10 mg/10 mg					258,7%
C4 (Nowa grupa limitowa (DDD bisoprolol))	5 mg/5 mg					290,0%
	5 mg/10 mg					-349,9%
	10 mg/5 mg					-291,7%
	10 mg/10 mg					-245,1%

CMA - analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); MZ – Ministerstwo Zdrowia.

Tab. 16. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR.

Scenariusz	Preparaty	QALY	CUR preparatów stosowanych osobno (ramipryl + bisoprolol) [PLN]	CUR preparatów Ladinorm® [PLN]	Różnica CUR (Ladinorm® vs ramipryl + bisoprolol) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
Perspektywa NFZ						
Podstawowy	5 mg/5 mg					0%
	5 mg/10 mg					0%
	10 mg/5 mg					0%
	10 mg/10 mg					0%
A1 (Brak 65+ dla wnioskowanego preparatu)	5 mg/5 mg					-4418%
	5 mg/10 mg					170%
	10 mg/5 mg					-314%

Scenariusz	Preparaty	QALY	CUR preparatów stosowanych osobno (ramipryl + bisoprolol) [PLN]	CUR preparatów Ladinorm® [PLN]	Różnica CUR (Ladinorm® vs ramipryl + bisoprolol) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
	10 mg/10 mg					1083%
B1 (Średnia cena z obwieszczenia MZ)	5 mg/5 mg					3824%
	5 mg/10 mg					-148%
	10 mg/5 mg					295%
	10 mg/10 mg					-1021%
B2 (Cena za tabletkę dopełniająca 25% obrotu - obwieszczenie)	5 mg/5 mg					4807%
	5 mg/10 mg					-195%
	10 mg/5 mg					331%
	10 mg/10 mg					-1179%
C1 (Horyzont 365 dni)	5 mg/5 mg					0%
	5 mg/10 mg					0%
	10 mg/5 mg					0%
	10 mg/10 mg					0%
C2 (Nowa grupa limitowa (DDD ramiprylu))	5 mg/5 mg					1249%
	5 mg/10 mg					-48%
	10 mg/5 mg					100%
	10 mg/10 mg					-343%
C3 (40.0 grupa limitowa (DDD bisoprolol))	5 mg/5 mg					-1163,6%
	5 mg/10 mg					-185,3%
	10 mg/5 mg					-384,3%
	10 mg/10 mg					338,7%
	5 mg/5 mg					1249,4%

Scenariusz	Preparaty	QALY	CUR preparatów stosowanych osobno (ramipryl + bisoprolol) [PLN]	CUR preparatów Ladinorm® [PLN]	Różnica CUR (Ladinorm® vs ramipryl + bisoprolol) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
C4 (Nowa grupa limitowa (DDD bisoprolol))	5 mg/10 mg					-344,6%
	10 mg/5 mg					-268,7%
	10 mg/10 mg					-343,1%
D1 (wartość użyteczności dla 18-24 lat)	5 mg/5 mg					-9%
	5 mg/10 mg					-9%
	10 mg/5 mg					-9%
	10 mg/10 mg					-9%
D2 (wartość użyteczności dla 25-34 lat)	5 mg/5 mg					-8%
	5 mg/10 mg					-8%
	10 mg/5 mg					-8%
	10 mg/10 mg					-8%
D3 (wartość użyteczności dla 35-44 lat)	5 mg/5 mg					-7%
	5 mg/10 mg					-7%
	10 mg/5 mg					-7%
	10 mg/10 mg					-7%
D4 (wartość użyteczności dla 45-54 lat)	5 mg/5 mg					-4%
	5 mg/10 mg					-4%
	10 mg/5 mg					-4%
	10 mg/10 mg					-4%
D5 (wartość użyteczności dla 65-74 lat)	5 mg/5 mg					5%
	5 mg/10 mg					5%
	10 mg/5 mg					5%

Scenariusz	Preparaty	QALY	CUR preparatów stosowanych osobno (ramipryl + bisoprolol) [PLN]	CUR preparatów Ladinorm® [PLN]	Różnica CUR (Ladinorm® vs ramipryl + bisoprolol) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
	10 mg/10 mg					5%
D6 (wartość użyteczności dla 75+ lat)	5 mg/5 mg					19%
	5 mg/10 mg					19%
	10 mg/5 mg					19%
	10 mg/10 mg					19%
Perspektywa wspólna						
Podstawowy	5 mg/5 mg					0%
	5 mg/10 mg					0%
	10 mg/5 mg					0%
	10 mg/10 mg					0%
A1 (Brak 65+ dla wnioskowanego preparatu)	5 mg/5 mg					0%
	5 mg/10 mg					0%
	10 mg/5 mg					0%
	10 mg/10 mg					0%
B1 (Średnia cena z obwieszczenia MZ)	5 mg/5 mg					0%
	5 mg/10 mg					0%
	10 mg/5 mg					0%
	10 mg/10 mg					0%
B2 (Cena za tabletkę dopełniająca 25% obrotu - obwieszczenie)	5 mg/5 mg					367%
	5 mg/10 mg					-63%
	10 mg/5 mg					14%
	10 mg/10 mg					-201%

Scenariusz	Preparaty	QALY	CUR preparatów stosowanych osobno (ramipryl + bisoprolol) [PLN]	CUR preparatów Ladinorm® [PLN]	Różnica CUR (Ladinorm® vs ramipryl + bisoprolol) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
C1 (Horyzont 365 dni)	5 mg/5 mg					0%
	5 mg/10 mg					0%
	10 mg/5 mg					0%
	10 mg/10 mg					0%
C2 (Nowa grupa limitowa (DDD ramiprylu))	5 mg/5 mg					290%
	5 mg/10 mg					-33%
	10 mg/5 mg					45%
	10 mg/10 mg					-245%
C3 (40.0 grupa limitowa (DDD bisoprolol))	5 mg/5 mg					-264,6%
	5 mg/10 mg					-262,7%
	10 mg/5 mg					-358,8%
	10 mg/10 mg					258,7%
C4 (Nowa grupa limitowa (DDD bisoprolol))	5 mg/5 mg					290,0%
	5 mg/10 mg					-349,9%
	10 mg/5 mg					-291,7%
	10 mg/10 mg					-245,1%
D1 (wartość użyteczności dla 18-24 lat)	5 mg/5 mg					-9%
	5 mg/10 mg					-9%
	10 mg/5 mg					-9%
	10 mg/10 mg					-9%
D2 (wartość użyteczności dla 25-34 lat)	5 mg/5 mg					-8%
	5 mg/10 mg					-8%

Scenariusz	Preparaty	QALY	CUR preparatów stosowanych osobno (ramipryl + bisoprolol) [PLN]	CUR preparatów Ladinorm® [PLN]	Różnica CUR (Ladinorm® vs ramipryl + bisoprolol) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
	10 mg/5 mg					-8%
	10 mg/10 mg					-8%
D3 (wartość użyteczności dla 35-44 lat)	5 mg/5 mg					-7%
	5 mg/10 mg					-7%
	10 mg/5 mg					-7%
	10 mg/10 mg					-7%
D4 (wartość użyteczności dla 45-54 lat)	5 mg/5 mg					-4%
	5 mg/10 mg					-4%
	10 mg/5 mg					-4%
	10 mg/10 mg					-4%
D5 (wartość użyteczności dla 65-74 lat)	5 mg/5 mg					5%
	5 mg/10 mg					5%
	10 mg/5 mg					5%
	10 mg/10 mg					5%
D6 (wartość użyteczności dla 75+ lat)	5 mg/5 mg					19%
	5 mg/10 mg					19%
	10 mg/5 mg					19%
	10 mg/10 mg					19%

CMA - analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); MZ – Ministerstwo Zdrowia.

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną tabletką zawierającą dwie substancję (ramipryl/bisoprolol) względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame dwie 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 dwie substancje względem terapii dwoma oddzielnymi tabletkami zawierającymi tożsame dwie substancje [AWA Polpril Plus].
- 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 30-dniowy horyzont analizy jest wygodny ze względu na wielkość wnioskowanych do refundacji opakowań preparatu Ladinorm® (tj. 30 tabletek).
- 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. 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 hydrochlorotiazydu. 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 0,90 (wartość oszacowana przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-3L [Golicki 2021]), zatem są to zbliżone wartości.
- Niepewność dotyczącą wpisania leku na listy 65+. W analizie założono, że preparat Ladinorm® zostanie wpisany na listy 65+. Wynika to z faktu, że wszystkie refundowane

preparaty ramiprylu oraz bisoprololu znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 65. r.ż. Również dwuskładnikowe preparaty, zawierające, np. ramipryl/hydrochlorotiazyd, znajdują się na tej liście. W ramach analizy wrażliwości testowano brak umieszczenia wnioskowanych prezentacji na 65+.

- Niepewność dotyczącą odsetka pacjentów 65+. Odsetek pacjentów 65+ wyliczono w oparciu o dane sprzedażowe raportowane dla ramipryli i bisoprololu przy wykorzystaniu funkcji szukaj wyniku.
- Obecnie brak jest opublikowanych badań klinicznych dla kombinacji ramiprylu z bisoprololem, w których raportowano dane dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia. W ramach niniejszej analizy wykorzystano dane raportowane w badaniu STYLE dla peryndoprylu + bisoprololu.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol). Wnioskowana jest refundacja preparatu Ladinorm® jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

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

- Ladinorm®, 5 mg/5 mg, 30 kapsułek, EAN: 05995327198385;
- Ladinorm®, 5 mg/10 mg, 30 kapsułek, EAN: 05995327198446;
- Ladinorm®, 10 mg/5 mg, 30 kapsułek, EAN: 05995327198507;
- Ladinorm®, 10 mg/10 mg, 30 kapsułek, EAN: 05995327198569.

Z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/10 mg oraz 10 mg/10 mg były niższe, a dla prezentacji 5 mg/5 mg i 10 mg/5 mg wyższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu i bisoprololu 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 wspólnej, koszty w scenariuszach A1 oraz B1 nie różnią się od kosztów w analizie podstawowej. W przypadku scenariusza B2 (Cena za tabletkę dopełniająca 25% obrotu - obwieszczenie) koszty terapii preparatem Ladinorm® dla wszystkich wnioskowanych prezentacji są wyższe od kosztów

terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie. W przypadku scenariusza C1 (Horyzont 365 dni), koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/10 mg i 10 mg/10 mg pozostają niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w nowej grupie limitowej, przy oszacowaniu DDD na podstawie ramiprylu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/10 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w grupie limitowej 40.0, przy oszacowaniu DDD na podstawie bisoprololu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg oraz 10 mg/10 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w nowej grupie limitowej, przy oszacowaniu DDD na podstawie bisoprololu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 10 mg/5 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi.

W przypadku perspektywy NFZ w scenariuszu A1 (Brak 65+ dla wnioskowanego preparatu), koszty terapii preparatem Ladinorm® dla wszystkich wnioskowanych prezentacji pozostają niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. W scenariuszach B1 (Średnia cena z obwieszczenia MZ) i B2 (Cena za tabletkę dopełniająca 25% obrotu - obwieszczenie) koszty terapii preparatem Ladinorm® dla wszystkich wnioskowanych prezentacji są wyższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie. W przypadku scenariusza C1 (Horyzont 365 dni), koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/10 mg i 10 mg/10 mg pozostają niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w nowej grupie limitowej, przy oszacowaniu DDD na podstawie ramiprylu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/10 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w grupie limitowej 40.0, przy oszacowaniu DDD na podstawie bisoprololu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg oraz 10 mg/10 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Gdyby Ladinorm® był refundowany w nowej grupie limitowej, przy oszacowaniu DDD na podstawie bisoprololu, koszty terapii preparatem Ladinorm® dla prezentacji 10 mg/5 mg byłyby niższe od kosztów terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi.

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

6 Wnioski końcowe

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że wnioskowane prezentacje preparatu Ladinorm® są zbliżoną cenowo opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii preparatami ramiprylu oraz bisoprololu podawanymi oddzielnie w dawkach odpowiadających wnioskowanemu preparatowi. Wprowadzenie do refundacji preparat Ladinorm® pozwoli nie tylko zabezpieczyć w sposób nowoczesny i zgodny z wytycznymi klinicznymi potrzeby kliniczne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ale jednocześnie 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. 17.

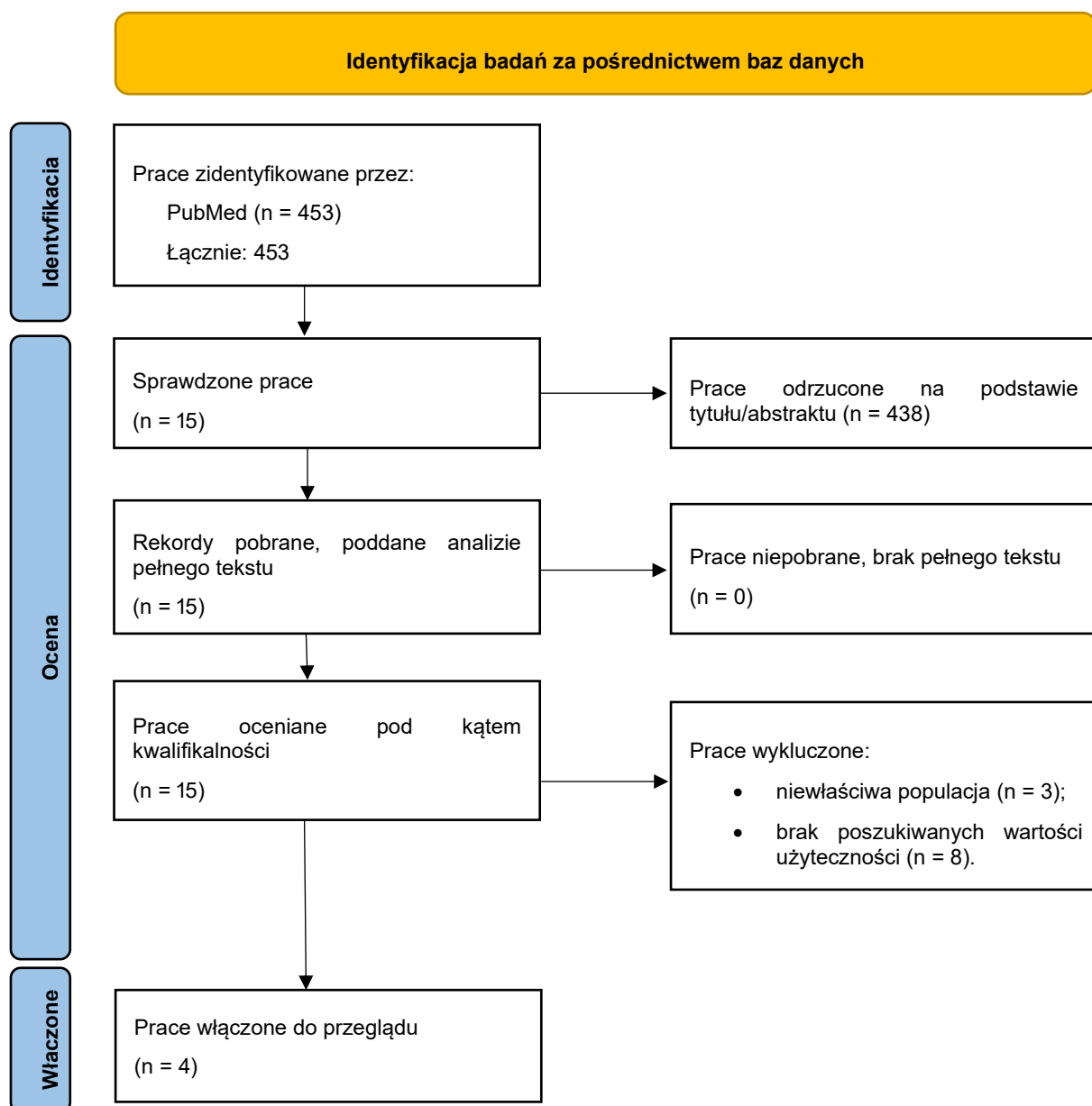
Tab. 17. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 18.11.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	hypertension [MeSH Terms]	335 231
#2	hypertension [Text Word]	624 760
#3	High Blood Pressure* [Text Word]	20 224
#4	#1 OR #2 OR #3	631 843
#5	Euroqol [Text Word]	10 260
#6	EQ-5D [Text Word]	16 170
#7	#5 OR #6	20 669
#8	#4 AND #7	453

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwania baz danych 453 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. 18 oraz Tab. 19 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Tab. 18. 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. Health Policy. 2001 Jan;55(1):51-69.

Kod badania	Publikacja
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.
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.
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.

Tab. 19. 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.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
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.
Streit 2019	Streit S, Poortvliet RKE, Elzen WPJD, Blom JW, Gussekloo J. Systolic Blood Pressure and Cognitive Decline in Older Adults With Hypertension. Ann Fam Med. 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. Hellenic J Cardiol. 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.
Vasiliauskienė 2025	Vasiliauskienė O, Vasiliauskas D, Kontrimienė A, Jaruševičienė L, Liseckienė I. Assessment of Quality of Life in Lithuanian Patients with Multimorbidity Using the EQ-5D-5L Questionnaire. Medicina (Kaunas). 2025 Feb 8;61(2):292.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
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. Kardiol Pol. 2016;74(9):1016-24.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Zeijen 2024	Zeijen VJM, Peeters LEJ, Asman A, Boersma E, Massey EK, van Dijk L, Daemen J, Versmissen J. Quality-of-life and beliefs about medication in relation to a therapy adherence intervention in resistant hypertension: the Resistant HYpertension: MEasure to ReaCh Targets trial. J Hypertens. 2024 Oct 1;42(10):1687-1694.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.

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 hydrochlorotiazydu.

W Tab. 20 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Tab. 20. 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 hydrochlorotiazydu. 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)

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
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 ramiprylu i bisoprololu w populacji dorosłych pacjentów z 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 ramiprylu i bisoprololu w jednej tabletce z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej, tj. terapii ramiprylem i bisoprololem podawanymi w 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. 21 i Tab. 22.

Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 18.11.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Ramipril [MeSh Terms]	2 184
#2	Ramipril[Text Word]	3 156
#3	#1 OR #2	3 156
#4	Bisoprolol [MeSh Terms]	1 289

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	Bisoprolol [Text Word]	2 273
#6	#4 OR #5	2 273
#7	#3 AND #6	83
#8	Economics[MeSH Terms]	763 318
#9	Economic*[Text Word]	890 295
#10	cost*[Text Word]	1 053 512
#11	#8 OR #9 OR #10	1 920 056
#12	#7 AND #11	3

Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 18.11.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Ramipril] explode all trees	764
#2	Ramipril	1 591
#3	MeSH descriptor: [Bisoprolol] explode all trees	483
#4	Bisoprolol	1 225
#5	#1 OR #2	1 591
#6	#3 OR #4	1 225
#7	#5 AND #6	93
#8	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	21 559
#9	Economic*	46 183
#10	cost*	116 085
#11	#8 OR #9 OR #10	136 467
#12	#7 AND #11	13

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. W toku przeszukiwań baz danych 16 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.

W związku z powyższym wykonano dodatkowy przegląd stron agencji HTA. Przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, tj.:

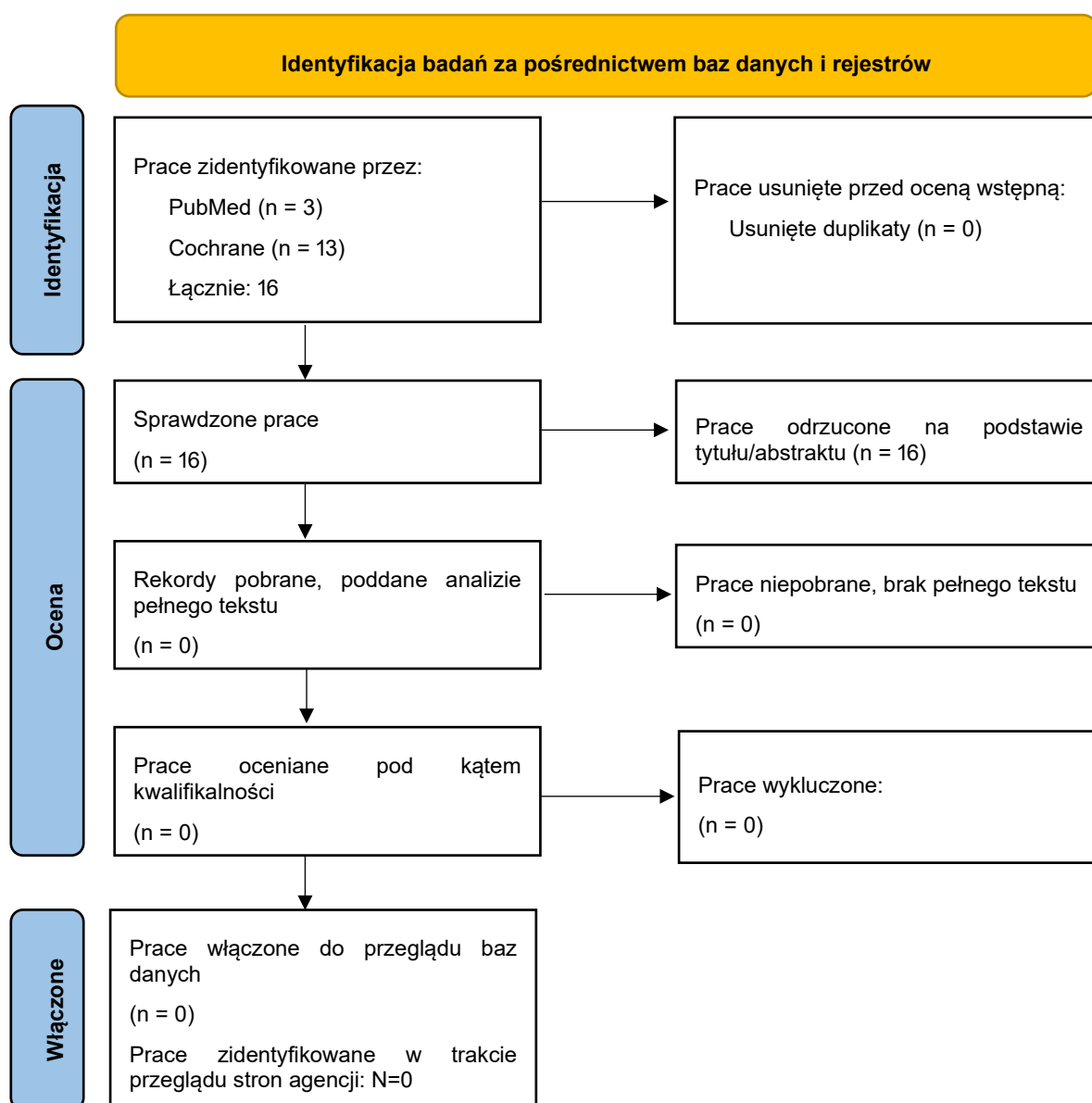
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmimg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>

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

Poszukiwano raportów opublikowanych w języku angielskim. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących oceny ekonomicznej wnioskowanej interwencji vs uwzględniona technologia opcjonalna.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 2.

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



Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 23. 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 dyskontowania ze względu na krótki horyzont, tj. horyzont poniżej 1 roku	Nie	Rozporządzenie MZ 2023, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	30 dni	Tak	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 nadciśnieniem tętniczym i chorobą sercowo-naczyniową, u którego uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia za pomocą ramiprylu i bisoprololu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.	Nie	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, rozdział 1.3
Dane demograficzne			
Wiek pacjentów	64 lata	Nie	Wiek określony na podstawie danych z badania Cegłowska 2024, rozdział 1.3
Wartości użyteczności			
Wartość użyteczności dla populacji leczonej	0,8827	Tak	Wartość wyznaczona na podstawie polskich norm populacyjnych dla EQ-5D-5L [Golicki 2021], dekrementu użyteczności związanego z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym [Van Wilder 2022] oraz odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia [STYLE], rozdział 2.2
Zużycie zasobów i koszty			
Koszt preparatu Ladinorm® (cena za tabletkę)		Tak	Dane przekazane przez producenta, refundacja w ramach grupy limitowej 44.0 z uwzględnieniem populacji 65+, rozdział 2.3.1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszt ramiprylu (cena za tabletkę)	Perspektywa NFZ: Ramipryl 5 mg: 0,3335 PLN, Ramipryl 10 mg: 0,6203 PLN. Perspektywa wspólna: Ramipryl 5 mg: 0,4088 PLN, Ramipryl 10 mg: 0,7431 PLN.	Tak	Koszty wyznaczone na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu sprzedażowym NFZ za sierpień 2025 r., 2.3.2.1
Koszt bisoprololu (cena za tabletkę)	Perspektywa NFZ: Bisoprolol 5 mg: 0,1983 PLN, Bisoprolol 10 mg: 0,3569 PLN. Perspektywa wspólna: Bisoprolol 5 mg: 0,2222 PLN, Bisoprolol 10 mg: 0,3878 PLN.	Tak	Koszty wyznaczone na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu sprzedażowym NFZ za sierpień 2025 r., Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.

MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

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 ramipryl/bisoprolol stosowanych w jednej tabletce względem ramiprylu i bisoprololu 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;
 - „Bisoprolol 5”, „Bisoprolol 10”, „Ramipryl 5” oraz „Ramipryl 10” – kalkulacja kosztów ponoszonych na technologie opcjonalne;
 - „Kalkulator ceny” – kalkulacja kosztów ponoszonych na wnioskowane prezentacje preparatu Ladinorm®;
 - „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 11.2025” – podsumowanie danych odnośnie do liczby sprzedanych opakowań preparatów refundowanych w ramach katalogu aptecznego;
- „G1”, „D2” – listy uwzględnione w obwieszczeniu;
- „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.	45
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	53

Spis tabel

Tab. 1. Ceny preparatów Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach grupy limitowej 44.0.	10
Tab. 2. Ceny preparatów Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach grupy limitowej 40.0.	11
Tab. 3. Ceny preparatów Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach nowej grupy limitowej - oszacowanie DDD w opakowaniu na podstawie ramiprylu.	11
Tab. 4. Ceny preparatów Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach nowej grupy limitowej - oszacowanie DDD w opakowaniu na podstawie bisoprololu.	12
Tab. 5. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie.	15
Tab. 6. Koszt poszczególnych prezentacji preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach grupy limitowej 44.0.	17
Tab. 7. Koszt poszczególnych prezentacji preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach grupy limitowej 40.0.	17
Tab. 8. Koszt poszczególnych prezentacji preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach nowej grupy limitowej - oszacowanie DDD w opakowaniu na podstawie ramiprylu.	18
Tab. 9. Koszt poszczególnych prezentacji preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach nowej grupy limitowej - oszacowanie DDD w opakowaniu na podstawie bisoprololu.	18
Tab. 10 Koszt ramiprylu (koszt za 1 tabletkę).	19
Tab. 11 Koszt bisoprololu (koszt za 1 tabletkę).	20
Tab. 12. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	21
Tab. 13. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ.	26
Tab. 14. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.	26
Tab. 15. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA.	30
Tab. 16. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR.	33
Tab. 17. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 18.11.2025.	44
Tab. 18. Prace włączone do przeglądu wartości użyteczności.	45
Tab. 19. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.	46
Tab. 20. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.	48
Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 18.11.2025.	50
Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 18.11.2025.	51
Tab. 23. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	54

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- APD Ladinorm** Ramipryl/bisoprolol (Ladinorm®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- AWA Polpril Plus** Wniosek o objęcie refundacją leku Polpril Plus (ramipryl/ indapamid) we wskazaniu: Leczenie nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/109/AWA/DPL.423.3.2.2025%20Polpril%20Plus%20BIP_REOPTR.pdf [Dostęp: 18.11.2025 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.
- Cegłowska 2024** Cegłowska U, Burzyńska M, Prejbisz A, Stępińska J, Gellert R, Pinkas J, Jankowski P. Incidence and prevalence of registered hypertension in Poland. *Pol Arch Intern Med*. 2024 Jun 27;134(6):16746.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2021.
- GUS 2024** Główny Urząd Statystyczny <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2024-r-stan-w-dniu-30-06,6,37.html> [Dostęp: 18.11.2025 r.]
- 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.
- NFZ 2025** Raport refundacyjny, <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8890.html> [Dostęp: 12.02.2026 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 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.
- STYLE** Boytsov SA, Burtsev YP, Khomitskaya YV, Karpov YA; STYLE study investigators. Effectiveness and Tolerability of the Single-Pill Combination of Bisoprolol and Perindopril in Patients with Arterial Hypertension and Stable Coronary Artery Disease in Daily Clinical Practice: The STYLE Study. *Adv Ther*. 2021 Jun;38(6):3299-3313.

- 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.