



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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

Nr: AOTM-OT-4350-30/2014

Data ukończenia: 16.10.2014

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: KRKA Polska sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: KRKA Polska sp. z o.o.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: KRKA Polska sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

<p>ACEI – (ang. <i>Angiotension Converting Enzyme Inhibitor</i>), inhibitor konwertazy angiotensyny</p> <p>Agencja, AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>ARB – (ang. <i>Angiotensic Receptor Blocker</i>), antagonist receptoru angiotensyny</p> <p>ASA – (ang. <i>Acetylosalicic Acid</i>), kwas acetylosalicylowy</p> <p>ASH – (ang. <i>American Society of Hypertension</i>), Amerykańskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego</p> <p>AT1 – receptor angiotensyny II typu 1</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>BB – beta-adrenolityk, beta-bloker</p> <p>CCB – (ang. <i>Calcium Channel Blocker</i>), bloker kanału wapniowego, antagonist kanału wapniowego, antagonist wapnia</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>DBP – (ang. <i>Diasistolic Blood Pressure</i>), ciśnienie rozkurczowe krwi</p> <p>ECRI Institute – (ang. <i>Emergency Care Research Institute</i>)</p> <p>ESC – (ang. <i>European Society of Cardiology</i>), Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne</p> <p>ESH – (ang. <i>European Society of Hypertension</i>), Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego</p> <p>HDL – (ang. <i>High Density Lipoprotein</i>), lipoproteina wysokiej gęstości</p> <p>ISH – (ang. <i>International Society of Hypertension</i>), Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego</p> <p>ITT – (ang. <i>Intent To Treat</i>), analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem</p> <p>JNC – (ang. <i>Joint National Committee</i>)</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>LDL – (ang. <i>Low Density Lipoprotein</i>), lipoproteina niskiej gęstości</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>mmHg – milimetry słupa rtęci</p> <p>NHS – (ang. <i>Nationale Health Service</i>)</p> <p>NICE – (ang. <i>National Institute of Helath Care and Care Excellence</i>)</p> <p>NLPZ – Niesterydowe Leki Przeciwzapalne</p> <p>NO – tlenek azotu</p> <p>Obwieszczenie MZ z dn.24.06.2014 - Obwieszczenie MZ z dn. 24.06.2014 w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</p> <p>OR – (ang. <i>Odds Ratio</i>), iloraz szans</p> <p>PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne</p> <p>PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego</p> <p>RK – Rada Konsultacyjna</p> <p>RP – Rada Przejrzystości</p> <p>RAAS – (ang. <i>Renin-Angiotensine-Aldosterone System</i>), fraktyd renina-angiotensyna-aldosteron</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p>SBP – (ang. <i>Systolic Blood Pressure</i>), ciśnienie skurczowe krwi</p> <p>SIGN – (ang. <i>Scottish Intercollegiate Guideline Network</i>)</p> <p>SNLG – (wł. <i>Systema Nazionale Linee Guide</i>)</p> <p>Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p>Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)</p> <p>WHO – (ang. <i>World Health Organisation</i>), Światowa Organizacja Zdrowia</p> <p>WMD – (ang. <i>Weighted Mean Difference</i>), średnia ważona różnic</p>

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	15
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	22
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	23
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	23
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	29
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	31
4. Ocena analizy ekonomicznej	33
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	33
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	33
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	34
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	35
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	36
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	36
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	37
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	38
5. Ocena analizy wpływu na budżet	38
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	38
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	40
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	41
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	41

5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	43
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	43
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	43
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	43
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	43
9.1. Rekomendacje kliniczne	43
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	43
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	44
11. Opinie ekspertów.....	44
12. Kluczowe informacje i wnioski	45
13. Źródła.....	49
14. Załączniki	50

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

13.08.2014 MZ-PLR-460-21444-1/KB/14

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105655,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991105679,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 90 tabl., kod EAN: 5909991105693,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105723,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991105747,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 90 tabl., kod EAN: 5909991105761,
- Alortia (losartan, amlodypina), 100 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105785,
- Alortia (losartan, amlodypina), 100 mg, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105853,

Wnioskowane wskazanie: we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji.

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

30%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105655 –
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991105679 –
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 90 tabl., kod EAN: 5909991105693 –
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105723 –
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991105747 –
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 90 tabl., kod EAN: 5909991105761 –
- Alortia (losartan, amlodypina), 100 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105785 –
- Alortia (losartan, amlodypina), 100 mg, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105853 –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

KRKA Polska sp. z o.o.

Warszawa, Równoległa 5

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 13 sierpnia 2014 r., znak MZ-PLR-460-21444-1/KB/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych:

- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105655,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991105679,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 90 tabl., kod EAN: 5909991105693,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105723,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991105747,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 90 tabl., kod EAN: 5909991105761,
- Alortia (losartan, amlodypina), 100 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105785,
- Alortia (losartan, amlodypina), 100 mg, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105853,

we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji.

Według dołączonej do wniosku Charakterystyki Produktu Leczniczego, lek Alortia zarejestrowany jest we wskazaniu: „Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Produkt leczniczy Alortia jest wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym”.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 16 września 2014 r., znak AOTM-OT-4350-30(8)/[REDAKCYJNA]/2014. Następnie pismem z dnia 16 września 2014 r., znak MZ-PLR-4610-349/MR/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 06 października 2014 r., pismem znak MZ-PLR-4610-462/MR/14, Ministerstwo Zdrowia przekazało do AOTM uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDAKCYJNA], Alortia (losartan potasowy + amlodypina bezylanu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, Warszawa Czerwiec 2014, HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.;
- [REDAKCYJNA], Alortia (losartan potasowy + amlodypina bezylanu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, Analiza ekonomiczna, Warszawa lipiec 2014, HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDAKCYJNA], Alortia (losartan potasowy + amlodypina bezylanu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, Analiza wpływu na budżet, Warszawa lipiec 2014, HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Braki formalne analiz wnioskodawcy (zgodnie z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych)

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
Analiza podstawowa, analizy ekonomicznej nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5, ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych).	Dostarczony przez wnioskodawcę arkusz kalkulacyjny nie daje możliwości powtórzenia oszacowań przedstawionych w papierowej wersji analizy ekonomicznej, w odniesieniu do wyników analizy ilorazu kosztu i efektu, a także przeprowadzonej dla niej jednokierunkowej analizy wrażliwości. W celu odtworzenia kalkulacji przeprowadzonych w ramach analizy ilorazu kosztu i efektu, które przedstawiono w papierowej wersji analizy wnioskodawcy, analitycy Agencji wprowadzili do modelu brakujące dane. Uzyskane przez analityków Agencji wyniki były zbliżone do tych zaprezentowanych w papierowej wersji analizy ekonomicznej, jednakże nie uzyskano identycznych wartości. Niezależnie od powyższego należy zauważyć, iż z uwagi na fakt, że założenia zarówno ww. analizy ilorazu kosztu i efektu, jak i analizy minimalizacji kosztów są takie same, w związku z czym oszacowane w ramach tych analiz koszty będą tożsame, co przy założonym takim samym efekcie zdrowotnym ocenianej technologii oraz komparatora daje również tożsame oszacowania cen progowych ocenianej technologii.

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
W analizie wpływu na budżet podano informację, iż wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej (45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone), jednakże nie wskazano dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	<p>Pomimo braku spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy, wydaje się, że kwalifikacja leku do wspólnej grupy limitowej, w której znajduje się jeden ze składników ocenianego preparatu złożonego tj. losartan (45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone), jest właściwa z uwagi na fakt, iż w grupie tej znajdują się już produkty złożone.</p> <p>Drugi składnik ocenianego preparatu złożonego tj. amlodypina znajduje się w grupie limitowej (41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny), w której znajdują się jedynie produkty jednoskładnikowe.</p> <p>Należy zauważyć, że z kolei warunki dla utworzenie odrębnej grupy limitowej zawarte w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy również nie będą spełnione.</p>

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie był wcześniejszym przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych – produkty dwuskładnikowe bądź jednoskładnikowe obejmujące oceniane substancje czynne tj. amlodypinę bądź losartan.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
INDAPAMIDUM + AMLODYPINA			
W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tertens-AM, we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach	<p>Stanowisko RP Nr 255/2014 z dnia 01.09.2014 r.</p> <p>Stanowisko RP Nr 256/2014 z dnia 01.09.2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 205/2014 z dnia 01.09.2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>PR uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Amlodypina (CCB) oraz indapamid (diuretyk tiazydopodobny) są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Według wytycznych, połączenie leków z takich grup, jest jednym z zalecanych. Wskazują one również na to, że politerapia stosowana w jednej tabletki, wiąże się z lepszą współpracą na linii lekarz-pacjent co przekłada się na lepszą skuteczność leczenia. W związku z faktem, iż nie przeprowadzono badań klinicznych w których porównywano skuteczność terapii przy pomocy oddzielnie stosowanych preparatów amlodypiny i indapamidu z lekiem złożonym zawierającym obie wymienione substancje czynne rada uważa, że cena leku nie powinna być wyższa niż suma cen minimalnych dla poszczególnych składników.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska RP, uważa za zasadne objęcie ww. produktu leczniczego w wymienionym wskazaniu, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością. Obie substancje czynne zastosowane w produkcie leczniczym Tertens-AM są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Odnalezione wytyczne zalecają skojarzone stosowanie diuretyka i antagonisty kanałów wapniowych. Wskazują one również na to, że politerapia stosowana w jednej tabletki, wiąże się z lepszą współpracą na linii lekarz-pacjent co przekłada się na lepszą skuteczność leczenia.</p>
m.in. LOSARTAN			
W sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: atenololum, benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, quinaprilum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie	Opinia RP Nr 341/2013 z dnia 09.12.2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RP uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających wymienione w tytule dokumentu substancje czynne, w wymienionych wskazaniach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Słabej jakości badania kliniczne i/lub</p>	-

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 r.ż., w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w ChPL		wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających benazeprilum, candesartanum, losartanum, valsartanum, ramiprilum, telmisartanum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym – u dzieci do 18 r.ż. rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających te substancje czynne, nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 r.ż. oraz u dzieci z GFR <30 ml/min/1,73m ² .	
m.in. AMLODYPINA			
W sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje acebutololum, amiloridum+hydrochlorothiazidum, amlodipinum, doxazosinum, furosemidum, indapamidum, metoprololum, propranololum oraz spironolactonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Opinia RP Nr 314/2013 z dnia 18.11.2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RP uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne wymienione w tytule dokumentu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL (dla amlodipinum – nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 r.ż.).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W wytycznych dotyczących stosowania leków w nadciśnieniu tętniczym w populacji pediatrycznej, odnaleziono informacje, które rekomendują stosowanie diuretyków, beta-blokerów, blokerów kanału wapnia, inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz blokerów receptora angiotensyny.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa i skuteczności ocenianych interwencji jest bardzo ograniczona ze względu na brak badań w populacji pediatrycznej.</p>	-
RAMIPRYL + AMLODYPINA			
Objęcie refundacją produktu leczniczego Egiramlon, we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze.	<p>Stanowisko RP Nr 41/2013 z dnia 25.02.2013 r.</p> <p>Stanowisko RP Nr 42/2013 z dnia 25.02.2013 r.</p> <p>Stanowisko RP Nr 43/2013 z dnia 25.02.2013 r.</p> <p>Stanowisko RP Nr 44/2013 z dnia 25.02.2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 27/2013 z dnia 18.02.2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RP uważa za zasadne finansowanie leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze z poziomem odpłatności 30%, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego nie będzie wyższa niż suma najniższych cen składników.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stosowanie tego złożonego preparatu zgodne jest z aktualnymi eksperckimi zaleceniami. Jego przydatność potwierdzają minimalne wymagane wyniki badań ocenianej interwencji i komparatorów. Wobec nieprzekonywujących analiz ekonomicznych Rada proponuje 30% odpłatność, jaką mają aktualnie preparaty amlodypiny.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Egiramlon (ramiprilum + amlodipinum), zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczasowego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska RP, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności 30%. Jednocześnie, Prezes podtrzymuje sugestię Rady, iż cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jej składników.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
WALSARTAN + HYDROCHLOROTIAZYD oraz TELMISARTAN + HYDROCHLOROTIAZYD			
W sprawie finansowania ze środków publicznych walsartanu z hydrochlorotiazylem i telmisartanu z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego	Stanowisko RK Nr 39/11/2008 z dnia 6.08.2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych leków złożonych składających się z walsartanu z hydrochlorotiazylem oraz z telmistaranu z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego z refundacją 50% i z limitem na poziomie najtańszego sartanu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność kliniczna (obniżenie ciśnienia krwi) przy stosowaniu leku złożonego jest większa, niż po zastosowaniu każdego z osobna. Podawanie leku złożonego (jedna tabletki) znacząco zwiększa regularność przyjmowania leków w porównaniu do podawania każdego z produktów z osobna (dwie tabletki), co może zmniejszyć różnice pomiędzy wynikami leczenia nadciśnienia w populacji ogólnej, a próbami klinicznymi.</p>	-
AMLODYPINA + WALSARTAN			
W sprawie finansowania ze środków publicznych amlodypiny/walsartanu (Exforge) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego.	Uchwała RK Nr 17/05/2008 z dnia 11.04.2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje umieszczenie preparatu złożonego Exforge, zawierającego amlodypinę i walsartan, na liście leków refundowanych z 50% refundacją na poziomie limitu nieodlegającego od limitu stosowanego w przypadku walsartanu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że preparat Exforge ma większą skuteczność niż amlodypina lub walsartan stosowane w monoterapii. We wniosku proponowana jest cena równa cenie walsartanu. Poprawa poziomu stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (lek złożony vs obie substancje czynne podawane w oddzielnych preparatach), przy mniejszym koszcie (niż stosowanie obu substancji oddzielnie) uzasadnia finansowanie na rekomendowanym poziomie.</p>	-

2.4. Problem zdrowotny

Definicja

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

Źródło: *Interna Szczeklika*

Epidemiologia

Wg badania NATPOL 2011, rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego (wartości ciśnienia krwi $\geq 140/90$ mmHg), w populacji Polaków (w wieku 18-79 lat), wynosi 32% (co równa się liczbie około 9,5 mln osób). Względem badania NATPOL z 2002 roku, odnotowano wzrost o 2%. Wykrywalność przypadków nadciśnienia tętniczego została oceniona na 70%, z czego około 37% osób jest leczonych skutecznie.

Źródło: *NATPOL 2011*

Etiologia i patogeneza

Nadciśnienie tętnicze pierwotne jest skutkiem zaburzenia działania jednego lub kilku układów, które biorą udział w regulacji ciśnienia tętniczego krwi, co skutkuje wzrostem jego wartości. Są to głównie: układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), układ współczulny, peptydy natriuretyczne i substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyniowy (np. prostacyklina, NO – tlenek azotu, endoteliny). Nadciśnienie tętnicze może być spowodowane czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Wzrost ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego zwiększają m.in.: nadmierne spożycie sodu, mała aktywność fizyczna, otyłość (głównie brzuszna), stres (poprzez zwiększenie napięcia układu współczulnego).

Źródło: Interna Szczeklika

Klasyfikacja

Nadciśnienie tętnicze możemy podzielić, w zależności od etiologii na pierwotne (o nieznannej przyczynie) oraz wtórne (o przyczynie możliwej do ustalenia). Poniżej w tabeli przedstawiono klasyfikację nadciśnienia tętniczego, w zależności od jego wartości, przyjętą przez PTNT.

Tabela 3. Klasyfikacja wartości nadciśnienia według zaleceń ESH/ESC, przyjęta w Polsce przez PTNT (PTNT 2011)

Kategoria	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]		Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]
Ciśnienie optymalne	<120	i	<80
Ciśnienie prawidłowe	120-129	i/lub	80-84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130-139	i/lub	85-89
Nadciśnienie 1. stopnia	140-159	i/lub	90-99
Nadciśnienie 2. stopnia	160-179	i/lub	100-109
Nadciśnienie 3. stopnia	≥180	i/lub	≥110
Izolowane nadciśnienie skurczowe*	≥140	i	<90

* – stopnie 1., 2., 3. w zależności od wartości ciśnienia skurczowego

Inną klasyfikację nadciśnienia tętniczego proponuje amerykański *Joint National Committee (JNC)*. Klasyfikacja ta nie zawiera podziału na wysokie-prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi, zastępując je określeniem - stan przednadciśnieniowy oraz wyróżnia jedynie dwa stopnie nadciśnienia tętniczego.

Tabela 4. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego według zaleceń amerykańskiego *Joint National Committee (JNC 2003)*

Klasyfikacja	Ciśnienie skurczowe krwi [mm Hg]	Ciśnienie rozkurczowe krwi [mm Hg]	Modyfikacja stylu życia	Wstępne leczenie	
				Bez istotnego wskazania	Z konkretnym wskazaniem
Prawidłowe	<120	i <80	Zalecana	Niewskazane stosowanie leków hipotensyjnych	Leki stosowane w chorobach współistniejących
Stan nadciśnieniowy	120-139	lub 80-89	Tak		
Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	140-159	lub 90-99	Tak	Diuretyki tiazydowe dla większości pacjentów, możliwość zastosowania ACEI, ARB, BB, CCB lub kombinacji tych leków	Leki stosowane w współistniejących chorobach, inne leki przeciwnadciśnieniowe (diuretyki, ACEI, ARB, BB, CCB) w zależności od potrzeby
Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	≥160	lub ≥100	Tak	Skojarzenie dwóch leków dla większości pacjentów* (zwykle diuretyki tiazydowe i ACEI lub ARB lub BB lub CCB)	

ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB – inhibitory receptora angiotensyny; BB – beta blokery; CCB – antagoniści kanału wapniowego.

Źródło: Wytyczne PTNT z 2011 oraz wytyczne JNC z 2003 roku.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny niepowikłanego nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest mało charakterystyczny, w większości przypadków nadciśnienie pierwotne przebiega bezobjawowo. Chorzy często zgłaszają bóle głowy, zaburzenia snu lub łatwe męczenie się. Inne objawy podmiotowe oraz przedmiotowe ujawniają się wraz z rozwojem powikłań narządowych

Źródło: Interna Szczeklika

Diagnostyka

Do postępowania diagnostycznego nadciśnienia tętniczego można zaliczyć: określenie wysokości ciśnienia tętniczego, ustalenie przyczyn nadciśnienia (rozstrzygnięcia, czy mamy do czynienia z nadciśnieniem pierwotnym czy wtórnym), ocenę innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wykrycie ewentualnych powikłań narządowych i ocenę stopnia ich zaawansowania. W ocenie klinicznej można dodatkowo wykorzystać: całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi, badania laboratoryjne (np. morfologia krwi obwodowej, stężenia w surowicy sodu, potasu, glukozy, kreatyniny, cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, triglicerydów, badanie ogólne moczu), ekg. W razie konieczności dalszego poszerzenia diagnostyki, możliwymi do wykonania badaniami są m.in.: echokardiografia, usg tętnic szyjnych, ocena albuminurii, ocena dobowego wydalania sodu i potasu z moczem, ocena wskaźnika kostkowo-ramiennego, badanie dna oka, test doustnego obciążenia glukozą.

Źródło: Interna Szczeklika

Leczenie i cele leczenia

O doborze postępowania decydują m.in. wysokość ciśnienia tętniczego, rodzaj powikłań narządowych, wiek chorego, czy choroby współistniejące. Leczenie ogólne przewlekłego nadciśnienia tętniczego obejmuje zmianę stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych i modyfikowanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Ogólne zasady wdrażania leczenia przeciwnadciśnieniowego w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz elementów ryzyka sercowo-naczyniowego zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Zasady wdrażania leczenia przeciwnadciśnieniowego

Wartości ciśnienia tętniczego [mmHg]	Ciśnienie tętnicze wysokie prawidłowe 130-139/85-89	Nadciśnienie tętnicze 1. Stopnia 140-159/90-99	Nadciśnienie tętnicze 2. Stopnia 160-179/100-109	Nadciśnienie tętnicze 3. Stopnia $\geq 180/110$
Sytuacja kliniczna	Postępowanie nefarmakologiczne i farmakoterapia hipotensyjna			
Brak czynników ryzyka	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia; po 3 miesiącach gdy ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mmHg - farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia
1–2 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia			
≥ 3 czynniki ryzyka (zespół metaboliczny/cukrzyca/subkliniczne uszkodzenia narządowe)	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	
Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego/choroby nerek	Modyfikacja stylu życia*	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	

* W przypadku ciśnienia krwi wysokiego prawidłowego wskazana farmakoterapia lekami o działaniu hipotensyjnym z innych wskazań niż wysokość ciśnienia krwi (np. terapia powikłań sercowych, prewencja sercowo-naczyniowa).

Podstawowym celem leczenia nadciśnienia tętniczego powinno być zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, co osiąga się poprzez obniżenie wartości ciśnienia tętniczego krwi do wartości prawidłowych lub przynajmniej do wartości jak najbardziej do nich zbliżonych.

Źródło: Interna Szczeklika

Przebieg naturalny i rokowanie

Nadciśnienie tętnicze z reguły przebiega bezobjawowo. Objawami, które mogą się pojawić, są: bóle głowy, zaburzenia snu, łatwe męczenie się. Objawy przedmiotowe pojawiają się z czasem, w miarę jak powstają zmiany narządowe. U niektórych chorych nadciśnienie tętnicze przez dłuższy czas ma charakter chwiejny i nie powoduje powikłań narządowych. W innej grupie, nadciśnienie tętnicze od początku jest utrwalone. Powikłaniami narządowymi w przebiegu nadciśnienia tętniczego są m.in. przerost lewej komory serca,

przyspieszenie rozwoju miażdżycy w tętnicach szyjnych, wieńcowych, nerkowych i tętnicach kończyn dolnych, zwiększenie sztywności tętnic, udar mózgu, upośledzenie czynności nerek i ich niewydolność, rozwarstwienie aorty, zmiany w naczyniach siatkówki. Jeżeli chodzi o ryzyko zgonu, to jest ono zwiększone w przypadku osób chorych na nadciśnienie tętnicze.

Źródło: Interna Szczeklika

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none"> • Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 30 tabletek, kod EAN: 5909991105655, • Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 60 tabletek, kod EAN: 5909991105679, • Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 90 tabletek kod EAN: 5909991105693, • Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 30 tabletek, kod EAN: 5909991105723, • Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 60 tabletek, kod EAN: 5909991105747, • Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 90 tabletek, kod EAN: 5909991105761, • Alortia (losartan, amlodypina), 100 mg, 5 mg, 30 tabletek, kod EAN: 5909991105785, • Alortia (losartan, amlodypina), 100 mg, 10 mg, 30 tabletek, kod EAN: 5909991105853.
Substancja czynna	Losartan + amlodypina
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Losartan jest swoistym, wybiórczym antagonistą receptora AT1 angiotensyny II. Lek powoduje zwiększenie stężenia reniny i angiotensyny II w osoczu oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu. Amlodypina jest substancją blokującą kanały wapniowe II generacji, pochodną dihydropirydyny o przedłużonym działaniu. Hamuje napływ jonów wapniowych do komórek mięśni gładkich naczyń i w mniejszym stopniu do komórek m. sercowego. Obniżenie ciśnienia krwi wynika z bezpośredniego zmniejszenia napięcia mięśni gładkich naczyń.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Zdecentralizowana
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	27.02.2014 r.
Wnioskowane wskazanie	We wszystkich zarejestrowanych i refundowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. <u>Komentarz analityków Agencji:</u> według dołączonej do wniosku Charakterystyki Produktu Leczniczego, lek Alortia zarejestrowany jest we wskazaniu: „Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Produkt leczniczy Alortia jest wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym”.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka produktu leczniczego Alortia to 1 tabletkę na dobę. Nie należy stosować produktu złożonego podczas rozpoczynania leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia produktem złożonym Alortia, ciśnienie tętnicze musi być odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego podawania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych, przyjmowanych w momencie rozpoczęcia podawania produktu złożonego. Jeżeli z jakiegokolwiek powodu (np. nowo zdiagnozowana choroba towarzysząca, zmiana stanu pacjenta lub interakcja z innymi lekami) konieczna jest zmiana dawki którejkolwiek substancji czynnej produktu złożonego, należy ponownie zastosować poszczególne składniki, aby określić dawkowanie. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alortia u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak innych wskazań.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą; - Drugi i trzeci trymestr ciąży; - Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; - Ciężkie niedociśnienie; - Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny); - Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia); - Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • 50 mg + 5 mg (30 tab.), kod EAN: 5909991105655 – • 50 mg + 5 mg (60 tab.), kod EAN: 5909991105679 – • 50 mg + 5 mg (90 tab.), kod EAN: 5909991105693 – • 50 mg + 10 mg (30 tab.), kod EAN: 5909991105723 – • 50 mg + 10 mg (60 tab.), kod EAN: 5909991105747 – • 50 mg + 10 mg (90 tab.), kod EAN: 5909991105761 – • 100 mg + 5 mg (30 tab.), kod EAN: 5909991105785 – • 100 mg + 10 mg (30 tab.), kod EAN: 5909991105853 –
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę.
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	NIE

3. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy klinicznej.

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

❖ **Dorośli**

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego, przeprowadzono w dniach 08-09.09.2014 roku. Do niniejszego raportu włączano dokumenty opublikowane w latach 2011 – 2014. W przypadku odnalezienia kilku rekomendacji jednej organizacji bądź dla jednego regionu, włączano tą najbardziej aktualną. Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich: Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) z 2013 roku (oparte na rekomendacjach *European Society of Cardiology* (ESC) oraz *European Society of Hypertension* (ESH) z 2013 roku), *Eighth Joint National Committee* (JNC 8) z 2014 roku, *Canadian Hypertension Education Program* (CHEP) z 2014 roku, *American Society of Hypertension/International Society of Hypertension* (ASH/ISH) z 2013 roku, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2011 roku.

Według wytycznych, terapię farmakologiczną nadciśnienia tętniczego należy rozpocząć od monoterapii lub od razu od leczenia skojarzonego, jeżeli wyjściowe wartości ciśnienia krwi przekraczają pewne wartości (najczęściej podawane są: 20 mmHg dla SPB oraz 10 mmHg dla DPB powyżej wartości pożądaných). Do grup leków, spośród których rekomendowane jest wybranie leku początkowego do monoterapii, należą:

- diuretyki (tiazydowe/tiazydopodobne)
- antagonistę kanału wapniowego (CCB)
- inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI)
- antagonistę receptora angiotensyny (ARB)
- beta-bloker (BB)

W niektórych przypadkach, stosowanie niektórych grup leków jest niezalecane lub wymaga szczególnej ostrożności. Przykładowo, leki z grupy ACEI nie są zalecane do stosowania u pacjentów czarnoskórych (CHEP, JNC 8, NICE, ASH/ISH). Niektóre z rekomendacji nie wskazują pewnych grup leków, jako zalecanych w stosowaniu podczas monoterapii: beta-blokery (ASH/ISH, NICE, JNC 8), diuretyki (NICE).

W leczeniu skojarzonym, w większości wytycznych, preferowane są połączenia:

- diuretyk + antagonistę receptora angiotensyny (ARB)
- diuretyk + antagonistę kanału wapniowego (CCB)
- diuretyk + inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI)
- antagonistę kanału wapniowego (CCB) + antagonistę receptora angiotensyny (ARB)

- antagonistą kanału wapniowego (CCB) + inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI)

Połączenia, które nie są zalecane, to ACEI + ARB (CHEP, PTK/ESH/ESC, JNC 8, NICE) oraz połączenie CCB (niedihydropirydynowy) + beta-bloker (CHEP).

Połączenie grup leków zastosowanych w ocenianej technologii (amlodypina – CCB, losartan – ARB), jest przedstawione jako jedno z rekomendowanych do stosowania w nadciśnieniu tętniczym, we wszystkich przedstawionych w niniejszym raporcie wytycznych.

Większość wytycznych rekomenduje stosowanie połączeń lekowych w jednej dostępnej tabletkie, w stałych dawkach, przyjmowanej raz dziennie.

Według większości odnalezionych wytycznych, dobór leczenia farmakologicznego powinien być rozpatrzony po wzięciu pod uwagę cech indywidualnych pacjenta (wiek, rasa, obciążenia innymi chorobami), możliwych interakcje z innymi lekami, które przyjmuje, początkowej sytuacji klinicznej, działań niepożądanych leków. Choroby, których dotyczą specjalne wytyczne, to m.in.: przewlekłe choroby nerek, choroby naczyń nerkowych, choroba wieńcowa, przerost lewej komory serca, niewydolność serca, cukrzyca.

❖ Dzieci

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w celu odnalezienia rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci, odnaleziono wytyczne europejskie ESH z 2009 roku, wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Kolegium Lekarzy Rodzinnych z 2008 roku oraz wytyczne amerykańskie *National Institute of Health* z 2005 roku. Zagraniczne wytyczne podkreślają brak wystarczającej liczby badań, przeprowadzonych na populacji dzieci, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa konkretnych substancji leczniczych. Wytyczne europejskie ESH z 2009 roku wskazują, iż w odniesieniu do zalecanych połączeń leków, są one tożsame z tymi wskazanymi w rekomendacji ESC/ESH z 2007 r. dla populacji osób dorosłych (w rekomendacji ESC/ESH 2007, jako połączenie preferowane wymieniono m.in. połączenie leków z grupy ARB i CCB tj. grup obejmujących oceniane substancje czynne). Według polskich wytycznych, nadciśnienie tętnicze pierwotne, występuje u dzieci zdecydowanie rzadziej niż u dorosłych - 1%. W wytycznych tych podkreślono, że stosując farmakoterapię w grupie chorych poniżej 18 r.ż., należy zwrócić szczególną uwagę na dobór dawki, oraz że terapia powinna być prowadzona z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie nadciśnienia tętniczego.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Dorośli		
Polska/Europa	PTK 2013// ESH/ESC 2013	Wytyczne PTK opierające się na wytycznych ESC/ESH 2013. Korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżenia ciśnienia krwi i są w znacznym stopniu niezależne od tego, które leki się stosuje (z pewnymi wyjątkami opisanymi przez ostatnie doniesienia). Do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia w monoterapii oraz pewnych połączeniach nadają się diuretyki (w tym tiazydy, chlortalidon i indapamid), beta-blokery, CCB, ACEI oraz ARB. Z połączeń leków preferowane są: diuretyk tiazydowy + ARB/CCB/ACEI, CCB + ARB/ACEI. Jedynym połączeniem, którego się stanowczo nie zaleca jest połączenie dwóch różnych inh bitorów układu renina angiotensyna. Połączenia 2 leków hipotensyjnych w stałych dawkach w 1 tabletkę mogą być zalecane i preferowane, ponieważ zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych dziennie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, które u pacjentów z nadciśnieniem jest niezadowalające.
Stany Zjednoczone	JNC 8 2014	W populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku powyżej 18 r.ż., którzy nie chorują na cukrzycę bądź przewlekłą chorobę nerek, zaleca się rozpoczęcie terapii od diuretyku tiazydopodobnego, CCB, ACEI lub ARB w monoterapii bądź w skojarzeniu, przy czym według rekomendacji połączenie ACEI oraz ARB nie powinno być stosowane. W populacji osób czarnoskórych jako terapię inicjującą wskazano diuretyki tiazydopodobne lub CCB. Wskazana w wytycznych strategia leczenia zaleca: - zwiększenie dawki leku stosowanego w monoterapii przed dodaniem drugiego leku lub - dodanie kolejnego leku przed osiągnięciem maksymalnej dawki pierwszego leku lub - rozpoczęcie terapii 2 lekami z różnych klas lub lekiem złożonym
Kanada	CHEP 2014	W populacji pacjentów dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, rekomenduje się leczenie początkowe z zastosowaniem diuretyku tiazydowego lub tiazydopodobnego, beta-blokera (u osób poniżej 60 r.ż.), ACEI (z wykluczeniem pacjentów czarnoskórych), CCB lub ARB. W leczeniu pierwszej linii, nie zaleca się stosowania alfa-blokerów. Gdy leczenie nie jest skuteczne, należy dodać drugi lek wybrany z powyższej listy. Leczenie dwoma substancjami można rozpocząć również wtedy, gdy wyjściowe wartości ciśnienia są wyższe, o 20 mmHg dla SBP lub 10 mmHg dla DBP, od wartości pożądanых. Wśród przydatnych połączeń grup leków wymieniono: diuretyk tiazydowy (lub tiazydopodobny)/CCB + ACEI/ARB/beta-bloker. Zwrócono uwagę na zachowanie ostrożności przy stosowaniu połączenia CCB (niedihydropirydynowy) z beta-blokerami. Nie zaleca się stosowania połączenia ACEI + ARB.
Stany Zjednoczone	ASH 2013	Wytyczne obejmują populację pacjentów w wieku powyżej 18 r.ż. <u>Ciśnienie początkowe:</u> 140-159/90-99 mmHg → u pacjentów czarnoskórych zaleca się stosowanie CCB lub diuretyk tiazydowy, a w razie potrzeby można dodać ACEI lub ARB bądź zastosować połączenie CCB+ diuretyk tiazydowy; → u pozostałych pacjentów: a) <60 r.ż. zaleca się stosowanie ACEI lub ARB, w razie potrzeby dodając CCB lub diuretyk tiazydowy; b) u pacjentów ≥60 r.ż. zaleca się stosowanie CCB lub diuretyk tiazydowy, w razie potrzeby dodając ACEI lub ARB. W razie konieczności, w ww. przypadkach można zastosować połączenie CCB+ diuretyk tiazydowy + ACEI/ARB. <u>Ciśnienie początkowe:</u> ≥ 160/100 mmHg → terapię pierwszej linii stanowi połączenie 2 leków CCB/ diuretyk tiazydowy + ACEI/ARB. W razie konieczności, w ww. przypadkach można zastosować połączenie CCB + diuretyk tiazydowy + ACEI/ARB.
Wielka Brytania	NICE 2011	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych. Pierwszy etap leczenia: - u osób poniżej 55 r.ż. w pierwszym etapie leczenia zaleca się stosowanie ACEI lub ARB; - u osób powyżej 55 r.ż. oraz osób czarnoskórych pochodzenia afrykańskiego i karaibskiego w każdym wieku, w pierwszym etapie leczenia zaleca się stosowanie CCB (w przypadku, gdy podanie tego leku nie jest korzystne dla pacjenta, należy zastosować diuretyk tiazydopodobny); - nie zaleca się połączenia ACEI + ARB; - beta-blokery nie są preferowane do zastosowania w pierwszej linii leczenia. Jednakże mogą być one rozważone u młodszych osób, w szczególności np. z nietolerancją bądź przeciwwskazaniami do stosowania ACEI oraz ARB (w przypadku rozpoczęcia leczenia beta-blokerami i gdy wymagane jest zastosowanie drugiego leku należy użyć CCB bądź diuretyk tiazydopodobny); Drugi etap leczenia: - CCB + ACEI/ARB (jeśli zastosowanie CCB nie jest korzystne dla pacjenta, należy zastosować zamiast niego diuretyk tiazydopodobny) - w przypadku osób czarnoskórych pochodzenia afrykańskiego i karaibskiego, należy rozważyć zastosowanie ARB jako leku preferencyjnego w stosunku do ACEI

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje										
Dzieci												
Europa	ESH 2009	<p>Ciśnienie tętnicze krwi wzrasta wraz z wiekiem i masą ciała. W związku z tym, kryteria rozpoznania nadciśnienia tętniczego u osób poniżej 18 r.ż., ustala się na podstawie siatek centylowych – podzielonych na płeć, wiek oraz wzrost. Klasyfikacja ta została przedstawiona w tabeli poniżej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poziom nadciśnienia tętniczego</th> <th>SBP i/lub DBP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normalne</td> <td>BP < 90 percentyla</td> </tr> <tr> <td>Wysokie-normalne</td> <td>90 percentyl \geq BP < 95 percentyl lub: BP \geq 120/80 mmHg, nawet jeżeli jest to wartością BP < 90 percentyla (u osób w wieku dojrzewania)</td> </tr> <tr> <td>Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia</td> <td>95 percentyl \leq BP \leq 99 percentyl + 5 mmHg</td> </tr> <tr> <td>Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia</td> <td>BP > 99 percentyla + 5 mmHg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Rozpoczęcie terapii nadciśnienia tętniczego u osób poniżej 18 r.ż. powinno zacząć się niskich dawkach leków podawanych w monoterapii (by zapobiec nagłym spadkom ciśnienia tętniczego krwi). W przypadku niepowodzenia leczenia lub wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, zaleca się rozpoczęcie terapii lekiem hipotensyjnym z innej grupy. Gdy wartości ciśnienia tętniczego nie są zadawalające (średnio po okresie 4-8 tygodni), należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej z dwóch leków. Podkreślono, że taka interwencja jest często potrzebna u dzieci z chorobami nerek. Terapia skojarzona może się wiązać z mniejszą liczbą działań niepożądanych oraz większą skutecznością, w związku ze stosowaniem leków w niższych dawkach niż w monoterapii oraz używaniem leków o komplementarnym działaniu hipotensyjnym.</p> <p>Leki zalecane w monoterapii: beta-blokery, CCB, ACEI, ARB.</p> <p>Według wytycznych, nie ma żadnych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania diuretyków u osób poniżej 18 r.ż.</p> <p>W odniesieniu do zalecanych połączeń leków, są one tożsame z tymi wskazanymi w rekomendacji ESC/ESH z 2007 r. dla populacji osób dorosłych (w rekomendacji ESC/ESH 2007, jako połączenie preferowane wymieniono m.in. połączenie leków z grupy ARB i CCB tj. grup obejmujących oceniane substancje czynne)</p>	Poziom nadciśnienia tętniczego	SBP i/lub DBP	Normalne	BP < 90 percentyla	Wysokie-normalne	90 percentyl \geq BP < 95 percentyl lub: BP \geq 120/80 mmHg, nawet jeżeli jest to wartością BP < 90 percentyla (u osób w wieku dojrzewania)	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	95 percentyl \leq BP \leq 99 percentyl + 5 mmHg	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	BP > 99 percentyla + 5 mmHg
Poziom nadciśnienia tętniczego	SBP i/lub DBP											
Normalne	BP < 90 percentyla											
Wysokie-normalne	90 percentyl \geq BP < 95 percentyl lub: BP \geq 120/80 mmHg, nawet jeżeli jest to wartością BP < 90 percentyla (u osób w wieku dojrzewania)											
Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	95 percentyl \leq BP \leq 99 percentyl + 5 mmHg											
Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	BP > 99 percentyla + 5 mmHg											
Polska	PTNT oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, 2008	<p>Według wytycznych, nadciśnienie tętnicze pierwotne, występuje u dzieci zdecydowanie rzadziej niż u dorosłych - 1%. Dotyczy głównie dzieci powyżej 10 r.ż. Zwrócono uwagę, że stosując farmakoterapię w grupie chorych poniżej 18 r.ż., należy zwrócić szczególną uwagę na dobór dawki – powinny być one mniejsze niż stosowane u dorosłych, dobrane do masy ciała. Terapia powinna być prowadzona z zachowaniem szczególnej ostrożności.</p>										
Stany Zjednoczone	NIH 2005	<p>Nie ma danych, dotyczących długofalowego wpływu farmakologicznego leczenia hipotensyjnego u dzieci, na ich wzrost i rozwój.</p> <p>Wskazaniami do włączenia leczenia hipotensyjnego u dzieci są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawowe NT • NT wtórne • uszkodzenia organów wewnętrznych związane z NT • cukrzyca typu 1 i 2 • NT nieodpowiadające na postępowanie nie farmakologiczne <p>Leki zalecane należą do grup: ACEI, ARB (m.in. losartan), alfa- i beta-blokery, beta-blokery, CCB (m.in. amlodypina), diuretyki, wazodylatatory, leki antyadrenergiczne działające ośrodkowo, leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne</p> <p>Jedynym wymienionym w wytycznych połączeniem różnych grup leków, jest lek zawierający alfa- i beta-bloker.</p>										

Tabela 10. Przegląd wybranych interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu – amlodypina, losartan.

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej:								
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
Substancja czynna: Amlodipinum;								
Grupa limitowa: 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny								
Adipine, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642267	10,26	14,45	14,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,34
Adipine, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642311	5,4	7,8	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,7
Agen 10, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909991067540	20,71	27,52	27,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,26
Agen 10, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991099022	11,88	16,15	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,95
Agen 5, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909991067533	10,36	14,56	14,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,37
Agen 5, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991098926	5,83	8,25	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,15
Aldan, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008635	4,41	6,76	6,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,03
Aldan, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008734	8,1	12,19	12,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,66
Alneta, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909991067977	5,4	7,8	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,7
Alneta, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909991068073	10,8	15,02	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,82
Amlaxopin, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990752690	4,59	6,95	6,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,09
Amlaxopin, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990752720	8,85	12,97	12,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,89
Amlodipine Aurobindo, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990954254	3,73	6,05	6,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	1,82
Amlodipine Aurobindo, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990955008	7,45	11,5	11,5	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,45
Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990800469	3,67	5,97	5,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	1,79
Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990800551	7,24	11,28	11,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,38
Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721580	4,86	7,23	7,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,17
Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721603	8,9	13,03	13,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,91
Amlomyl, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990842476	4,05	6,39	6,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	1,92
Amlomyl, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990842698	8,1	12,19	12,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,66
Amlonor, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642618	5,18	7,57	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,47
Amlonor, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642625	10,37	14,57	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,37
Amlopil 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048977	14,04	18,42	14,57	We wszystkich zarejestrowanych	30%	8,22

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
						wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997213699	9,72	13,89	13,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,17
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997218090	9,13	13,27	13,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,98
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048939	8,04	10,56	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,46
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997213675	5,4	7,8	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,7
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997218113	5,13	7,52	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,42
Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990799718	11,77	14,49	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,39
Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990799817	16,09	20,57	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,37
Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565993	11,34	15,59	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,39
Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565986	5,66	8,07	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,97
Cardilopin, tabl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907311	4,32	5,63	3,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,08
Cardilopin, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907410	5,4	7,8	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,7
Cardilopin, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907519	10,8	15,02	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,82
Finamlox, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990794430	4,86	7,23	7,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,17
Finamlox, tabl., 10 mg	30 tabl. (blist.)	5909990794461	11,23	15,47	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,27
Normodipine, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990993017	5,4	7,8	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,7
Normodipine, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990993116	10,8	15,02	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,82
Tenox, tabl., 5 mg	90 tabl.	5909990421824	17,5	23,15	21,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,85
Tenox, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963010	5,83	8,25	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,15
Tenox, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963119	11,66	15,92	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,72
Vilpin, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990621217	5,51	7,92	7,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,82
Vilpin, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991042912	10,8	15,02	14,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,82
Substancja czynna: Losartanum								
Grupa limitowa: 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone								
Apo-Lozart, tabl. powl., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990702886	11,34	15,55	13,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,05
Cozaar, tabl. powl., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990674411	13,08	17,37	13,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,87
Cozaar, tabl. powl., 100 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991073428	25,92	32,93	27,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	13,93

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Lakea, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991108212	14,04	18,54	14,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,36
Loreblok, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990770601	7,56	11,58	11,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,47
Lorista, tabl. powł., 100 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990638659	20,5	27,25	27,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,25
Lorista, tabl. powł., 50 mg	56 tabl.	5909990649112	22,98	29,84	27,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,84
Lorista, tabl. powł., 50 mg	84 tabl. (6 blist.po 14 szt.)	5909990649129	25,92	34,54	34,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,36
Lorista, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990818914	10,28	14,43	13,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,93
Losacor, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991055110	12,15	16,55	14,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,37
Losagen, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990639885	7,13	11,14	11,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,34
Losargamma, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. powł.	5909990947164	7,56	11,58	11,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,47
Losartan Arrow, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	5909990769452	8,32	12,38	12,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,71
Losartan Bluefish, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990760770	6,91	10,9	10,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,27
Losartan KRKA, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	5909990956647	10,28	14,43	13,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,93
Losartan KRKA, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990956654	11,01	15,36	14,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,18
Losartanum 123ratio, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990862238	10,8	15,14	14,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,96
Losartic, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990621439	14,04	18,38	13,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,88
Lozap 50, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909990573905	15,01	19,56	14,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,38
Presartan, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990724345	9,26	13,52	13,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,06
Presartan, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990724352	21,96	29	29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,7
Rasoltan 50, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990085644	7,13	11,14	11,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,34
Sarve 50 mg, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990045594	11,88	16,11	13,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,61
Sortabax, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990766673	7,99	12,03	12,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,61
Sortabax, tabl. powł., 100 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990766680	15,98	22,49	22,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,75
Stadazar, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990079575	7,56	11,58	11,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,47
Xartan, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990481118	21,11	25,97	14,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	15,79

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (data dostępu: 15.09.2014 r.)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla leczenia nadciśnienia tętniczego lekiem Alortia, w którego skład wchodzi dwie substancje: losartan i amlodypina, w analizie Wnioskodawcy wskazano terapię, obejmującą jednoczesne podawanie produktów jednoskładnikowych zawierających losartan i amlodypinę (w dawkach identycznych jak w produkcie leczniczym Alortia). Terapia złożona, obejmująca leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (losartan) oraz antagonistów wapnia (amlodypina), jest jedną z rekomendowanych przez wytyczne kliniczne, do stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Mając na uwadze powyższe, wybór komparatora należy uznać za zasadny.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami losartanu i amlodypiny	„Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, Alortia może być stosowana w leczeniu zastępczym u pacjentów, których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego podawania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Alortia będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu losartanu i amlodypiny w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Alortia”.	Brak

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca w ramach przeszukiwania baz danych nie odnalazł żadnej pracy, która miałaby charakter przeglądu systematycznego. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję dnia 02.09.2014 r., również nie zidentyfikowano tego typu prac.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie wnioskodawcy, w celu odnalezienia danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dokonano przeglądu baz Medline, EMBASE oraz The Cochrane Library. Pod kątem raportów oceny technologii medycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz *przeszukano* Center for Reviews and Dissemination oraz strony internetowe agencji zrzeszonych w INHTA. Aby odnaleźć kontrolowane badania kliniczne przeszukano bibliografię prac pogładowych i oryginalnych. W analizie Wnioskodawcy data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 19.05.2014 r.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne dnia 02.09.2014 r., w wyniku którego nie odnaleziono badań innych niż Wnioskodawca, które powinny zostać włączone do analizy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Komentarz oceniającego
Populacja	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym	-	W analizie wnioskodawcy zawarto informację, iż ze względu na brak danych dla populacji zdefiniowanej jako „pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym”, analizę przeprowadzono dla populacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Dodatkowo w analizie wnioskodawcy zwrócono uwagę, że wg ChPL „Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alortia u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.”
Interwencja	Preparat złożony losartan potasowy + amlodypina w dawkach (losartan/amlodypina): 50/5 mg, 50/10 mg, 100/5 mg, 100/10 mg.	Inna interwencja	W analizie wnioskodawcy zawarto informację, iż ze względu na brak danych dla interwencji zdefiniowanej jako Alortia (losartan potasowy + amlodypina bezylanu), analizę przeprowadzono dla interwencji zdefiniowanej jako leczenie skojarzone amlodypiną i losartanem w pojedynczej tabletkce.
Komparatory	Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami losartanu i amlodypiny.	Dawki składowych preparatu złożonego lub komparatora niezgodne z charakterystyką leczenia.	W analizie wnioskodawcy zawarto informację, iż ze względu na brak danych dla tak zdefiniowanego komparatora, analizę przeprowadzono dla komparatorów zdefiniowanych jako amlodypina lub losartan w monoterapii.
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności (średnia zmiana ciśnienia skurczowego, średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego, odpowiedź na leczenie – udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia) oraz bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem/o nasileniu łagodnym/o nasileniu średnim/o nasileniu ciężkim, zgony).	-	-
Typ badań	Prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź	• Badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Komentarz oceniającego
	podwójnie ślepą próbą badania kliniczne z randomizacją.	konferencyjny albo w postaci wyników opublikowanych jedynie na stronie clinicaltrials.gov; • Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją; • Badania niekontrolowane; • Badania na zdrowych ochotnikach.	
Inne kryteria	-	-	-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego w ramach analizy wnioskodawcy przeglądu systematycznego, odnaleziono jedynie badania uwzględniające populację pacjentów powyżej 18 roku życia.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w tym:

- badanie kliniczne porównujące lek złożony amlodypina/losartan z amlodypiną – u części pacjentów dawki amlodypiny zwiększone w trakcie badania, zarówno przy monoterapii, jak i leczeniu złożonym, gdy po 2 tygodniach nie osiągnięto spadku ciśnienia skurczowego poniżej 140 mmHg (*Kim 2011*),
- badanie kliniczne porównujące lek złożony amlodypina/losartan w dawce 5/50 mg z amlodypiną w dawce 10 mg (*Kang 2011*),
- badanie kliniczne porównujące lek złożony amlodypina/losartan w dawce 5/100 mg z losartanem w dawce 100 mg (*Hong 2012*),
- badanie kliniczne (*Park 2012*) porównujące lek złożony we wszystkich dawkach zgodnych z zarejestrowanymi w ChPL z odpowiadającymi im monoterapiami (8 porównań):
 - lek złożony amlodypina/losartan (5/50 mg) z amlodypiną 5 mg,
 - lek złożony amlodypina/losartan (5/50 mg) z losartanem 50 mg,
 - lek złożony amlodypina/losartan (5/100 mg) z amlodypiną 5 mg
 - lek złożony amlodypina/losartan (5/100 mg) z losartanem 100 mg,
 - lek złożony amlodypina/losartan (10/50 mg) z amlodypiną 10 mg,
 - lek złożony amlodypina/losartan (10/50 mg) z losartanem 50 mg,
 - lek złożony amlodypina/losartan (10/100 mg) z amlodypiną 10 mg
 - lek złożony amlodypina/losartan (10/100 mg) z losartanem 100 mg.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<i>Hong 2012</i> <u>Źródło finansowania:</u> Hanmi Pharmaceutical Ltd, Korea	randomizowane, zaślepienie, badanie kliniczne III fazy Opis metody randomizacji: brak opisu Zaślepienie: podwójne Opis utraty chorych z badania: tak (diagram) Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: brak danych Okres obserwacji: 8 tyg. Podejście do	• amlodypina/losartan – 5/100 mg • losartan – 100 mg	Kryteria włączenia • wiek \geq 18 lat • nadciśnienie tętnicze pierwotne • spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe \geq 90 mmHg u pacjentów leczonych hipotensyjnie lub \geq 95 mmHg u osób nieprzyjmujących leków hipotensyjnych) – wstępne, 4 tygodniowe leczenie losartanem w dawce 100 mg Kryteria wykluczenia: • podejrzenie lub nadciśnienie tętnicze wtórne w wywiadzie • choroby nerek, wątroby, metaboliczne, psychiatryczne o znaczeniu klinicznym • ciąża • nursing (karmienie piersią) • kobiety w wieku rozrodczym nie używające antykoncepcji	Pierwszorzędowy: • średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi po okresie 8 tyg. Drugorzędowe (porównanie pomiędzy następującymi grupami): • średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi po 4 tyg. leczenia • średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi w porównaniu do początkowego w 4. oraz 8. tyg. • ogólna odpowiedź na leczenie liczona w procencie osób (ciśnienie skurczowe $<$ 140 mmHg lub rozkurczowe $<$ 90 mmHg lub obniżenie ciśnienia skurczowego $>$ 20 mmHg lub rozkurczowego $>$

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>		<p><u>Liczebność grup:</u> • amlodypina/losartan (N=70) • losartan (N=72)</p>	<p>10mmHg)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> • zdarzenia niepożądane ogółem • poważne zdarzenia niepożądane • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym • zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim • zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim • zgon</p>
<p><i>Park 2012</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hanmi Pharmaceutical Ltd, Korea</p>	<p>randomizowane, zaślepienie, badanie kliniczne II fazy, wielośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: opisano jako randomizacja blokowa*</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak (diagram)</p> <p>Wielośrodkowe, liczba ośrodków: 14, 1 kraj (Korea)</p> <p>Okres obserwacji: 8 tyg.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • amlodypina/losartan – 5/50 mg • amlodypina/losartan – 5/100 mg • amlodypina/losartan – 10/50 mg • amlodypina/losartan – 10/100 mg • amlodypina – 5 mg • amlodypina – 10 mg • losartan – 50 mg • losartan – 100 mg 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> • wiek w przedziale 18-75 lat • nadciśnienie tętnicze pierwotne • osoby, których ciśnienie rozkurczowe krwi, po okresie 4 tyg. otrzymywania placebo, było ≥ 95 mmHg i < 115 mmHg</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> • wyniki trzech kolejnych pomiarów ciśnienia krwi były zróżnicowane ≥ 20 mmHg dla ciśnienia skurczowego lub ≥ 10 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego • wartość ciśnienia skurczowego ≥ 200 mmHg • nadwrażliwość na blokery receptora AT1 w wywiadzie • nadciśnienie tętnicze wtórne – w wywiadzie lub podejrzenie • leczenie stałe (dłużej niż 3 miesiące) lekiem innym niż hipotensyjny, który mógł mieć wpływ na wartości ciśnienia krwi • przyjmowanie leków, które mogą wchodzić w interakcje z lekami hipotensyjnymi będącymi przedmiotem badania • cukrzyca, poważne choroby serca, choroby nerek, choroby wątroby oraz inne choroby, których przebieg mógł zakłócać wyniki badania • ciąża • nursing (karmienie piersią)</p> <p><u>Liczebność grup:</u> • amlodypina/losartan – 5/50 mg (N=38) • amlodypina/losartan – 5/100 mg (N=41) • amlodypina/losartan – 10/50 mg (N=43) • amlodypina/losartan – 10/100 mg (N=41) • amlodypina – 5 mg (N=40) • amlodypina – 10 mg (N=39) • losartan – 50 mg (N=38) • losartan – 100 mg (N=40)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> • średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi po 8 tygodniach (terapia skojarzona vs monoterapia)</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> • całkowita wyższość/rozpiętość wyższości/słaba wyższość/wyższość pomiędzy leczeniem skojarzonym, a monoterapiami oparta na zmianach ciśnienia rozkurczowego lub skurczowego krwi w 4 oraz 8 tygodniu trwania badania • ogólna odpowiedź na leczenie (osiągnięcie ciśnienia rozkurczowego ≤ 90 mmHg lub ciśnienia skurczowego < 140 mmHg lub obniżenie wartości wyjściowych o > 10 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego/> 20 mmHg dla skurczowego)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> • zdarzenia niepożądane ogółem • poważne zdarzenia niepożądane • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym • zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim • zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim • zgon</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Kim 2011</u></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hanmi Pharmaceutical Ltd, Korea</p>	<p>Randomizowane, zaślepione, wieloośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: brak opisu</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak (diagram)</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 8, 1 kraj (Korea)</p> <p>Okres obserwacji: 8 tyg.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • amlodypina/losartan – 5/50 mg • amlodypina – 5 mg • amlodypina/losartan – 10/50 mg (po 2 tyg. badania u osób, które brały preparat amlodypina/losartan – 5/50 mg, a ich ciśnienie skurczowe krwi było nadal ≥ 140 mmHg) • amlodypina – 10 mg (po 2 tyg. badania u osób, które brały amlodypinę 5 mg, a ich ciśnienie skurczowe krwi było nadal ≥ 140 mmHg) • jedna z powyższych interwencji + HCTZ – 12,5 mg (u osób, których ciśnienie skurczowe krwi wynosiło w 6 tyg. badania ≥ 140 mmHg) 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 18 r.ż. z nadciśnieniem tętniczym na poziomie drugim nadciśnienia • przyjmowanie leków hipotensyjnych – osoby były włączane do badania jeśli wartość ich spoczynkowego ciśnienia krwi wynosiła ≤ 180 mmHg dla ciśnienia skurczowego oraz ≤ 110 mmHg dla rozkurczowego (te osoby przed włączenie do badania przechodziły okres od 3 do 7 dni bez podawanego leczenia) • wartość ciśnienia mieściła się w przedziale $\geq 160 / \leq 199$ mmHg dla ciśnienia skurczowego oraz $\geq 80 / \leq 119$ mmHg dla rozkurczowego <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyn ki trzech kolejnych pomiarów ciśnienia krwi były zróżnicowane ≥ 20 mmHg dla ciśnienia skurczowego lub ≥ 10 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego • leczenie przez okres dłuższy niż 3 miesiące takimi lekami jak działającymi centralnie hormonami steroidowymi, anestetyki, trzy- oraz czterocyklinowe antydepresanty, NLPZ, doustna antykoncepcja • choroby nerek, wątroby • ciąża • nursing (karmienie piersią) <p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • amlodypina/losartan – 5/50 mg (N=73) • amlodypina – 5 mg (N=75) 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana ciśnienia skurczowego tętniczego krwi po 6 tyg. leczenia <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana ciśnienia skurczowego krwi po 2. i 8. tyg. leczenia • zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi po 2., 6. i 8. tyg. leczenia • ogólna odpowiedź na leczenie liczona w procencie pacjentów, którzy osiągnęli cel leczenia (ciśnienie skurczowe < 140 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe < 90 mmHg) lub zmiana większa niż 20 mmHg w ciśnieniu skurczowym lub zmiana większa niż 10 mmHg w rozkurczowym) <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem • działania niepożądane o nasileniu łagodnym/średnim/ciężkim • działania niepożądane związane z leczeniem • działania niepożądane związane z leczeniem • poważne działania niepożądane • działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia • zgon
<p><u>Kang 2011</u></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hanmi Pharmaceutical Ltd, Korea</p>	<p>Randomizowane, zaślepione badanie III fazy</p> <p>Opis metody randomizacji: Brak opisu</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak (diagram)</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 13, 1 kraj (Korea)</p> <p>Okres obserwacji: 8 tyg.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: non-inferiority</p>	<ul style="list-style-type: none"> • amlodypina/losartan – 5/50 mg • amlodypina – 10 mg 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • nadciśnienie tętnicze pierwotne • spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mmHg u pacjentów leczonych hipotensyjnie oraz ≥ 95 mmHg u osób nieprzyjmujących leków hipotensyjnych oraz brak odpowiedzi na wstępne, 4 tygodniowe leczenie amlodypiną w dawce 5 mg (ciśnienie rozkurczowe było ≥ 90 mmHg) <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku, gdy pomiary ciśnienia krwi różniły się między sobą o 20 mmHg dla ciśnienia skurczowego oraz 10 mmHg dla rozkurczowego • leczenie przez okres dłuższy niż 3 miesiące takimi lekami jak działającymi centralnie hormonami steroidowymi, anestetyki, trzy- oraz czterocyklinowe antydepresanty, NLPZ, doustna 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi po 8 tyg. leczenia <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w spoczynkowym ciśnieniu skurczowym krwi po 4. i 8. tyg. • zmiana w ciśnieniu rozkurczowym krwi po 4 tyg. • ogólna odpowiedź na leczenie liczona w procencie pacjentów, którzy osiągnęli cel leczenia (ciśnienie skurczowe < 140 mmHg lub rozkurczowe < 90 mmHg) lub zmiana większa niż 20 mmHg w ciśnieniu skurczowym lub zmiana większa niż 10 mmHg w rozkurczowym <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane ogółem • poważne zdarzenia niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			antykoncepcja <u>Liczebność grup:</u> • amlodypina/losartan (N=92) • amlodypina (N=91)	• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym • zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim • zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim • zgon

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Włączone do analizy Wnioskodawcy badania, były badaniami randomizowanymi, z podwójnie ślełą próbą, z grupami równoległymi. Wnioskodawca ocenił metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań przy użyciu skali Jadad oraz zgodnie z kryteriami *Cochrane* pod względem ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

W ocenie jakości RCT włączonych do analizy Wnioskodawcy zastosowano skalę Jadad, a punktacja wynosiła kolejno:

- *Hong 2012*: 4/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku opisu randomizacji),
- *Park 2012*: 3/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku opisu metody zaślepienia; utrata drugiego punktu wynikała z braku opisu randomizacji),
- *Kim 2011*: 4/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku opisu randomizacji),
- *Kang 2011*: 4/5 (utrata jednego punktu wynika z braku opisu randomizacji).

Uwaga analityków Agencji: odmienną od wnioskodawcy punktację w skali Jadad analitycy Agencji przyznali w odniesieniu do dwóch badań: *Park 2012*: 4/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku opisu zaślepienia), oraz *Kang 2011*: 3/5 (utrata jednego punktu wynikała z braku opisu randomizacji, utrata drugiego punktu wynikała z braku pełnego opisu metody zaślepienia – podano jedynie opis metody zaślepienia pacjentów).

W dwóch badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy testowano hipotezę *superiority* (*Hong 2012*, *Park 2012*), w jednym *non-inferiority* (*Kang 2011*), a w jednym badaniu (*Kim 2011*) w publikacji źródłowej nie podano informacji na temat testowanej hipotezy. W przypadku badania *non-inferiority*, został ustalony zakres różnic klinicznie nieistotnych (*non-inferiority margin*) na poziomie 4 mmHg.

Stopień utraty uczestników z badania wskazano we wszystkich włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy publikacjach.

Analizę wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) przeprowadzono w większości badań. W przypadku jednego badania (*Kang 2012*), analiza skuteczności została przeprowadzona bez uwzględniania 2 pacjentów (jeden pacjent nie przyjął żadnej dawki leku, a drugi pacjent przerwał leczenie ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych).

Wśród badań włączonych do przeglądu, nie było badań przeprowadzonych na populacji polskiej. Wszystkie badania włączone do przeglądu przeprowadzono wśród populacji azjatyckiej, w jednym kraju (Korea). Dawkowanie stosowane w badaniach było zgodne z ChPL produktu leczniczego Alortia.

Badania włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy były badaniami klinicznymi II (*Park 2012*) oraz III fazy (*Kang 2012*, *Kim 2011*, *Hong 2012*).

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

- „Brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego preparatu złożonego z terapią skojarzoną tymi samymi lekami podawanymi oddzielnie i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównań względem monoterapii prowadzonych z wykorzystaniem leków składowych preparatu złożonego”,
- „Niewielką liczbę badań włączonych do analizy i co z tym związane, umiarkowana liczba pacjentów – zidentyfikowano cztery badania dotyczące preparatu złożonego losartan + amlodypina w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone na relatywnie mało licznych populacjach”,

- „Populację w zidentyfikowanych badaniach stanowili głównie Azjaci – brak jest danych dla populacji europejskiej”,
- „We wszystkich włączonych do analizy badaniach wykorzystaną formą amlodypiny jest kamsylan, a nie jak w preparacie Alortia bezylan (nie powinno to jednak wpływać na siłę dowodów, ponieważ badania (...) nie wykazują istotnych różnic zarówno w zakresie parametrów farmakokinetycznych, jak i farmakodynamicznych)”,
- „Metodyka badania Kim 2011, którego konstrukcja różni się nieco od pozostałych włączonych do analizy badań”.

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Natomiast w wyniku przeprowadzonego w ramach analizy wnioskodawcy przeglądu systematycznego, odnaleziono jedynie badania uwzględniające populację pacjentów powyżej 18 lat, więc dla populacji węższej niż ta ujęta we wniosku refundacyjnym. Przy czym należy zauważyć, że wg ChPL produktu leczniczego Alortia nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza w analizie Wnioskodawcy była czytelna, zawierała całościowe wyniki dla poszczególnych punktów końcowych w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa. Nie odnotowano, aby Wnioskodawca pominął którykolwiek z uzyskanych wyników. Wyniki były przedstawione w formie tabelarycznej z krótkim, podsumowującym opisem. Dla każdego punktu końcowego wykonano metaanalizę. Wykonano ją przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect model*), a w przypadku dużej heterogeniczności danych ($I^2 > 50\%$; $p < 0,1$) użyto zmiennego modelu danych (*random effects model*). Pod każdym wynikiem analizy podano wyniki dla testu heterogeniczności.

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

- „Brak opracowań wtórnych dotyczących porównania preparatu złożonego losartan+amlodypina i terapii amlodypiną i losartanem dawkowanymi oddzielnie w niniejszym wskazaniu – brak możliwości porównania wyników uzyskanych w (...) analizie z innymi opublikowanymi wynikami”,
- „Niejasne ryzyko błędu systematycznego wszystkich włączonych do analizy badań, ocenione wg kryteriów Cochrane, wynikające z braku opisu metody randomizacji”.

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Należy zauważyć, że metaanaliza wnioskodawcy została przeprowadzona w oparciu o liczbę osób, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane, natomiast dane pochodzące z publikacji źródłowych pokazują, na dostępność danych dotyczących liczby zdarzeń niepożądanych dla następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Z uwagi na obszerność danych przedstawionych w analizie wnioskodawcy, dla większej przejrzystości, zdecydowano się pokazać wyniki ostateczne z przeprowadzonych metaanaliz, bez przedstawiania wyników cząstkowych uzyskanych dla poszczególnych badań. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności.

Punkt końcowy	Rodzaj interwencji	Ilość badań	Metaanaliza WMD/OR (95% CI)
Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP) w 4.(2.) tygodniu leczenia	preparat złożony vs monoterapia	4	
	preparat złożony vs monoterapia (amlodypina)	3	
	preparat złożony vs monoterapia (losartan)	2	
	preparat złożony vs monoterapia wg wie kości dawek	2	
Średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP) w 8.(6.) tygodniu leczenia	preparat złożony vs monoterapia	4	
	preparat złożony vs monoterapia (amlodypina)	3	
	preparat złożony vs monoterapia (losartan)	2	
	preparat złożony vs monoterapia wg wie kości dawek	2	
Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) w 4.(2.) tygodniu leczenia	preparat złożony vs monoterapia	4	
	preparat złożony vs monoterapia (amlodypina)	3	
	preparat złożony vs monoterapia (losartan)	2	
	preparat złożony vs monoterapia wg wie kości dawek	2	
Średnia zmiana ciśnienia skurczowego krwi (SBP) w 8.(6.) tygodniu leczenia	preparat złożony vs monoterapia	4	
	preparat złożony vs monoterapia (amlodypina)	3	
	preparat złożony vs monoterapia (losartan)	2	
	preparat złożony vs monoterapia wg wie kości dawek	2	
Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia tętniczego krwi w 4.(2.) tygodniu leczenia	preparat złożony vs monoterapia	4	
	preparat złożony vs monoterapia (amlodypina)	3	
	preparat złożony vs monoterapia (losartan)	2	
	preparat złożony vs monoterapia wg wie kości dawek	2	
Odsetek pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia tętniczego krwi w 8.(6.) tygodniu leczenia	preparat złożony vs monoterapia	4	
	preparat złożony vs monoterapia (amlodypina)	3	
	preparat złożony vs monoterapia (losartan)	2	
	preparat złożony vs monoterapia wg wie kości dawek	2	

Metaanalizy przeprowadzone w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, wykazały:

- istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w porównaniu do monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny bądź losartanu, zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji, w zakresie:
 - redukcji ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP),
 - redukcji ciśnienia skurczowego krwi (SBP) oraz
 - większego odsetka pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia tętniczego krwi;
- istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w porównaniu do monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny, zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji, w zakresie:
 - redukcji ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP),
 - redukcji ciśnienia skurczowego krwi (SBP);
- istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w porównaniu do monoterapii z wykorzystaniem losartanu, zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji, w zakresie:
 - redukcji ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP),
 - redukcji ciśnienia skurczowego krwi (SBP) oraz
 - większego odsetka pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia tętniczego krwi;
- istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w porównaniu do monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny bądź losartanu w dawkach identycznych jak w preparacie złożonym, zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji, w zakresie:

- redukcji ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP),
- redukcji ciśnienia skurczowego krwi (SBP) oraz
- większego odsetka pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia tętniczego krwi;
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym a monoterapią z wykorzystaniem amlodypiny dla następujących punktów końcowych:
 - odsetku pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia tętniczego krwi zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji;

W analizie Wnioskodawcy dotyczącej porównania preparatu złożonego z monoterapią (z podziałem na dawki), z metaanalizy wyłączono badanie *Kang 2011*. W badaniu tym, dawka amlodypiny była większa od tej przyjmowanej w terapii złożonej. W przypadku tego badania nie uzyskano statystycznie istotnych różnic pomiędzy terapią złożoną, a monoterapią we wszystkich punktach końcowych.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Alortia opisano najczęściej występujące działania niepożądane, oddzielnie dla każdej z dwóch substancji wchodzących w skład leku Alortia. Według ChPL, dla losartanu, podczas badań klinicznych najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym były zawroty głowy. Z kolei dla amlodypiny, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem należą: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy), ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

W analizie Wnioskodawcy bezpieczeństwo stosowanej terapii przedstawiono dla porównania preparatu złożonego z monoterapią z wykorzystaniem amlodypiny bądź losartanu. Okres obserwacji wyniósł 8 tygodni. Zestawienie wyników metaanalizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla preparatu złożonego vs monoterapia.

Zdarzenie niepożądane	Ilość badań	Metaanaliza OR (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem	4	
Poważne zdarzenia niepożądane	3	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	3	
Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym	3	
Zdarzenie niepożądane o nasileniu średnim	3	
Zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym	3	
Zgon	-	-

W metaanalizie wnioskodawcy dla żadnego z analizowanych punktów końcowych nie uzyskano istotnych statystycznie wyników dla porównania preparatu złożonego z monoterapią.

Analiza wyników metaanalizy (wyniki nieistotne statystycznie) wnioskodawcy sugeruje, iż:

- u większego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej preparat złożony w porównaniu do grupy otrzymującej monoterapię występowały: zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym;
- u mniejszego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej preparat złożony w porównaniu do grupy otrzymującej monoterapię występowały: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz zdarzeniach niepożądane o nasileniu łagodnym.

Dodatkowo wnioskodawca w analizie bezpieczeństwa oddzielnie przedstawił wyniki z badania *Park 2012*, dla większości punktów końcowych (oprócz zdarzeń niepożądanych ogółem). Podejście takie wynikało z faktu, iż w badaniu *Park 2012* pokazano liczbę zdarzeń niepożądanych, a nie liczbę osób, u których te zdarzenia wystąpiły. Wyniki dla tego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla preparatu złożonego vs monoterapia (Park 2012)

Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń niepożądanych	
	preparat złożony	monoterapia
Poważne zdarzenia niepożądane	0	6
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	5	5
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	24	11
Zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym	35	17
Zdarzenie niepożądane o nasileniu średnim	13	18
Zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym	2	2

We wszystkich czterech badaniach klinicznych włączonych do przeglądu oraz metaanaliz, populacją poddaną analizom, była populacja osób, które przyjęły choć jedną dawkę leku. Badaniem, w którym w najmniejszym stopniu opisano bezpieczeństwo stosowanych interwencji jest badanie *Kim 2011*.

Dodatkowo analitycy Agencji przedstawili poniżej wyniki na podstawie publikacji źródłowych.

Wszystkie włączone do analizy badania kliniczne pokazują, że obie zastosowane interwencje były dobrze tolerowane. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne (*Kang 2011, Kim 2011, Hong 2012*), a w badaniu *Park 2012* określono, że najczęściej występujące zdarzenia niepożądane miały nasilenie łagodne lub średnie (95%). Zdarzeniami niepożadanymi związanymi z leczeniem były najczęściej:

- ból głowy (*Kang 2011, Kim 2011, Hong 2012, Park 2012*),
- zawroty głowy (*Kang 2011, Kim 2011, Hong 2012, Park 2012*),
- senność (*Kang 2011, Kim 2011*),
- dyskomfort w klatce piersiowej (*Park 2012*),
- refluks (*Park 2012*),
- obrzęki obwodowe (*Kang 2011, Kim 2011*),
- świąd skóry (*Kang 2011*),
- uderzenia gorąca (*Kim 2011*),
- obrzęk twarzy (*Kang 2011*),
- zmęczenie (*Kang 2011*),
- pokrzywka (*Kang 2011*),
- duszność (*Kang 2011*),
- obniżenie libido (*Kang 2011*),
- częstomocz (*Kang 2011*),
- niedociśnienie ortostatyczne (*Kang 2011*).

W trzech badaniach (*Kang 2011, Hong 2012, Park 2012*) wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane uznano za niepowiązane z leczeniem lub prawdopodobnie niepowiązane z leczeniem.

W badaniu *Hong 2012*, jedna osoba zrezygnowała z badania z powodu występowania zdarzeń niepożądanych, natomiast w badaniach *Kang 2011* oraz *Park 2012*, z tego samego powodu zrezygnowały 2 osoby z każdego badania.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania stron internetowych URPL, EMA, FDA, w dniu 05.09.2014 r., nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego Alortia (losartan, amlodypina).

Raport National Institute of Pharmacy Directorate (Węgry)

W wyniku wyszukiwania Agencji, odnaleziono raport przygotowany przez *National Institute of Pharmacy Directorate - NIPD* (Węgry), opublikowany 19 czerwca 2014 roku. Raport ten ocenia brak przeciwwskazań lub ich wystąpienie dla objęcia refundacją leku o nazwie handlowej Tenloris. Według danych z raportu, lek Tenloris jest tożsamy z lekiem zarejestrowanym w Polsce pod nazwą handlową Alortia. Z treści raportu wynika, że stosowanie leku Tenloris, wiąże się z możliwością wystąpienia objawów niepożądanych, które nie zostały ujęte w polskiej wersji ChPL Alortia. Są to:

- dla substancji czynnej amlodypina:
 - ból pleców (u więcej niż 1 osoby na 100),
 - dyskomfort odczuwany w okolicach gruczołów piersiowych u mężczyzn (u więcej niż 1 osoby na 100),
 - omdlenia (u więcej niż 1 osoby na 1 000),
 - zaburzenia czynności wątroby (u więcej niż 1 osoby na 10 000),

- dla substancji losartan:
 - niedociśnienie tętnicze (u więcej niż 1 osoby na 10),
 - wzrost poziomu mocznika, kreatyniny oraz potasu w surowicy krwi u osób z niewydolnością serca (u więcej niż 1 osoby na 10),
 - zaburzenia funkcjonowania nerek, w tym niewydolność nerek (u więcej niż 1 osoby na 10),
 - hiperkaliemia (u więcej niż 1 osoby na 10),
 - hipoglikemia (u więcej niż 1 osoby na 10),
 - osłabienie (u więcej niż 1 osoby na 10),
 - przeczulica (u więcej niż 1 osoby na 10),
 - duszność (u więcej niż 1 osoby na 100),
 - nudności (u więcej niż 1 osoby na 100),
 - wymioty, zaparcia, biegunka (u więcej niż 1 osoby na 100),
 - ból w klatce piersiowej (u więcej niż 1 osoby na 100),
 - udar mózgu (u więcej niż 1 osoby na 1 000),
 - parestezje (u więcej niż 1 osoby na 1 000),
 - trombocytopenia (częstość nieznana),
 - nadwrażliwość na światło (częstość nieznana).

Dodatkowo zidentyfikowano rozbieżności w deklarowanych częstościach wystąpienia możliwych działań niepożądanych. Największe różnice dotyczą:

- losartanu:
 - niedokrwistości (ChPL Alortia – częstość nieznana, raport węgierski – u więcej niż 1 osoby na 10),
 - zmęczenia (ChPL Alortia – u więcej niż 1 osoba na 1 000, raport węgierski – u więcej niż 1 osoby na 10),
 - kaszlu (ChPL Alortia – częstość nieznana, raport węgierski – u więcej niż 1 osoby na 100),
 - pokrzywki (ChPL Alortia – częstość nieznana, raport węgierski – u więcej niż 1 osoby na 100),
 - świądu (ChPL Alortia – częstość nieznana, raport węgierski – u więcej niż 1 osoby na 100),
 - obrzęku naczynioruchowego (ChPL Alortia – u więcej niż 1 osoba na 10 000, raport węgierski – u więcej niż 1 osoby na 1 000).

Źródło: NIPD 2014

4. Ocena analizy ekonomicznej

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

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeszukania bazy Medline i EMBASE, w dniu 17.06.2014 r., Wnioskodawca nie odnalazł żadnego badania ekonomicznego, które mógłby włączyć do swojej analizy.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena ekonomiczna zastosowania preparatu Alortia (losartan potasowy + amlodypina bezyłanu) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego”.

Technika analityczna

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Wybór tej techniki uzasadnił brakiem dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii lekiem złożonym amlodypina + losartan w porównaniu do terapii skojarzonej, amlodypiną i losartanem podawanymi osobno.

Porównywane interwencje

- Alortia (losartan + amlodypina) w dawkach (amlodypina/losartan): 5/50 mg, 10/50 mg, 5/100 mg, 10/100 mg;
- Amlodypina i losartan w dawkowaniu skojarzonym w dawkach identycznych do dawek stosowanych w leku Alortia.

Perspektywa

- płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ),
- wspólna, tj. pacjenta oraz płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

- 30 dni.

Dyskontowanie

Nie dotyczy.

Koszty

W analizie uwzględniono tylko koszty leków.

Model

Wnioskodawca przedstawił model w arkuszu Excel. W tabeli poniżej przedstawiono założenia modelu.

Tabela 17. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Scenariusz	Wartość	Źródło
Koszt mg losartanu i amlodypiny w oddzielnych dawkach (średnia ważona sprzedażą)	podstawowy	Losartan perspektywa wspólna: 0,01173 PLN perspektywa NFZ: 0,00664 PLN Amlodypina: perspektywa wspólna: 0,06272 PLN perspektywa NFZ: 0,03354 PLN	Oszacowania własne na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 24.06.2014 oraz danych NFZ (DGL) dot. sprzedaży leków refundowanych w okresie styczeń-marzec 2014
Koszt mg losartanu i amlodypiny w oddzielnych dawkach (mediana)	A	Losartan perspektywa wspólna: 0,01010 PLN perspektywa NFZ: 0,00682 PLN Amlodypina: perspektywa wspólna: 0,05007 PLN perspektywa NFZ: 0,03400 PLN	

Parametr	Scenariusz	Wartość	Źródło
Koszt mg losartanu i amlodypiny w oddzielnych dawkach (minimalny koszt)	B	Losartan perspektywa wspólna: 0,00796 PLN perspektywa NFZ: 0,00557 PLN Amlodypina: perspektywa wspólna: 0,03833 PLN perspektywa NFZ: 0,02683 PLN	
Koszt mg losartanu i amlodypiny w oddzielnych dawkach (koszt maksymalny)	C	Losartan perspektywa wspólna: 0,01732 PLN perspektywa NFZ: 0,00682 PLN Amlodypina perspektywa wspólna: 0,09660 PLN perspektywa NFZ: 0,03400 PLN	

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń analizy ekonomicznej.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W analizie wnioskodawcy populację określono następująco: „Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym”, co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem. Zaznaczono przy tym, że wg ChPL produktu leczniczego Alortia, nie zaleca się stosowania leku u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Należy jednak zauważyć, że nie przedstawiono dowodów naukowych potwierdzających porównywalność wyników zdrowotnych technologii ocenianej (preparat złożony Alortia) oraz wybranego komparatora (terapia skojarzona amlodypiną i losartanem, podawanymi oddzielnie), ze względu na fakt, iż w wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego ocenianych technologii. Pomimo powyższego, wybór tej techniki analitycznej wydaje się uzasadniony dla analizowanego problemu decyzyjnego.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Wybór 30-dniowego horyzontu czasowego Wnioskodawca argumentował charakterem interwencji oraz doбором

		komparatora (te same substancje czynne stosowane w przewlekłym leczeniu nadciśnienia).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Brak uwag.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz rekomendacji refundacyjnych zagranicznych instytucji HTA, z którymi można by porównać strukturę modelu przedłożonego dla ocenianego produktu leczniczego.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie podano informacji na temat przeprowadzenia walidacji dostarczonego modelu ekonomicznego.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Należy jednak zauważyć, że nie przedstawiono dowodów naukowych potwierdzających porównywalność wyników zdrowotnych technologii ocenianej (preparat złożony Alortia) oraz wybranego komparatora (terapia skojarzona amlodypiną i losartanem, podawanymi oddzielnie), ze względu na fakt, iż w wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego ocenianych technologii. Pomimo powyższego, wybór tej techniki analitycznej wydaje się uzasadniony dla analizowanego problemu decyzyjnego.

Dostarczony przez wnioskodawcę arkusz kalkulacyjny nie daje możliwości powtórzenia oszacowań przedstawionych w papierowej wersji analizy ekonomicznej, w odniesieniu do wyników analizy ilorazu kosztu i efektu, a także przeprowadzonej dla niej jednokierunkowej analizy wrażliwości, a co za tym idzie niespełniony jest § 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. W celu odtworzenia kalkulacji przeprowadzonych w ramach analizy ilorazu kosztu i efektu, które przedstawiono w papierowej wersji analizy wnioskodawcy, analitycy Agencji wprowadzili do modelu brakujące dane. Uzyskane przez analityków Agencji wyniki były zbliżone do tych zaprezentowanych w papierowej wersji analizy ekonomicznej, jednakże nie uzyskano identycznych wartości. Niezależnie od powyższego należy zauważyć, iż z uwagi na fakt, że założenia zarówno analizy ilorazu kosztu i efektu, jak i analizy minimalizacji kosztów są takie same, w związku z czym oszacowane w ramach tych analiz koszty będą tożsame, co przy założonym takim samym efekcie zdrowotnym ocenianej technologii oraz komparatora daje również tożsame oszacowania cen progowych ocenianej technologii.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu leczniczego Alortia (losartan + amlodypina) nad produktami leczniczymi obecnie refundowanymi – jednoskładnikowe produkty lecznicze zawierające losartan i amlodypinę, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 19. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa – perspektywa wspólna oraz płatnika publicznego, horyzont czasowy 30 dniowy (w przeliczeniu na 30 tabl.)

Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Koszt refundacji leku Alortia [PLN]	Koszt refundacji losartanu i amlodypiny sprzedawanych oddzielnie [PLN]	Różnica kosztów (Alortia vs osobne preparaty losartanu i amlodypiny) [PLN]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
50 mg + 5 mg	30 tabl.	██████████	██████████	██████████
50 mg + 5 mg	60 tabl.	██████████	██████████	██████████
50 mg + 5 mg	90 tabl.	██████████	██████████	██████████
50 mg + 10 mg	30 tabl.	██████████	██████████	██████████
50 mg + 10 mg	60 tabl.	██████████	██████████	██████████
50 mg + 10 mg	90 tabl.	██████████	██████████	██████████
100 mg + 5 mg	30 tabl.	██████████	██████████	██████████
100 mg + 10 mg	30 tabl.	██████████	██████████	██████████
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
50 mg + 5 mg	30 tabl.	██████████	██████████	██████████
50 mg + 5 mg	60 tabl.	██████████	██████████	██████████
50 mg + 5 mg	90 tabl.	██████████	██████████	██████████
50 mg + 10 mg	30 tabl.	██████████	██████████	██████████
50 mg + 10 mg	60 tabl.	██████████	██████████	██████████
50 mg + 10 mg	90 tabl.	██████████	██████████	██████████
100 mg + 5 mg	30 tabl.	██████████	██████████	██████████
100 mg + 10 mg	30 tabl.	██████████	██████████	██████████

Według modelu wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego, w 30. dniowym horyzoncie czasowym, w przeliczeniu na 30 tabletek, koszt refundacji terapii preparatem Alortia waha się od ██████████, natomiast dla osobnych preparatów losartanu i amlodypiny stosowanych oddzielnie od ██████████.

Z perspektywy wspólnej, w 30. dniowym horyzoncie czasowym, w przeliczeniu na 30 tabletek, koszt refundacji terapii preparatem Alortia waha się od ██████████, natomiast dla osobnych preparatów losartanu i amlodypiny stosowanych oddzielnie od ██████████.

W wariantach podstawowych, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej, w 30 dniowym horyzoncie czasowym, koszty terapii preparatem Alortia we wszystkich wnioskowanych prezentacjach są niższe niż koszty terapii z uwzględnieniem osobnych preparatów losartanu i amlodypiny.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Alortia) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (produkty jednoskładnikowe losartanu i amlodypiny), jest równa zero.

Dodatkowo, w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość.

Z uwagi na fakt, iż w analizie ekonomicznej wnioskodawcy założono taką samą wartość QALY zarówno dla wnioskowanej technologii (tj. produktu leczniczego Alortia) jak i dla technologii opcjonalnej (produktów leczniczych jednoskładnikowych zawierających losartan bądź amlodypinę), oszacowania wynikające z zapisów w § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, są tożsame (patrz poniższa tabela).

Tabela 20. Wyniki analizy progowej – analiza podstawowa – perspektywa wspólna oraz płatnika publicznego.

Perspektywa		Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy
Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Cena progowa leku Alortia [PLN]*	Cena progowa leku Alortia [PLN]
50 mg + 5 mg	30 tabl.	nie dotyczy	
50 mg + 5 mg	60 tabl.	nie dotyczy	
50 mg + 5 mg	90 tabl.	nie dotyczy	
50 mg + 10 mg	30 tabl.	nie dotyczy	
50 mg + 10 mg	60 tabl.	nie dotyczy	
50 mg + 10 mg	90 tabl.	nie dotyczy	
100 mg + 5 mg	30 tabl.	nie dotyczy	
100 mg + 10 mg	30 tabl.	nie dotyczy	

*niezależnie od ceny produktu leczniczego Alortia, płatnik publiczny zapłaci kwotę ustaloną w oparciu o limit finansowania jednego z produktów w grupie (zgodnie z obwieszczeniem MZ z dn. 24.06.2014 r., aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, limit finansowania wyznacza jeden z produktów losartanu).

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Według oszacowań Wnioskodawcy, wnioski płynące z analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów, nie uległy zmianie w stosunku do scenariusza podstawowego, w następujących przypadkach:

- niezależnie od wysokości ceny jednoskładnikowych preparatów losartanu i amlodypiny, produkt leczniczy Alortia stanowi zawsze tańszą opcję terapeutyczną z perspektywy płatnika publicznego;
- przy założonym maksymalnym koszcie mg losartanu i amlodypiny w oddzielnych dawkach, produkt leczniczy Alortia stanowi tańszą opcję terapeutyczną z perspektywy wspólnej.

W przypadku analizy minimalizacji kosztów, zmiana wnioskowania w stosunku do scenariusza podstawowego zachodzi w przypadku przyjęcia mediany oraz minimalnej wartości kosztu mg losartanu i amlodypiny w oddzielnych dawkach, z perspektywy wspólnej. Wówczas produkt leczniczy Alortia stanowi droższą opcję terapeutyczną niż jednoskładnikowe produkty zawierające losartan i amlodypinę (patrz poniższa tabela).

Tabela 21. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy (analiza minimalizacji kosztów), horyzont 30 dni.

Perspektywa wspólna					
scenariusz		scenariusz A (mediana kosztu mg losartanu i amlodypiny w oddzielnych dawkach)		scenariusz B (minimalna wartość kosztu mg losartanu i amlodypiny w oddzielnych dawkach)	
Dawka (losartan + amlodypina)	Wielkość opakowania	Różnica kosztów (Alortia vs osobne preparaty losartanu i amlodypiny) [PLN]*	Cena progowa [PLN]	Różnica kosztów (Alortia vs osobne preparaty losartanu i amlodypiny) [PLN]*	Cena progowa [PLN]
50 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	60 tabl.	■	■	■	■
50 mg + 5 mg	90 tabl.	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	60 tabl.	■	■	■	■
50 mg + 10 mg	90 tabl.	■	■	■	■
100 mg + 5 mg	30 tabl.	■	■	■	■
100 mg + 10 mg	30 tabl.	■	■	■	■

*w przeliczeniu na 30 tabletek.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji preparatu Alortia (losartan potasowy + amlodypina benzylenu) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego”.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), „produkt leczniczy Alortia jest wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym”. Z powodu nie zidentyfikowania badań epidemiologicznych dla tak zdefiniowanej populacji, Wnioskodawca oszacował jej liczebność na podstawie liczby zrefundowanych DDD amlodypiny i losartanu, danych z piśmiennictwa dotyczących częstości stosowania leczenia skojarzonego w Polsce oraz częstości występowania poszczególnych skojarzeń.

Szacunkową miesięczną sprzedaż amlodypiny i losartanu oparto na danych z 2014 roku, za okres styczeń-marzec (dane zaczerpnięto z komunikatu DGL).

Następnie, w szacowaniu liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana, oparto się na danych z:

- analizy weryfikacyjnej AOTM dotyczącej leku Egiramlon – wg ekspertów klinicznych, uwzględnionych w dokumencie, odsetek pacjentów stosujących terapię dwuskładnikową w leczeniu nadciśnienia tętniczego waha się od 25 % do 60-70%,
- badania marketingowego firmy BRASS wykonanego na populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, wg którego:
 - antagoniści kanału wapniowego (CCB) są stosowani w leczeniu skojarzonym u 61,5% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym,
 - 67,3% pacjentów osiągało prawidłowe lub optymalne ciśnienie tętnicze krwi,

- badania BETAMLO, według którego 87,3% pacjentów stosujących leki z grupy antagonistów kanału wapniowego, stosowało amlodypinę,
- randomizowanych badań, włączonych do analizy klinicznej Wnioskodawcy, według których około 92,6% osób z NT, leczonych preparatem złożonym, uzyskiwało docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Komentarz analityków Agencji

Z badania marketingowego BRASS wynika, że raport został sporządzony na podstawie danych odesłanych przez 207 lekarzy, którzy przeprowadzili wywiad z 1 656 pacjentami. W dokumencie tym podano informację, iż u 13 pacjentów zalecono farmakoterapię nadciśnienia tętniczego w formie terapii skojarzeniowej, przy czym antagonistę wapnia zalecano u 61,5% osób (tj. u ok. 8 pacjentów).

Należy również zauważyć, że badanie BETAMLO dotyczyło osób chorujących na nadciśnienie tętnicze, ze współistniejącą chorobą wieńcową.

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku

Według autorów analizy „szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją opiera się na prognozach sprzedaży poszczególnych preparatów Alortia dostarczonych przez wnioskodawcę”. Należy przy tym zauważyć, że ww. prognozy są zgodne z deklarowaną roczną wielkością dostaw w przypadku objęcia refundacją, którą wskazano we wnioskach refundacyjnych dla poszczególnych prezentacji leku Alortia. Niemniej jednak nie przekazano do Agencji źródeł, na podstawie których dokonano tych szacunków.

Perspektywa

- płatnika publicznego, tj. NFZ

Horyzont czasowy

- 2 lata

Kluczowe założenia

Analizę kosztów terapii lekiem złożonym, jakim jest Alortia (amlodypina + losartan), przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej amlodypiną i losartanem podawanymi osobno w dawkach identycznych jak te zastosowane w produkcie Alortia.

W ramach scenariusza obecnego, przedstawiono koszty związane ze stosowaniem amlodypiny i losartanu dawkowanych osobno. Z kolei w ramach scenariusza nowego, założono że wydatki na refundację preparatów amlodypiny i losartanu zostaną zastąpione przez preparaty Alortii.

Koszty

W analizie uwzględniono tylko koszty leków.

Koszt preparatów amlodypiny i losartanu podawanych oddzielnie został oszacowany w oparciu o dane z obwieszczenia MZ z dn. 24.06.2014 r. oraz dane Narodowego Funduszu Zdrowia (komunikat DGL za okres styczeń-marzec 2014 r.). Na podstawie tych danych ustalono średnią ważoną, minimalną oraz maksymalną kwotę refundacji NFZ dla amlodypiny i losartanu. Wartości te przedstawia poniższa tabela.

Tabela 22. Zmienne testowe w analizie scenariuszowej

Scenariusz	Koszt [PLN] za mg amlodypiny i losartanu	Wariant kosztu
Scenariusz obecny	amlodypina: 0,03354; losartan: 0,00664	Średnia refundacja ważona sprzedażą
Scenariusz minimalny	amlodypina: 0,02683; losartan: 0,00557	Minimalna kwota refundacji
Scenariusz maksymalny	amlodypina: 0,03400; losartan: 0,00682	Maksymalna kwota refundacji
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	amlodypina: 0,03354; losartan: 0,00664	Średnia refundacja ważona sprzedażą

Koszt preparatu Alortia (patrz tabela poniżej) oparto na informacji o cenie zbytu netto dostarczonej przez wnioskodawcę oraz założeniu, że preparat Alortia będzie refundowany w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone, z limitem refundacji ustalonym do DDD losartanu.

Tabela 23. Koszt preparatu Alortia

Alortia (dawka losartan + amlodypina)	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit	Odpłatność	NFZ	Pacjent
50 mg + 5 mg	30 tabl.						30%		
50 mg + 5 mg	60 tabl.						30%		
50 mg + 5 mg	90 tabl.						30%		
50 mg + 10 mg	30 tabl.						30%		
50 mg + 10 mg	60 tabl.						30%		
50 mg + 10 mg	90 tabl.						30%		
100 mg + 5 mg	30 tabl.						30%		
100 mg + 10 mg	30 tabl.						30%		

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Do głównych ograniczeń prezentowanej analizy należy brak wiarygodnych danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie liczebności docelowej populacji.”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Według autorów analizy „szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją opiera się na prognozach sprzedaży poszczególnych preparatów Alortia dostarczonych przez wnioskodawcę”. Należy przy tym zauważyć, że ww. prognozy są zgodne z deklarowaną roczną wiekością dostaw w przypadku objęcia refundacją, którą wskazano we wnioskach refundacyjnych dla poszczególnych prezentacji leku Alortia. Niemniej jednak nie przekazano do Agencji źródeł, na podstawie których dokonano tych szacunków.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Założenia zgodne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak.

Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE	Pomimo braku spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy, wydaje się, że kwalifikacja leku do wspólnej grupy limitowej, w której znajduje się jeden ze składników ocenianego preparatu złożonego tj. losartan (45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone), jest właściwa z uwagi na fakt, iż w grupie tej znajdują się już produkty złożone. Drugi składnik ocenianego preparatu złożonego tj. amlodypina znajduje się w grupie limitowej (41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny), w której znajdują się jedynie produkty jednoskładnikowe. Należy zauważyć, że z kolei warunki dla utworzenie odrębnej grupy limitowej zawarte w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy również nie będą spełnione.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowana technologia	29 011 – 111 766
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	29 011 – 111 766
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (scenariusz nowy)	Rok 1: 26 301 Rok 2: 49 397

Według oszacowań wnioskodawcy, w scenariuszu obecnym, koszty refundacji wszystkich preparatów losartanu i amlodypiny, wyniosą 129 743 978 PLN (kwota ta jest taka sama dla każdego roku, w analizowanym 2-letnim horyzoncie czasowym). Wydatki na refundację preparatów amlodypiny i losartanu, które potencjalnie zostaną zastąpione przez nowo wprowadzone preparaty Alortii wyniosą średnio 5 614 064 PLN i 10 547 840 PLN odpowiednio w 1 i 2 roku (minimalnie odpowiednio 4 619 420 PLN i 8 679 461 PLN oraz maksymalnie odpowiednio 5 735 357 PLN i 10 775 861 PLN).

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz obecny [w PLN]

Kategoria kosztów (preparaty amlodypiny i losartany)	Scenariusz najbardziej prawdopodobny		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Scenariusz obecny łącznie	129 743 978	129 743 978	129 743 978	129 743 978	129 743 978	129 743 978
50 mg+5 mg, 30 tabl.	1 499 224	2 698 604	1 238 214	2 228 786	1 533 214	2 759 786
50 mg+5 mg, 60 tabl.	749 612	1 499 224	619 107	1 238 214	766 607	1 533 214
50 mg+5 mg, 90 tabl.	337 325	674 651	278 598	557 196	344 973	689 946
50 mg+10 mg, 30 tabl.	1 651 928	3 003 505	1 353 589	2 461 071	1 685 652	3 064 821
50 mg+10 mg, 60 tabl.	800 935	1 401 636	656 286	1 148 500	817 286	1 430 250
50 mg+10 mg, 90 tabl.	300 351	720 841	246 107	590 657	306 482	735 557
100 mg+5 mg, 30 tabl.	124 767	249 534	103 696	207 393	127 821	255 643
100 mg+10 mg, 30 tabl.	149 922	299 845	123 821	247 643	153 321	306 643
Wszystkie preparaty	5 614 064	10 547 840	4 619 420	8 679 461	5 735 357	10 775 861

Koszty refundacji ocenianych preparatów Alortia w poszczególnych latach dla założonej przez wnioskodawcę docelowej wielkości sprzedaży wraz z całkowitymi kosztami refundacji amlodypiny i losartanu oraz kosztami inkrementalnymi w porównaniu do scenariusza obecnego przedstawiono w tabeli poniżej. Według modelu wnioskodawcy, refundacja każdego z preparatów Alortia, w każdym scenariuszu (najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym) wiąże się z oszczędnościami dla budżetu NFZ:

- w 1. roku w wysokości:
 - 2 238 839 PLN w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym,
 - 1 244 195 PLN w scenariuszu minimalnym,
 - 2 360 132 PLN w scenariuszu maksymalnym,
- w 2. roku w wysokości:
 - 4 196 330 PLN w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym,
 - 2 327 951 PLN w scenariuszu minimalnym,
 - 4 424 351 PLN w scenariuszu maksymalnym.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne [w PLN]

Kategoria kosztów	Scenariusz najbardziej prawdopodobny		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Alortia 50 mg + 5 mg, 30 tab.						
Alortia	1 023 000	1 841 400	1 023 000	1 841 400	1 023 000	1 841 400
Losartan + Amlodypina	128 244 754	127 045 374	128 505 764	127 515 193	128 210 764	126 984 193
Razem	129 267 754	128 886 774	129 528 764	129 356 593	129 233 764	128 825 593
Różnica nowy vs obecny	- 476 224	- 857 204	- 215 214	- 387 386	-510 214	- 918 386
Alortia 50 mg + 5 mg, 60 tab.						
Alortia	511 250	1 022 500	511 250	1 022 500	511 250	1 022 500
Losartan + Amlodypina	128 994 366	128 244 754	129 124 871	128 505 764	128 977 371	128 210 764
Razem	129 505 616	129 267 254	129 636 121	129 528 264	129 488 621	129 233 264
Różnica nowy vs obecny	- 238 362	- 476 724	- 107 857	- 215 714	- 255 357	- 510 714
Alortia 50 mg + 5 mg, 90 tab.						
Alortia	230 100	460 200	230 100	460 200	230 100	460 200
Losartan + Amlodypina	129 406 653	129 069 327	129 465 380	129 186 782	129 399 005	129 054 032
Razem	129 636 753	129 529 527	129 695 480	129 646 982	129 629 105	129 514 232
Różnica nowy vs obecny	- 107 225	- 214 451	- 48 498	- 96 996	- 114 873	- 229 746
Alortia 50 mg + 10 mg, 30 tab.						
Alortia	843 975	1 534 500	843 975	1 534 500	843 975	1 534 500
Losartan + Amlodypina	128 092 050	126 740 473	128 390 389	127 282 907	128 058 326	126 679 157
Razem	128 936 025	128 274 973	129 234 364	128 817 407	128 902 301	128 213 657
Różnica nowy vs obecny	- 807 953	- 1 469 005	- 509 614	- 926 571	- 841 677	- 1 530 321
Alortia 50 mg + 10 mg, 60 tab.						
Alortia	409 000	715 750	409 000	715 750	409 000	715 750
Losartan + Amlodypina	128 943 044	128 342 343	129 087 693	128 595 478	128 926 693	128 313 728
Razem	129 352 044	129 058 093	129 496 693	129 311 228	129 335 693	129 029 478
Różnica nowy vs obecny	- 391 935	- 685 886	- 247 286	- 432 750	- 408 286	- 714 500
Alortia 50 mg + 10 mg, 90 tab.						
Alortia	153 400	368 160	153 400	368 160	153 400	368 160
Losartan + Amlodypina	129 443 628	129 023 137	129 497 871	129 153 321	129 437 496	129 008 421
Razem	129 597 028	129 391 297	129 651 271	129 521 481	129 590 896	129 376 581
Różnica nowy vs obecny	- 146 951	- 352 681	- 92 707	- 222 497	- 153 082	- 367 397
Alortia 100 mg + 5 mg, 30 tab.						
Alortia	102 250	204 500	102 250	204 500	102 250	204 500
Losartan + Amlodypina	129 619 211	129 494 445	129 640 282	129 536 585	129 616 157	129 488 335
Razem	129 721 461	129 698 945	129 742 532	129 741 085	129 718 407	129 692 835
Różnica nowy vs obecny	- 22 517	- 45 034	- 1 446	- 2 893	- 25 571	- 51 143

Kategoria kosztów	Scenariusz najbardziej prawdopodobny		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Alortia 100 mg + 10 mg, 30 tab.						
Alortia	102 250	204 500	102 250	204 500	102 250	204 500
Losartan + Amlodypina	129 594 056	129 444 133	129 620 157	129 496 335	129 590 657	129 437 335
Razem	129 696 306	129 648 633	129 722 407	129 700 835	129 692 907	129 641 835
Różnica nowy vs obecny	- 47 672	- 95 345	- 21 571	- 43 143	- 51 071	- 102 143
Alortia – wszystkie preparaty						
Alortia	3 375 225	6 351 510	3 375 225	6 351 510	3 375 225	6 351 510
Losartan + Amlodypina	124 129 914	119 196 138	125 124 559	121 064 518	124 008 621	118 968 118
Razem	127 505 139	125 547 648	128 499 784	127 416 028	127 383 846	125 319 628
Różnica nowy vs obecny	- 2 238 839	- 4 196 330	- 1 244 195	- 2 327 951	- 2 360 132	- 4 424 351

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Brak.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeszukiwania dokonanego przez AOTM dnia 08.09.2014 r., dotyczącego rekomendacji klinicznych leczenia nadciśnienia tętniczego pierwotnego, nie znaleziono dokumentów, odnoszących się bezpośrednio do ocenianej technologii – leku Alortia. Odnaleziono natomiast rekomendacje dotyczące stosowania różnych połączeń określonych grup leków, które obejmują m.in. substancje oceniane, losartan – jako antagonistę receptora angiotensyny (ARB) oraz amlodypina – jako antagonistę wapnia (CCB). Szczegółowy opis odnalezionych wytycznych klinicznych przedstawiono w niniejszym raporcie w rozdziale 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeszukiwania dokonanego przez AOTM w dniu 15.09.2014 r., nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Alortia.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

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

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Nie	-	-	-
Belgia	Nie	-	-	-
Bułgaria	Nie	-	-	-
Cypr	Nie	-	-	-
Czechy	Nie	-	-	-
Dania	Nie	-	-	-
Estonia	Nie	-	-	-
Finlandia	Nie	-	-	-
Francja	Nie	-	-	-
Grecja	Nie	-	-	-
Hiszpania	Nie	-	-	-
Holandia	Nie	-	-	-
Irlandia	Nie	-	-	-
Islandia	Nie	-	-	-
Liechtenstein	Nie	-	-	-
Litwa	Nie	-	-	-
Luksemburg	Nie	-	-	-
Łotwa	Nie	-	-	-
Malta	Nie	-	-	-
Niemcy	Nie	-	-	-
Norwegia	Nie	-	-	-
Portugalia	Nie	-	-	-
Rumunia	Nie	-	-	-
Słowacja	Nie	-	-	-
Słowenia	Nie	-	-	-
Szwajcaria	Nie	-	-	-
Szwecja	Nie	-	-	-
Węgry	Nie	-	-	-
Wielka Brytania	Nie	-	-	-
Włochy	Nie	-	-	-

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Alortia nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano).

11. Opinie ekspertów

Brak.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 13 sierpnia 2014 r., znak MZ-PLR-460-21444-1/KB/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych:

- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105655,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991105679,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 90 tabl., kod EAN: 5909991105693,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105723,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991105747,
- Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 90 tabl., kod EAN: 5909991105761,
- Alortia (losartan, amlodypina), 100 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105785,
- Alortia (losartan, amlodypina), 100 mg, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105853,

we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji.

Według dołączonej do wniosku Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), lek Alortia zarejestrowany jest we wskazaniu: „Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Produkt leczniczy Alortia jest wskazany w leczeniu zastępczym pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym”.

Ponadto należy zauważyć, że według ChPL „Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alortia u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji) to lek, dostępny w aptece na receptę, natomiast deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji) wynosi 30%.

Wniosek nie obejmuje instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego krwi (wartości $\geq 140/90$ mmHg) w populacji Polaków wynosi ok. 32%. Powikłaniami narządowymi w przebiegu nadciśnienia tętniczego są m.in. przerost lewej komory serca, przyspieszenie rozwoju miażdżycy w tętnicach szyjnych, wieńcowych, nerkowych i tętnicach kończyn dolnych, zwiększenie sztywności tętnic, udar mózgu, upośledzenie czynności nerek i ich niewydolność, rozwarstwienie aorty, zmiany w naczyniach siatkówki. Jeżeli chodzi o ryzyko zgonu, to jest ono zwiększone w przypadku osób chorych na nadciśnienie tętnicze.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla leczenia nadciśnienia tętniczego lekiem Alortia, w którego skład wchodzi dwie substancje: losartan i amlodypina, w analizie Wnioskodawcy wskazano terapię, obejmującą jednoczesne podawanie produktów jednoskładnikowych zawierających losartan i amlodypinę (w dawkach identycznych jak w produkcie leczniczym Alortia). Terapia złożona, obejmująca leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (losartan) oraz antagonistów wapnia (amlodypina), jest jedną z rekomendowanych przez wytyczne kliniczne, do stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W opinii analityków Agencji wybór komparatora należy uznać za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Natomiast w wyniku przeprowadzonego w ramach analizy wnioskodawcy przeglądu systematycznego, odnaleziono jedynie badania uwzględniające populację pacjentów powyżej 18 lat. Przy czym należy zauważyć, że wg ChPL produktu leczniczego Alortia nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego preparatu złożonego z terapią skojarzoną tymi samymi lekami podawanymi oddzielnie, w związku z czym w ramach analizy wnioskodawcy przeprowadzono porównanie względem monoterapii prowadzonej z wykorzystaniem leków wchodzących w skład preparatu złożonego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w tym:

- badanie kliniczne porównujące lek złożony amlodypina/losartan z amlodypiną – u części pacjentów dawki amlodypiny zwiększone w trakcie badania, zarówno przy monoterapii, jak i leczeniu złożonym, gdy po 2 tygodniach nie osiągnięto spadku ciśnienia skurczowego poniżej 140 mmHg (Kim 2011),
- badanie kliniczne porównujące lek złożony amlodypina/losartan w dawce 5/50 mg z amlodypiną w dawce 10 mg (Kang 2011),
- badanie kliniczne porównujące lek złożony amlodypina/losartan w dawce 5/100 mg z losartanem w dawce 100 mg (Hong 2012),
- badanie kliniczne (Park 2012) porównujące lek złożony we wszystkich dawkach zgodnych z zarejestrowanymi w ChPL z odpowiadającymi im monoterapiami (8 porównań):
 - lek złożony amlodypina/losartan (5/50 mg) z amlodypiną 5 mg,
 - lek złożony amlodypina/losartan (5/50 mg) z losartanem 50 mg,
 - lek złożony amlodypina/losartan (5/100 mg) z amlodypiną 5 mg
 - lek złożony amlodypina/losartan (5/100 mg) z losartanem 100 mg,
 - lek złożony amlodypina/losartan (10/50 mg) z amlodypiną 10 mg,
 - lek złożony amlodypina/losartan (10/50 mg) z losartanem 50 mg,
 - lek złożony amlodypina/losartan (10/100 mg) z amlodypiną 10 mg
 - lek złożony amlodypina/losartan (10/100 mg) z losartanem 100 mg.

Badania włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy były badaniami klinicznymi II (Park 2012) oraz III fazy (Kang 2012, Kim 2011, Hong 2012).

Metaanalizy przeprowadzone w ramach analizy klinicznej Wnioskodawcy, wykazały:

- istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w porównaniu do monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny bądź losartanu, zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji, w zakresie:
 - redukcji ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP), odpowiednio [redacted];
 - redukcji ciśnienia skurczowego krwi (SBP), odpowiednio [redacted];
 - większego odsetka pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia tętniczego krwi; odpowiednio [redacted];
- istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w porównaniu do monoterapii z wykorzystaniem amlodypiny, zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji, w zakresie:
 - redukcji ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP), odpowiednio [redacted];
 - redukcji ciśnienia skurczowego krwi (SBP); odpowiednio [redacted];
- istotnie statystycznie większą skuteczność preparatu złożonego w porównaniu do monoterapii z wykorzystaniem losartanu, zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji, w zakresie:
 - redukcji ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP), odpowiednio [redacted];
 - redukcji ciśnienia skurczowego krwi (SBP) odpowiednio [redacted];
 - większego odsetka pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia tętniczego krwi, odpowiednio [redacted];
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem złożonym a monoterapią z wykorzystaniem amlodypiny dla następujących punktów końcowych:
 - odsetku pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia tętniczego krwi zarówno w 4 (2), jak i w 8 (6) tygodniu obserwacji, odpowiednio [redacted].

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie Wnioskodawcy bezpieczeństwo stosowanej terapii przedstawiono dla porównania preparatu złożonego z monoterapią z wykorzystaniem amlodypiny bądź losartanu. Okres obserwacji wyniósł 8 tygodni.

Analiza wyników metaanalizy (wyniki nieistotnie statystycznie) wnioskodawcy sugeruje, iż:

- u większego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej preparat złożony w porównaniu do grupy otrzymującej monoterapię występowały: zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane o nasileniu dużym;

▪ u mniejszego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej preparat złożony w porównaniu do grupy otrzymującej monoterapię występowały: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz zdarzeniach niepożądane o nasileniu łagodnym.

W ChPL Alortia opisano najczęściej występujące działania niepożądane, oddzielnie dla każdej z dwóch substancji wchodzących w skład leku Alortia. Według ChPL, dla losartanu, podczas badań klinicznych najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym były zawroty głowy. Z kolei dla amlodypiny, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem należą: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy), ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

„Celem analizy jest ocena ekonomiczna zastosowania preparatu Alortia (losartan potasowy + amlodypina bezylanu) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego”.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Analizę kosztów terapii lekiem złożonym, jakim jest Alortia (amlodypina + losartan), przeprowadzono w porównaniu do kosztów terapii skojarzonej amlodypiną i losartanem podawanymi osobno w dawkach identycznych jak te zastosowane w produkcie Alortia.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym 30 dniowym, z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), oraz z perspektywy wspólnej, tj. pacjenta oraz płatnika publicznego.

Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Według modelu wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego, w 30. dniowym horyzoncie czasowym, w przeliczeniu na 30 tabletek, koszt refundacji terapii preparatem Alortia waha się od [REDACTED], natomiast dla osobnych preparatów losartanu i amlodypiny stosowanych oddzielnie od [REDACTED].

Z perspektywy wspólnej, w 30. dniowym horyzoncie czasowym, w przeliczeniu na 30 tabletek, koszt refundacji terapii preparatem Alortia waha się od [REDACTED], natomiast dla osobnych preparatów losartanu i amlodypiny stosowanych oddzielnie od [REDACTED].

W wariantcie podstawowym, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej, w 30 dniowym horyzoncie czasowym, koszty terapii preparatem Alortia we wszystkich wnioskowanych prezentacjach są niższe niż koszty terapii z uwzględnieniem osobnych preparatów losartanu i amlodypiny.

Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Alortia) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (produkty jednoskładnikowe losartanu i amlodypiny), jest równa zero.

Dodatkowo, w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość.

Z uwagi na fakt, iż w analizie ekonomicznej wnioskodawcy założono taką samą wartość QALY zarówno dla wnioskowanej technologii (tj. produktu leczniczego Alortia) jak i dla technologii opcjonalnej (produktów leczniczych jednoskładnikowych zawierających losartan bądź amlodypinę), oszacowania wynikające z zapisów w § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, są tożsame.

Według modelu wnioskodawcy, z perspektywy wspólnej, cena zbytu netto, dla której koszty terapii produktem Alortia zrównują się z kosztami leczenia losartanem i amlodypiną podawanymi w oddzielnych tabletkach wynosi w zależności od preparatu: [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

„Celem analizy jest ocena wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji preparatu Alortia (losartan potasowy + amlodypina benzylenu) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego”.

Analizę kosztów terapii lekiem złożonym, jakim jest Alortia (amlodypina + losartan), przeprowadzono na tle kosztów terapii skojarzonej amlodypiną i losartanem podawanymi osobno w dawkach identycznych jak te zastosowane w produkcie Alortia.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 2 letnim horyzoncie czasowym.

W analizie wpływu na budżet podano informację, iż wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej (45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone).

Według modelu wnioskodawcy, refundacja każdego z preparatów Alortia, w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym wiąże się z oszczędnościami dla budżetu płatnika publicznego. Oszczędności oszacowano dla 1. roku, na 2,24 mln PLN w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym (1,24 mln PLN w scenariuszu minimalnym oraz 2,36 mln PLN w scenariuszu maksymalnym), oraz dla 2. roku na 4,20 mln PLN w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym (2,33 mln PLN w scenariuszu minimalnym oraz 4,42 mln PLN w scenariuszu maksymalnym).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeszukiwania dokonanego przez AOTM w dniu 15.09.2014 r., nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Alortia.

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo

ASH 2013	Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community, A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension, http://ish-world.com/news/a/New-ISH-Hypertension-Guidelines-published-in-December-2013-together-with-the-American-Society-of-Hypertension-ASH-/ , data dostępu: 09.09.2014 r.
BRASS	Zachowania terapeutyczne lekarzy dotyczące terapii preparatami z grupy antagonistów wapnia i statyn u chorych z nadciśnieniem tętniczym, Badanie marketingowe, forma BRASS, PL-NIS-CARDIOVASC-02/2013, Warszawa, 2014
BETAMLO	Dobór optymalnego połączenia beta-adrenolityk– –antagonista wapnia w praktyce leczenia osób ze współistniejącą chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym — analiza wyników badania ankietowego BETAMLO (http://czasopisma.viamedica.pl/nt/article/view/34045)
CHEP 2014	Guidelines – The 2014 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension, http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(14)00070-1/pdf , data dostępu 09.09.2014 r.
ESC/ESH 2007	2007 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, , http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Documents/AH/guidelines-AH-FT-2007.pdf , data dostępu: 14.10.2014 r
ESC/ESH 2013	2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, http://www.esh2013.org/wordpress/wp-content/uploads/2013/06/ESC-ESH-Guidelines-2013.pdf , data dostępu: 08.09.2014 r
ESH 2009	Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension, http://www.swisshypertension.ch/docs/ESH_BP_Management_Children.pdf , data dostępu: 13.10.2014 r.
Hong 2012	Hong B.K., Park C.G., Kim K.S., i in., Comparison of the Efficacy and Safety of Fixed-Dose Amlodipine/Losartan and Losartan in Hypertensive Patients Inadequately Controlled with Losartan, <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> 2012; 12(3), 189-195
JNC 2003	Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, http://hyper.ahajournals.org/content/42/6/1206.full.pdf , data dostępu: 13.10.2014 r.
JNC 8 2014	Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults, Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee, http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497 , data dostępu: 08.09.2014 r.
Kang 2011	Kang S.M., Youn J.C., Chae S.C. i in., Comparative Efficacy and Safety Profile of Amlodipine 5 mg/Losartan 50 mg Fixed-Dose Combination and Amlodipine 10 mg Monotherapy in Hypertensive Patients Who Respond Poorly to Amlodipine 5 mg Monotherapy: An 8-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase III Noninferiority Study, <i>Clinical Therapeutics/Volume</i> 33, Number 2, 2011
Kim 2011	Kim S.H., Ryu K.H., Lee N.H. i in., Efficacy of fixed-dose amlodipine and losartan combination compared with amlodipine monotherapy in stage 2 hypertension: a randomized, double blind, multicenter study, <i>BMC Research Notes</i> 2011, 4: 461
NATPOL 2011	Ogólnopolskie badanie rozpowszechnienia i kontroli czynników ryzyka chorób serca w Polsce NATPOL 2011 - http://www.kodekswalkizrakiem.pl/download/pdf/Venulet_XIV_prezentacje/104.pdf , data dostępu: 20.09.2014 r.
NICE 2011	Hypertension – Clinical management of primary hypertension in adults, National Institute of Health and care Excellence, August 2011, http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/1-Guidance#choosing-antihypertensive-drug-treatment-2 , data dostępu: 08.09.2014 r.
NIH 2005	The fourth report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood pressure in Children and Adolescents http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/hbp_ped.pdf , data dostępu: 13.10.2014 r.
NIPD 2014	Public Assessment Report, National Institute of Pharmacy Directorate, Tenloris, Węgry, 2014
Park 2012	Park C.G., Youn H.J., Chae S.C. i in., Evaluation of the Dose-Response Relationship of Amlodipine and Losartan Combination in Patients with Essential Hypertension, An 8-Week, Randomized, Double-Blind, Factorial, Phase II, Multicenter Study, <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> 2012, 12(1), 35-47
PTK 2013//ESH/ESC 2013	Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_ESH_ESC_dotyczące_postępowania_w_nadciśnieniu_tętniczym_w_2013_roku-1984 , data dostępu: 08.09.2014 r.
PTNT oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, 2008	Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym, Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, 2008, http://czasopisma.viamedica.pl/nt/article/viewFile/12396/10234 , data dostępu: 13.10.2014 r.
PTNT 2011	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok, http://www.nadcisnienietetnicze.pl/dla_lekarzy/zalecenia_i_standardy/zalecenia_ptnt , data dostępu: 08.09.2014 r.
Interna Szczeklika	Interna Szczeklika – mały podręcznik 2014/2015, http://www.mp.pl/interna , data dostępu: 11.09.2014 r.

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED], *Alortia (losartan potasowy + amlodypina bezylanu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego*, Warszawa Czerwiec 2014, HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.;
- Zal. 2. [REDACTED], *Alortia (losartan potasowy + amlodypina bezylanu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego*, Analiza ekonomiczna, Warszawa lipiec 2014, HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- Zal. 3. [REDACTED], *Alortia (losartan potasowy + amlodypina bezylanu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego*, Analiza wpływu na budżet, Warszawa lipiec 2014, HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.