

# Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom<sup>®</sup>) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego

Analiza ekonomiczna

Warszawa, listopad 2019

#### **Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### **Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/ fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto: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

<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>4</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Wprowadzenie</b> .....	<b>7</b>
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 .....	10
1.9 Ustalanie ceny progowej .....	10
<b>2 Metodyka analizy</b> .....	<b>12</b>
2.1 Opis modelu .....	12
2.2 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu .....	12
2.3 Struktura zużycia zasobów i koszty .....	14
2.3.1 Valtricom® .....	15
2.3.2 Koszt technologii opcjonalnych .....	17
2.4 Zestawienie parametrów .....	20
2.5 Zakres analizy wrażliwości .....	20
2.5.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości .....	20
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
<b>3 Wyniki</b> .....	<b>25</b>
3.1 Wyniki analizy podstawowej .....	25
3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości .....	28
<b>4 Ograniczenia</b> .....	<b>38</b>
<b>5 Dyskusja</b> .....	<b>40</b>
<b>6 Wnioski końcowe</b> .....	<b>42</b>
<b>Aneks 1. Przegląd użyteczności</b> .....	<b>43</b>
Metodyka przeglądu .....	43
Wyniki przeglądu .....	43
Omówienie włączonych badań .....	46

<b>Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych .....</b>	<b>48</b>
Metodyka przeglądu .....	48
Wyniki przeglądu.....	49
<b>Aneks 3. Zestawienie parametrów.....</b>	<b>52</b>
<b>Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel .....</b>	<b>54</b>
<b>Spis rysunków.....</b>	<b>56</b>
<b>Spis tabel .....</b>	<b>57</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>58</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AEK</b>	analiza efektywności klinicznej
<b>AML</b>	amlodypina
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i> )
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i> )
<b>DDD</b>	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
<b>HCT</b>	hydrochlorotiazyd
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NT</b>	nadciśnienie tętnicze
<b>PLN</b>	Polski Złoty
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>RSS</b>	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
<b>PBS</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
<b>SPC</b>	lek złożony (ang. <i>single pill combination</i> )
<b>VAL</b>	walsartan

## Streszczenie

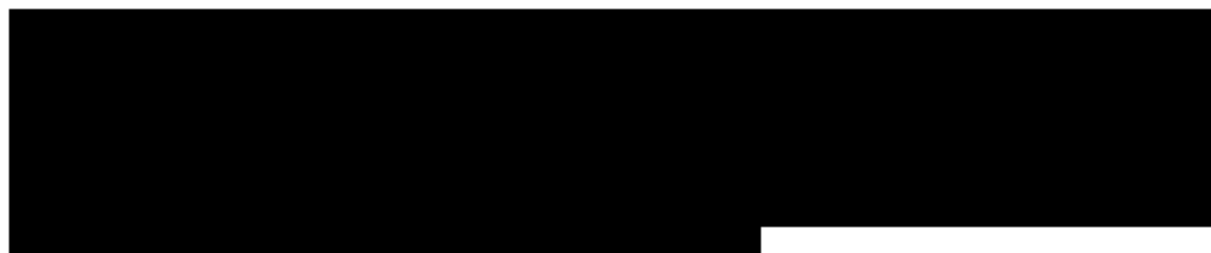
### Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Valtricom® (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd). Wnioskowana jest refundacja preparatu Valtricom® w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazydem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Valtricom®:

- Valtricom®, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg x 28 tab.;
- Valtricom®, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg x 28 tab.;
- Valtricom®, 10 mg + 160 mg + 25 mg x 28 tab.

### Metodyka



Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Valtricom® może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny, walsartanu oraz hydrochlorotiazydu. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Valtricom® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Valtricom®. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną tabletką zawierającą trzy substancje (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) względem terapii trzema/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 (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 amlodypiną, walsartanem oraz hydrochlorotiazydem stosowanymi w jednej tabletkie oraz terapii za pomocą trzech/dwóch oddzielnych tabletek amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu, 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

[Redacted content]

[Redacted content]

## Podsumowanie

[Redacted content]

Ponadto, zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych podkreślono, że leczenie pacjentów z NT należy rozpoczynać od terapii skojarzonej (jedynie w nielicznych przypadkach zaleca się rozpoczęcie leczenia od monoterapii). W wytycznych zwrócono szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC (ang. *single pill combination*), tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepszą tolerancję (mniej objawów niepożądanych), SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

# 1 Wprowadzenie

## 1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Valtricom® (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd). Wnioskowana jest refundacja preparatu Valtricom® w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zlecniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Valtricom®:

- Valtricom®, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg × 28 tab.;
- Valtricom®, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg × 28 tab.;
- Valtricom®, 10 mg + 160 mg + 25 mg × 28 tab.

## 1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla preparatu Valtricom® wraz z uzasadnieniem został opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Valtricom]. Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Valtricom® może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny, walsartanu oraz hydrochlorotiazidu. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Valtricom® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazidu w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Valtricom®.

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 amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku około 53 lat (co odpowiada wiekowi populacji z badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym, tj. badania Calhoun 2009 [AEK Valtricom]).



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 (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) względem terapii trzema/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 (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 Alortia].

## 1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami, [Rozporządzenie MZ 2012] 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 Valtricom® (tj. 28 tabletek).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [Rozporządzenie MZ 2012], 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 trzy prezentacje preparatu Valtricom®:

- Valtricom®, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg × 28 tab.;
- Valtricom®, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg × 28 tab.;
- Valtricom®, 10 mg + 160 mg + 25 mg × 28 tab.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

## 1.9 Ustalanie ceny progowej

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

W związku z faktem, że w analizie podstawowej uwzględniono refundację wnioskowanych prezentacji preparatu Valtricom® w ramach nowej grupy limitowej z uwzględnieniem jako podstawy limitu jednego z wnioskowanych preparatów, tj. preparatu Valtricom® 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, ceny progowe wyznaczono z wykorzystaniem makra. W celu oszacowania ceny progowej należy uruchomić makro, tj. aktywować przycisk „Cena progowa” umieszczony w arkuszu „Analiza podstawowa”.

Wnioskowane są trzy prezentacje preparatu Valtricom®. W pierwszej kolejności, makro wykorzystane do oszacowania cen progowych, oblicza cenę progową dla podstawy limitu, tj. preparatu [REDACTED]. Następnie cena progowa wyznaczona dla podstawy limitu jest uwzględniana jako aktualna cena zbytu netto dla preparatu [REDACTED] i w kolejnym kroku szacowane są ceny progowe dla pozostałych dwóch wnioskowanych preparatów. Należy zwrócić uwagę, że przy istniejących regulacjach prawnych nie ma możliwości obliczenia ceny progowej dla preparatów Valtricom® [REDACTED] oraz [REDACTED] w analizie wykonywanej z perspektywy płatnika publicznego, w przypadku gdy koszt terapii powyższymi preparatami jest [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ceny progowe wyznaczono dla wszystkich analizowanych wariantów (w tym wszystkich uwzględnionych prezentacji preparatu Valtricom®) z perspektywy wspólnej. [REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

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 trzy substancję (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) względem terapii trzema/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 (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, walsartanem oraz hydrochlorotiazylem stosowanymi w jednej tabletkie oraz terapii za pomocą trzech/dwóch oddzielnych tabletek amlodypiny, walsartanu 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 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. 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 Valtricom] określono średni wiek pacjentów z wnioskowanym wskazaniem na poziomie 53 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. -0,0239, wartość wyznaczona na podstawie badania przeprowadzonego w hiszpańskiej populacji z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L [Sánchez-Iriso 2019]) – niniejszą wartość zidentyfikowano w trakcie przeglądu bazy PubMed (patrz aneks 1). W trakcie przeglądu bazy PubMed zidentyfikowano jeszcze jedno badanie, w którym raportowano dekrement użyteczności związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, tj. badanie Burström 2001. 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 Sánchez-Iriso 2019. W celu wyznaczenia wartości użyteczności dla leczonej populacji pacjentów, wykorzystano dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy uzyskują kontrolę ciśnienia tętniczego w trakcie terapii skojarzonej amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazydem. Na podstawie wyników raportowanych w badaniu Calhoun 2009, przyjęto, że 70,8% pacjentów stosujących terapię złożoną z trzech substancji uzyskuje kontrolę ciśnienia tętniczego. W badaniu Calhoun 2009 oceniano terapię amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazydem 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 trzech/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 ( $X^*0,0239$ )	Wartość użyteczności skorygowana o skuteczność potrójnej terapii AML + VAL + HCT
Analiza podstawowa	45-54	0,8980	0,8741	0,8910
Analiza wrażliwości	18-24	0,9630	0,9391	0,9560
	25-34	0,9530	0,9291	0,9460
	35-44	0,9380	0,9141	0,9310
	55-64	0,8560	0,8321	0,8490
	65-74	0,8130	0,7891	0,8060
	75+	0,7230	0,6991	0,7160

AML – amlodypina; HCT – hydrochlorotiazyd; NT – nadciśnienie tętnicze; VAL – walsartan.

## 2.3 Struktura zużycia zasobów i koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt wnioskowanych prezentacji preparatu Valtricom®;
- koszt technologii opcjonalnych (refundowane preparaty amlodypiny i walsartanu + hydrochlorotiazynu).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 23.10.2019), w Polsce nie są refundowane żadne preparaty zawierające sam hydrochlorotiazyd. Refundowane są jedynie preparaty zawierające hydrochlorotiazyd w połączeniu z innymi substancjami, w tym preparaty zawierające walsartan + hydrochlorotiazyd. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w niniejszej analizie uwzględniono koszt refundowanych preparatów amlodypiny w dawkach odpowiadających dawkom uwzględnionym we wnioskowanych preparatach Valtricom®, tj. amlodypina 5 mg oraz amlodypina 10 mg oraz koszt refundowanych preparatów walsartanu + hydrochlorotiazynu (preparaty jednotabletkowe) w dawkach 160 mg + 12,5 mg oraz 160 mg + 25 mg. Podsumowując, analizę oparto na oszacowanym koszcie za tabletkę preparatów amlodypiny 5 mg, amlodypiny 10 mg, walsartanu + HCT 160 mg + 12,5 mg, walsartanu + HCT 160 mg + 25 mg oraz koszcie za tabletkę wnioskowanych prezentacji preparatów Valtricom®.

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 Valtricom®

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Valtricom®:

- Valtricom®, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg × 28 tab.;
- Valtricom®, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg × 28 tab.;
- Valtricom®, 10 mg + 160 mg + 25 mg × 28 tab.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 23.10.2019), wszystkie refundowane preparaty amlodypiny oraz walsartanu + hydrochlorotiazyd znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 75. r.ż. Objęcie refundacją wnioskowanego leku, może również skutkować jego bezpłatną dostępnością w przypadku pacjentów w wieku powyżej 75 lat. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym rozpatrzono umieszczenie wnioskowanych prezentacji preparatu Valtricom® na liście leków dostępnych bezpłatnie pacjentom po ukończeniu 75. r.ż. Na podstawie informacji zawartych w analizie weryfikacyjnej preparatu Candezek Combi [AWA Candezek Combi], oszacowano, że pacjenci powyżej 75. r.ż. stanowią 27% populacji pacjentów przyjmujących jednocześnie leki z grup 41.0 oraz 45.0 – patrz Tab. 5. Ze względu na fakt, że wszystkie substancje czynne wchodzące w skład wnioskowanej interwencji są refundowane w ramach powyżej wymienionych grup limitowych przyjęto, że powyższy odsetek będzie również reprezentatywny w przypadku populacji docelowej dla wnioskowanego leku. Powyżej opisany scenariusz wpływa jedynie na wyniki analizowane z perspektywy płatnika publicznego.

**Tab. 5. Populacja 75+.**

Rok	Łączna liczba dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym	Liczba dorosłych pacjentów przyjmujących jednocześnie leki z grup 41.0 i 45.0	Liczba pacjentów 75+ przyjmujących jednocześnie leki z grup 41.0 i 45.0	% jaki stanowią pacjenci z grupy 75+
2017	5 432 312	24 205	7 302	30%
2016	6 587 018	29 622	8 805	30%
2015	6 709 505	30 213	8 591	28%
2014	6 949 953	32 179	8 847	27%

Rok	Łączna liczba dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym	Liczba dorosłych pacjentów przyjmujących jednocześnie leki z grup 41.0 i 45.0	Liczba pacjentów 75+ przyjmujących jednocześnie leki z grup 41.0 i 45.0	% jaki stanowią pacjenci z grupy 75+
2013	6 729 518	29 947	8 068	27%
2012	6 478 221	22 833	6 101	27%
2011	6 149 412	18 038	4 823	27%
2010	6 147 000	12 709	3 439	27%
2009	6 134 931	11 728	3 046	26%
2008	4 524 001	10 466	2 581	25%
Średnia wartość uwzględniona w analizie				27%

Źródło: AWA Candezek Combi

W [REDAKTOWANO] podsumowano koszt za tabletkę wnioskowanych prezentacji preparatu Valtricom®, w przypadku uwzględnienia korekty 75+.

[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

### 2.3.2 Koszt technologii opcjonalnych

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie NFZ, komunikaty DGL publikowane od kwietnia b.r. nie zawierają danych z zakresu liczby zrefundowanych opakowań danego preparatu. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w analizie nie wykorzystano danych raportowanych w komunikatach DGL.

W analizie podstawowej ceny preparatów uwzględnionych w ramach technologii opcjonalnych oszacowano na podstawie danych raportowanych w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 23.10.2019). Jak wspomniano w rozdziale 2.3.1, wszystkie refundowane preparaty amlodypiny oraz walsartanu + hydrochlorotiazydu znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 75. r.ż. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ceny z perspektywy NFZ oszacowane na podstawie danych z obwieszczenia skorygowano o odsetek pacjentów, którym preparaty wydawane są bezpłatnie (27% – patrz Tab. 5). W ramach analizy wrażliwości testowano opcję, w której nie uwzględniono korekty 75+ (scenariusz wpływający jedynie na wyniki analizy z perspektywy NFZ).



koszty oszacowane na podstawie danych raportowanych w obwieszczeniu + korekta 75+ są zbliżone do kosztów oszacowanych na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu NFZ, co świadczy o poprawności założeń przyjętych w celu oszacowania ceny technologii opcjonalnych na podstawie danych zawartych w obwieszczeniu oraz danych raportowanych w AWA Candezek Combi;

██████████ koszt za tabletkę ██████████  
 ██████████  
 ██████████  
 ██████████

### 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 obwieszczeniu MZ z uwzględnieniem danych sprzedażowych zawartych w sprawozdaniu NFZ za II kwartał 2019 roku oraz korekty 75+.

W ramach analiz wrażliwości testowano następujące opcje:

- brak korekty 75+;
- ██████████ koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ;
- ██████████ koszt za tabletkę ██████████ ██████████.

W Tab. 7 zestawiono wykorzystane w analizie szacunki kosztu amlodypiny (koszty wyrażono jako koszt 1 tabletki).

Tab. 7. Koszt amlodypiny (koszt za 1 tabletkę).

Dawka AML	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna		
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
5 mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
10 mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

AML – amlodypina; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

### 2.3.2.2 Walsartan + hydrochlorotiazyd

Koszt walsartanu + hydrochlorotiazyd oszacowano oddzielnie dla dawki 160 mg + 12,5 mg oraz dawki 160 mg + 25 mg. Jak wspomniano w rozdziale 2.3.2, w analizie podstawowej koszt oszacowano na podstawie danych raportowanych w obwieszczeniu MZ z uwzględnieniem danych sprzedażowych zawartych w sprawozdaniu NFZ za II kwartał 2019 roku oraz korekty 75+.

W ramach analiz wrażliwości testowano następujące opcje:

- brak korekty 75+;
- [REDAKTOWANE] koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w sprawozdaniu NFZ;
- [REDAKTOWANE] koszt za tabletkę [REDAKTOWANE]

W Tab. 8 zestawiono wykorzystane w analizie szacunki kosztu walsartanu + hydrochlorotiazydu (koszty wyrażono jako koszt 1 tabletki).

**Tab. 8. Koszt walsartanu + hydrochlorotiazydu (koszt za 1 tabletkę).**

Dawka VAL + HCT	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna		
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
160 mg + 12,5 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
160 mg + 25 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

HCT – hydrochlorotiazyd; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; VAL – walsartan.

## 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 Valtricom®, tj. testowano refundację w ramach alternatywnej grupy limitowej (istniejącej grupy limitowej) oraz uwzględnienie korekty 75+;
- dane kosztowe dla uwzględnionych technologii opcjonalnych, tj. koszt za tabletkę amlodypiny oraz koszt za tabletkę walsartanu + hydrochlorotiazydu;

- 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. 9 zestawiono parametry testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

**Tab. 9. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.**

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A1	Grupa limitowa – parametr wpływający na koszt wnioskowanych prezentacji preparatu Valtricom <sup>®</sup>	Refundacja w ramach nowej grupy limitowej	Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej (grupa 45.0)	Zgodnie z informacjami przedstawionym w APD, w ramach analizy podstawowej uwzględniono refundację wnioskowanych preparatów Valtricom <sup>®</sup> w ramach nowej grupy limitowej. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono opcję refundacji wnioskowanych prezentacji preparatu Valtricom <sup>®</sup> w ramach istniejącej grupy limitowej, tj. grupy 45.0. W ramach powyższej grupy limitowej są refundowane substancje wchodzące w skład preparatu Valtricom <sup>®</sup> , tj. połączenie amlodypiny z walsartanem, połączenie walsartanu z hydrochlorotiazylem, jak i sam walsartan. Ponadto, preparaty dostępne w ramach grupy limitowej 45.0 refundowane są w zbliżonym wskazaniu jak wnioskowana technologia, tj. w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Patrz rozdział 1.7.
A2 (scenariusz wpływający jedynie na wyniki analizy z perspektywy NFZ)	Opcja refundacji wnioskowanych preparatów Valtricom <sup>®</sup> na liście darmowych leków przysługujących pacjentom w wieku powyżej 75 lat – parametr wpływający na koszt wnioskowanych prezentacji preparatu Valtricom <sup>®</sup>	Brak uwzględnienia opcji refundacji preparatów Valtricom <sup>®</sup> na liście 75+	Uwzględnienie opcji refundacji preparatów Valtricom <sup>®</sup> na liście 75+	Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, wszystkie refundowane preparaty amlodypiny oraz walsartanu + hydrochlorotiazidu znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 75. r.ż. Objęcie refundacją wnioskowanego leku, może również skutkować jego bezpłatną dostępnością w przypadku pacjentów w wieku powyżej 75 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 amlodypiny oraz walsartanu + hydrochlorotiazyd	[REDACTED]	Bak uwzględnienia korekty 75+	W analizie podstawowej ceny preparatów uwzględnionych w ramach technologii opcjonalnych oszacowano na podstawie danych raportowanych w aktualnym obwieszczeniu MZ. Wszystkie refundowane preparaty amlodypiny oraz walsartanu + hydrochlorotiazyd znajdują się na liście leków wydawanych bezpłatnie pacjentom powyżej 75. r.ż. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ceny z perspektywy NFZ oszacowane na podstawie danych z obwieszczenia skorygowano o odsetek pacjentów, którym preparaty wydawane są bezpłatnie. W ramach analizy wrażliwości testowano opcję, w której nie uwzględniono korekty 75+. Patrz rozdział 2.3.2.
B2		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
B3		[REDACTED]	[REDACTED]	W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne źródło, tj. koszty oszacowane na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu NFZ za II kwartał 2019 roku (rzeczywiste koszty poniesione na refundację preparatów zawierających amlodypinę oraz preparatów zawierających walsartan + HCT) [REDACTED]
Dodatkowe scenariusze uwzględnione w ramach analizy i/o kosztów i efektów				
C1	Wartości użyteczności	Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 45-54	Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 18-24	
C2			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 25-24	
C3			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 35-44	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
C4			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 55-64	Na podstawie badań zidentyfikowanych w trakcie przeglądu systematycznego [AEK Valtricom] wyznaczono średni wiek pacjentów na poziomie 53 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.
C5			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 65-74	
C6			Wartości użyteczności wyznaczone dla grupy wiekowej 75+	

HCT – hydrochlorotiazyd; 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, walsartanem oraz hydrochlorotiazydem stosowanymi w jednej tabletkie oraz terapii za pomocą trzech/dwóch oddzielnych tabletek amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu, 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. Zidentyfikowano tylko jedną analizę ekonomiczną, w której oceniano terapię za pomocą pojedynczej tabletki zawierającej trzy substancje (amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd), przy czym w niniejszej analizie jako komparator uwzględniono terapię dwoma substancjami, tj. amlodypina + hydrochlorotiazyd, amlodypina + walsartan oraz walsartan + hydrochlorotiazyd, natomiast technologię opcjonalną uwzględnioną w niniejszej analizie stanowi leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu w trzech lub dwóch oddzielnych tabletkach (przy czym w przypadku uwzględnienia opcji z dwoma oddzielnymi tabletkami, jedna tabletkę zawiera dwie substancje, co daje sumaryczne porównanie z trzema substancjami).

## 3 Wyniki

### 3.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Section Header]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]

[Redacted Text]

[Redacted Section Header]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

### 3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

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







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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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



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



## 4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię jedną tabletką zawierającą trzy substancje (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) względem terapii trzema/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 (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 Alortia].
- 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 Valtricom® (tj. 28 tabletek).
- Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie NFZ, komunikaty DGL publikowane od kwietnia b.r. nie zawierają danych z zakresu liczby zrefundowanych opakowań danego preparatu. W związku z tym, w analizie nie wykorzystano danych raportowanych w komunikatach DGL. Dane odnośnie do liczby zrefundowanych opakowań danego preparatu, dostępne były w sprawozdaniu NFZ za II kwartał 2019 roku. Powyższe dane dotyczą okresu styczeń-czerwiec 2019, natomiast aktualne obwieszczenie pochodzi z października 2019 i dotyczy listy leków refundowanych od listopada b.r. Ze względu na brak innych danych, dane przedstawione w sprawozdaniu NFZ wykorzystano w celu oszacowania udziału w rynku poszczególnych refundowanych preparatów amlodypiny oraz walsartanu + hydrochlorotiazyd.
- W analizie podstawowej koszty ponoszone na substancje uwzględnione po stronie technologii opcjonalnej oszacowano na podstawie danych przedstawionych w aktualnym obwieszczeniu, a następnie skorygowano je o odsetek pacjentów, którym preparaty wydawane są bezpłatnie (wszystkie refundowane preparaty amlodypiny oraz walsartanu + hydrochlorotiazyd są uwzględnione na liście leków przeznaczonych do wydawania bezpłatnie pacjentom w wieku powyżej 75 lat). Należy podkreślić, że koszty oszacowane na podstawie danych raportowanych w obwieszczeniu + korekta 75+ są zbliżone do kosztów oszacowanych na podstawie danych raportowanych w sprawozdaniu NFZ, co świadczy o poprawności założeń

przyjętych w celu oszacowania ceny technologii opcjonalnych na podstawie danych zawartych w obwieszczeniu oraz danych raportowanych w AWA Candezek Combi.

- W ramach analizy ilorazy 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 hydrochlorotiazynu. 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.



## 5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Valtricom® (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd). Wnioskowana jest refundacja preparatu Valtricom® w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Valtricom®:

- Valtricom®, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg × 28 tab.;
- Valtricom®, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg × 28 tab.;
- Valtricom®, 10 mg + 160 mg + 25 mg × 28 tab.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.

[REDACTED]

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która posłużyłaby do przeprowadzenia walidacji konwergencji. Jedynie na stronie australijskiej agencji PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) odnaleziono dokument, który dotyczył oceny produktu Exforge HCT® (jedna tabletkę zawierająca trzy substancje, tj. amlodypinę + walsartan + hydrochlorotiazyd) [PBS 2010]. W powyższym dokumencie autorzy zaznaczyli, że w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Exforge HCT® wykonali analizę minimalizacji kosztów, w której porównali terapię produktem Exforge HCT® z terapią polegającą na jednoczesnym podawaniu amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazylu w postaci dwóch oddzielnych tabletek (jedna tabletkę zawierająca amlodypinę i walsartan + tabletkę zawierająca hydrochlorotiazyd) zawierających identyczne dawki, jak te w produkcie leczniczym Exforge HCT® – podejście tożsame jak w niniejszej analizie. W dokumencie zidentyfikowanym na stronie PBS nie przedstawiono żadnych wyników dla przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów.

[REDACTED]



## 6 Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto, zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych podkreślono, że leczenie pacjentów z NT należy rozpoczynać od terapii skojarzonej. W wytycznych zwrócono szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC [lek złożony (ang. *single pill combination*)], tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepszą tolerancję (mniej objawów niepożądanych), SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

## 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. 16.

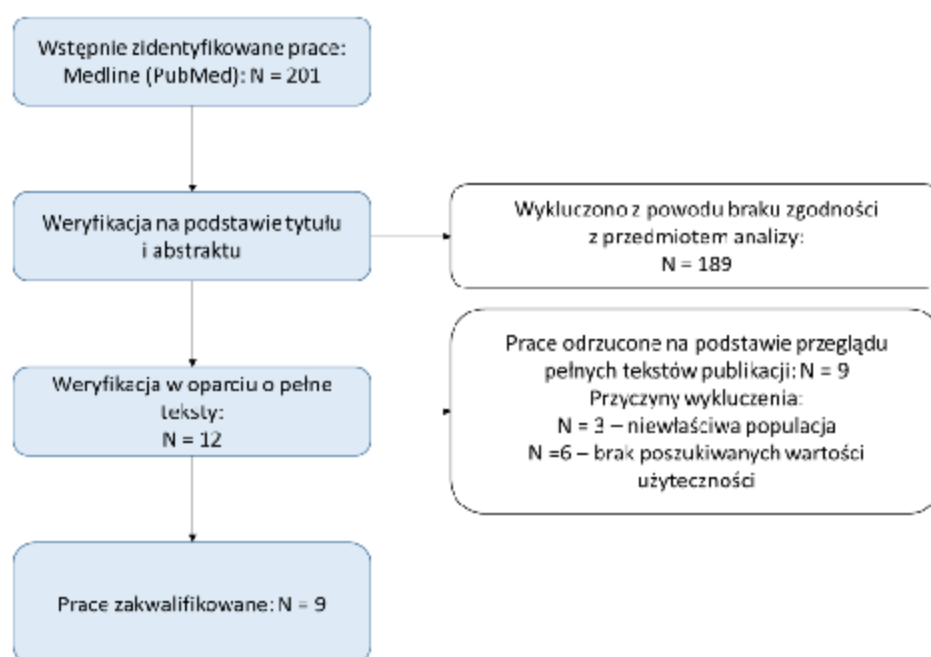
**Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 05.11.2019.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	hypertension [MeSH Terms]	248631
#2	hypertension [Text Word]	472283
#3	High Blood Pressure* [Text Word]	14530
#4	#1 OR #2 OR #3	476963
#5	Euroqol [Text Word]	5142
#6	EQ-5D [Text Word]	7332
#7	#5 OR #6	9664
#8	#4 AND #7	201

### Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwania baz danych 201 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono 3 prace.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 1.

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

W Tab. 17 oraz Tab. 18 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

**Tab. 17. 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.
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. 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.

**Tab. 18. 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.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
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.
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.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
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 3 badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy pod względem raportowanych wartości użyteczności. W dwóch 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. 19 podsumowano wartości użyteczności i przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

**Tab. 19. 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

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Marques 2015	<p>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.</p>	<p>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)</p>
Sánchez-Iriso 2019	<p>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.</p>	<p>Dekrement użyteczności, związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym: - 0,0239 (SE=0,0022)</p>

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, walsartanu 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, walsartanu i hydrochlorotiazydu w jednej tabletkce z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej, tj. terapii amlodypiną, walsartanem 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. 20 i Tab. 21.

**Tab. 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 06. 11. 2019.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Amlodipine[MeSH Terms]	3 721
#2	Amlodipine[Text Word]	5 454
#3	#1 OR #2	5 454
#4	Valsartan[MeSH Terms]	2 241

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	Valsartan[Text Word]	3 755
#6	#4 OR #5	3 755
#7	Hydrochlorothiazide[MeSH Terms]	6 761
#8	Hydrochlorothiazide[Text Word]	8 673
#9	#7 OR #8	8 893
#10	#3 AND #6 AND #9	171
#11	Economics[MeSH Terms]	587 006
#12	Economic*[Text Word]	652 515
#13	cost*[Text Word]	553 063
#14	#11 OR #12 OR #13	1 200 948
#15	#10 AND #14	9

**Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 06.11.2019.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Amlodipine] explode all trees	1 461
#2	Amlodipine	3 641
#3	#1 OR #2	3 641
#4	MeSH descriptor: [Valsartan] explode all trees	762
#5	Valsartan	2 085
#6	#4 OR #5	2 085
#7	MeSH descriptor: [Hydrochlorothiazide] explode all trees	1 984
#8	Hydrochlorothiazide	3 864
#9	#7 OR #8	3 864
#10	#3 AND #6 AND #9	158
#11	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	11 985
#12	Economic*	30 256
#13	cost*	76 882
#14	#11 OR #12 OR #13	88 054
#15	#10 AND #14	12

## Wyniki przeglądu

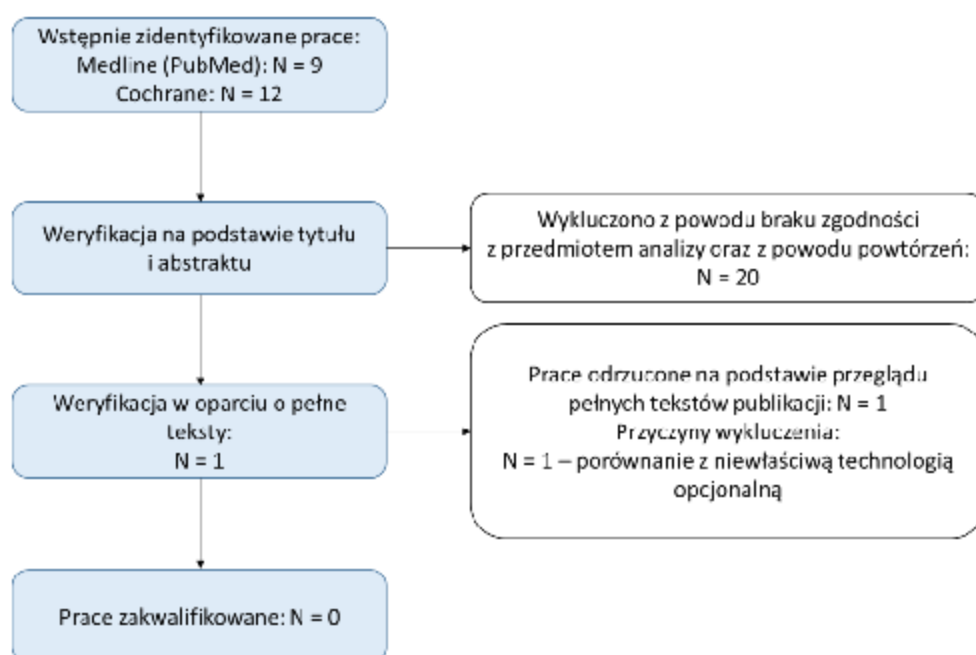
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 21 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Żadna ze zidentyfikowanych prac nie spełniła kryteriów włączenia do analizy.

Ze względu na niezidentyfikowanie żadnej analizy ekonomicznej w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, dodatkowo dokonano przeglądu stron

internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji/organizacji działających na rzecz ochrony zdrowia. W toku przeszukiwania stron internetowych wyżej wymienionych instytucji, nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która spełniłaby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Jedynie na stronie australijskiej agencji PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) odnaleziono dokument, który dotyczył oceny produktu Exforge HCT® (jedna tabletkę zawierająca trzy substancje, tj. amlodypinę + walsartan + hydrochlorotiazyd) [PBS 2010]. W powyższym dokumencie, autorzy zaznaczyli, że w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Exforge HCT® wykonali analizę minimalizacji kosztów, w której porównali terapię produktem Exforge HCT® z terapią polegającą na jednoczesnym podawaniu amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazyd w postaci dwóch oddzielnych tabletek (jedna tabletkę zawierająca amlodypinę i walsartan + tabletkę zawierająca hydrochlorotiazyd) zawierających identyczne dawki, jak te w produkcie leczniczym Exforge HCT®. W dokumencie zidentyfikowanym na stronie PBS nie przedstawiono żadnych wyników dla przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 2.

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



W Tab. 22 zestawiono prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 22. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Stafylas 2015	Stafylas P, Kourlaba G, Hatzikou M, Georgiopoulos D, Sarafidis P, Maniadakis N. Economic evaluation of a single-pill triple antihypertensive therapy with valsartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide against its dual components. <i>Cost Eff Resour Alloc.</i> 2015 Jun 9;13:10.	Porównanie z niewłaściwą technologią opcjonalną. W analizie ekonomicznej porównano koszty i efekty zdrowotne terapii skojarzonej amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem podawanymi w jednej tabletkie względem terapii dwoma substancjami, tj. amlodypina + hydrochlorotiazyd, amlodypina + walsartan oraz walsartan + hydrochlorotiazyd.

## Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 23. Zestawienie parametrów wykończonych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
<b>Konfiguracja modelu</b>			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie	Rozporządzenie MZ 2012, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	Brak dyskontowanie ze względu na krótki horyzont, tj. horyzont poniżej 1 roku	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016, 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, walsartanem 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
<b>Dane demograficzne</b>			
Wiek pacjentów	53 lata	Nie	Wiek określony na podstawie danych z badania Calhoun 2009, rozdział 1.3
<b>Wartości użyteczności</b>			
Wartość użyteczności dla populacji leczonej	0,8910	Tak	Wartość wyznaczona na podstawie polskich norm populacyjnych dla EQ-5D-5L [Golicki 2017], dekrementu użyteczności związanego z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym [Sánchez-Iriso 2019] oraz odsetka pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia [Calhoun 2009], rozdział 2.2
<b>Zużycie zasobów i koszty</b>			

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszt amlodypiny (cena za tabletkę)	[REDACTED]	Tak	Koszty wyznaczone na podstawie danych raportowanych w aktualnym obwieszczeniu MZ, danych sprzedażowych NFZ (sprawozdanie za II kwartał 2019 roku) z uwzględnieniem populacji 75+ [AWA Candezek Combil], 2.3.2.1
Koszt walsartanu + hydrochlorotiazyd (cena za tabletkę)	[REDACTED]	Tak	Koszty wyznaczone na podstawie danych raportowanych w aktualnym obwieszczeniu MZ, danych sprzedażowych NFZ (sprawozdanie za II kwartał 2019 roku) z uwzględnieniem populacji 75+ [AWA Candezek Combil], 2.3.2.2

AML – amlodypina; HCT – hydrochlorotiazyd; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; VAL – walsartan.

## 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, walsartanu i hydrochlorotiazydu stosowanych w jednej tabletkie względem amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu podawanych w dwóch oddzielnych tabletkach (1 tabletkę amlodypiny + 1 tabletkę preparatu złożonego z walsartanu + hydrochlorotiazydu).

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 w modelu” – podsumowanie wszystkich parametrów wejściowych uwzględnionych w modelu, w niniejszym arkuszu można wprowadzać własne wartości dla poszczególnych parametrów;
  - „Populacja 75+” – oszacowanie odsetka pacjentów w wieku powyżej 75 lat, stosujących leki na nadciśnienie tętnicze;
  - „Walsartan 160 + HCT 12,5”, „Walsartan 160 + HCT 25”, „Amlodypina 5” oraz „Amlodypina 10” – kalkulacja kosztów ponoszonych na technologie opcjonalne;
  - „Valtricom (grupa 45)” oraz „Valtricom (nowa grupa)” – kalkulacja kosztów ponoszonych na wnioskowane prezentacje preparatu Valtricom®;
  - „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 (stycz-czerw)” – 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.

Ponadto model zawiera makra pozwalające na wygodne przechodzenie między arkuszami wynikowymi, a startem modelu. Przyciski pozwalające na uruchamianie makr służących do wygodnego przechodzenia między arkuszami umieszczono w pasku na górze poszczególnych arkuszy.

Oprócz makr umożliwiających przechodzenie między poszczególnymi arkuszami, 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 „CMS 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 kilka 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. ....	44
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. ....	50

## Spis tabel

Tab. 1. Ceny preparatu Valtricom®. ....	9
Tab. 2. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie. ....	14
Tab. 3. Koszt preparatów Valtricom® – refundacja w ramach nowej grupy limitowej. ....	15
Tab. 4. Koszt preparatów Valtricom® – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0. ....	16
Tab. 5. Populacja 75+. ....	16
Tab. 6. Koszt preparatów Valtricom® – uwzględnienie korekty 75+. ....	17
Tab. 7. Koszt amlodypiny (koszt za 1 tabletkę). ....	19
Tab. 8. Koszt walsartanu + hydrochlorotiazydu (koszt za 1 tabletkę). ....	20
Tab. 9. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości. .....	21
Tab. 10. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ. ....	26
Tab. 11. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna. ....	26
Tab. 12. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA – perspektywa NFZ. ....	29
Tab. 13. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR – perspektywa NFZ. ....	30
Tab. 14. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA – perspektywa wspólna. ....	33
Tab. 15. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR – perspektywa wspólna. ....	35
Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 05.11.2019. ....	43
Tab. 17. Prace włączone do przeglądu wartości użyteczności. ....	44
Tab. 18. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności. ....	44
Tab. 19. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach. ....	46
Tab. 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 06.11.2019. ....	48
Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 06.11.2019. ....	49
Tab. 22. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych. ....	51
Tab. 23. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej. ....	52

## Bibliografia

- AEK Valtricom** Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- APD Valtricom** Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2019.
- AWA Alortia** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Alortia (losartan, amlodypina) we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji. Analiza weryfikacyjna, Warszawa 2014. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3252>, dostęp online: 2019.11.05.
- AWA Candezek Combi** Wniosek o objęcie refundacją leku Candezek Combi (kandesartan + amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrole ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach. Analiza weryfikacyjna, Warszawa 2017. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5093-105-2017-zlc>, dostęp online: 2019.11.05.
- Calhoun 2009** Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension*. 2009 Jul;54(1):32-9.
- 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.
- 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.
- PBS 2010** <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/pbac-psd-Amlodipine-july10>, dostęp online: 2019.11.06.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- 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 (Dz.U. 2019 poz. 784).