



Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych:

**Primacor, chlowoderek lerkanidypiny,
tabletki powlekane 10 mg, 60 szt., kod EAN
5909990801886;**

**Primacor, chlowoderek lerkanidypiny,
tabletki powlekane 20 mg, 60 szt., kod EAN
5909990875252**

**we wskazaniu: leczenie łagodnego lub
umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-9/2012

Data ukończenia: 4 października 2012

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. [REDAKTOWANE]: ocena analizy klinicznej, opracowanie dokumentu Analizy Weryfikacyjnej, koordynacja prac
2. [REDAKTOWANE]: opracowanie rekomendacji klinicznych i finansowych,
3. [REDAKTOWANE]: weryfikacja analizy ekonomicznej i analizy wpływu na system ochrony zdrowia; weryfikacja analizy racjonalizacyjnej
4. [REDAKTOWANE]: udział w opracowaniu dokumentu Analizy Weryfikacyjnej
5. [REDAKTOWANE]: strategia wyszukiwania, pomoc w pozyskaniu tekstów publikacji

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDAKTOWANE]	TAK	TAK	TAK
[REDAKTOWANE]	NIE	-	-
[REDAKTOWANE]	NIE	-	-
[REDAKTOWANE]	TAK	NIE	TAK
[REDAKTOWANE]	NIE (wskazano innego eksperta)	NIE	TAK
[REDAKTOWANE]	TAK	NIE	TAK

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

ABPM	metoda 24-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego (ang. ambulatory blood pressure monitoring)
ACE	konwertaza angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme)
ACEI	inhibitor konwertazy angiotensyny
AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse event)
Agencja/AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AML	amlodypina
ARB	antagoniści (blokery) receptora angiotensyny II, inaczej sartany (ang. angiotensin II receptor blocker)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BB	beta-adrenolityki inaczej beta-blokery
CCB	antagonista kanału wapniowego (ang. calcium channel blocker)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	(ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
DBP	rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. diastolic blood pressure)
dhp	pochodna/e dihydropirydyny
DP	diuretyki pętlowe
DT	diuretyki tiazydowe
EBM	medycyna oparta na dowodach (ang. Evidence-based medicine)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology)
ESH	European Society of Hypertension
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FW	faza wstępna (ang. run-in period)
IKA	Inhibitory konwertazy angiotensyny
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. International Network of Agencies for Health Technology Assessment)
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
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.)
LER	lerkanidypina
MD	(ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
n-dhp	inne niż pochodne dihydropirydyny
NICE	ang. National Institute for Health and Clinical Excellence
NIF	nifedypina
NNH	liczba pacjentów wymagających leczenia, aby wystąpiło jedno niekorzystne zdarzenie niepożądane (ang. number needed to harm)
NNT	(ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
ns	nieistotne statystycznie
OE	okres eliminacji (wymycia) (ang. wash-out period)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	współczynnik istotności statystycznej (ang. p-value)

PP zgodnie z protokołem (ang. per-protocol)

PTNT Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

RCT badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)

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 spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SBP skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. systolic blood pressure)

SD odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

SR o przedłużonym uwalnianiu (ang. slow release)

SUN subkliniczne uszkodzenie narządowe

TBW całkowita zawartość wody w ciele (ang. total body water)

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

Ustawa o refundacji Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VAS wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale)

WHO Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

WMD średnia ważona różnica (ang. weighted mean difference)

Wytyczne „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ZM zespół metaboliczny

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	34
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	46
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	46
4. Ocena analizy ekonomicznej	48
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	48
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	48
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	51
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	51
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	51
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	52
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	54
5. Ocena analizy wpływu na budżet	54
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	60
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	60
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	63
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	64
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	65
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	65
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	67
9.1. Rekomendacje kliniczne	67
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	67
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	68
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	69
11. Opinie ekspertów.....	69
12. Kluczowe informacje i wnioski	70
13. Źródła.....	75
14. Załączniki	77

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

07.05.2012 r. znak: MZ-PLA-460-12499-
188/LP/12

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)

Primacor® (chlorowoderek lerkanidypiny), tabletki powlekane 10 mg, 60 szt.

Primacor® (chlorowoderek lerkanidypiny), tabletki powlekane 20 mg, 60 szt.

Wnioskowane wskazanie: **Leczenie łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego samoistnego**

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) - █████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Primacor® (chlorowoderek lerkanidypiny), tabletki powlekane 10 mg, 60 szt. - █████

Primacor® (chlorowoderek lerkanidypiny), tabletki powlekane 20 mg, 60 szt. - █████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK x NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego: Dworakowska I et al. Lerkanidypina (Primacor®) w leczeniu łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. HealthQuest. Warszawa. Styczeń 2012

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Niemcy

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Niemcy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Tabela 1. Inne produkty lecznicze zawierające lercanidypinę dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Podmiot odpowiedzialny
Karnidin	Lercanidipini hydrochloridum	tabletki powlekane	10 mg	7 tabl. 14 tabl. 28 tabl. 35 tabl. 42 tabl. 50 tabl. 56 tabl.	Rp	Orion Corporation Orion Pharma
			20 mg	98 tabl. 100 tabl. 280 tabl.		
Lecalpin	Lercanidipini hydrochloridum	tabletki powlekane	10 mg	28 tabl.	Rp	Actavis Group PTC ehf.
			20 mg	30 tabl. 56 tabl.		
Lecramed	Lercanidipini hydrochloridum	tabletki powlekane	10 mg	28 tabl.	Rp	Medis ehf.
			20 mg	28 tabl.		
Lerpin	Lercanidipini hydrochloridum	tabletki powlekane	10 mg	28 tabl. 50 tabl. 98 tabl. 100 tabl.	Rp	TORRENT PHARMA GmbH

Źródło: OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW LECZNICZYCH z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/6/akt.pdf)

Na terytorium Rzeczypospolitej dopuszczone są jeszcze do obrotu leki złożone zawierające w swoim składzie lercanidipini hydrochloridum. Są to:

- Coripren (Enalapryli maleas + Lercanidipini hydrochloridum tabl. powlekane 10 mg + 10 mg i 20 mg + 10 mg);
- Lercaprel (Enalapryli maleas + Lercanidipini hydrochloridum tabl. powlekane 10 mg + 10 mg i 20 mg + 10 mg).

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

- 1) 123ratio Sp. z o.o. - Amlodipine Teva
- 2) Adamed Sp. z o.o. - Amlozek
- 3) Apotex Europe B.V. - Apo-Amlo 5, Apo-Amlo 10
- 4) Arrow Poland S.A. - Amlodipine Arrow 5 mg, Amlodipine Arrow 10 mg
- 5) Egis Pharmaceuticals PLC - Cardilopin
- 6) Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. - Normodipine
- 7) Generics [UK] Ltd. - Amlomyl
- 8) ICN Polfa Rzeszów S.A. - Adipine
- 9) Krka Polska Sp. z o.o. - Tenox
- 10) Mepha-Investigacao, Desenvolvimento e Fabricacao Farmaceutica, Lda. - Lofral-5, Lofral-10
- 11) Orion Corporation - Finamlox
- 12) Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. - Amlonor
- 13) Polfarmex S.A. – Aldan
- 14) Sandoz GmbH - Amlopin 5 mg, Amlopin 10 mg
- 15) Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - Vilpin
- 16) Zentiva k.s. - Agen 5, Agen 10

Źródło: OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW LECZNICZYCH z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/6/akt.pdf)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- **Primacor®** (chlorowodorek lerkanidypiny), tabletki powlekane 10 mg, 60 szt.
- **Primacor®** (chlorowodorek lerkanidypiny), tabletki powlekane 20 mg, 60 szt.

w leczeniu łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego zostały przekazane do AOTM pismem z dnia 7 maja 2012 r. znak: MZ-PLA-460-12499-188/LP/12 (data wpłynięcia do AOTM 9 maj 2012 r.). Zostały one przekazane 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.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji.

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:



Pismem z dnia 18.06.2012 r. znak: AOTM-OT-4350-9(28)/ACh/2012, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodnościach przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 19 czerwca 2012 r. znak: MZ-PLR-460-15768-1/KB/12 Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego firmy Berlin Chemie AG (strona reprezentowana przez Edwarda Szybowskiego – Chemie Menarini Polska Sp. z o.o.) z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

W dniu 4 września 2012 r. MZ pismem MZ-PLR-460-16321-28/JM/12 przekazał uzupełnienia złożone przez wnioskodawcę. Ponieważ nie spełniały one nadal wymagań minimalnych tj. analiza ekonomiczna nie spełniała zapisów § 5. ust. 6 pkt. 1-3 Rozporządzenia:

- oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia)
- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia).

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

- kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w §5 ust. 6 pkt 1 rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań (...), nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w §5 ust. 6 pkt 2 rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań (...) - (§5. ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia)

AOTM ponownie zgłosiła do MZ niespełnienie wymagań zawartych w rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r.

MZ pismem z dnia 2.10.2012 r. znak: MZ-PLR-460-15768-3/KB/12 przekazała uzupełnienie wnioskodawcy w postaci analizy minimalizacji kosztów, której celem miała być ocena kosztów stosowania lerkanidypiny w porównaniu do amlodypiny, lacidypiny i nitrendypiny.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nadal nie spełnia wymogów określonych Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U.12.388). Wnioskodawca nie **wyzaczył ceny progowej przy porównaniu z najtańszą refundowaną technologią lekową**, z perspektywy zgodnej z §5. ust. 10 Rozporządzenia (tj. NFZ i NFZ+pacjent) - §5. ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia.

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

Chlorowoderek lerkanidypiny nie stanowił jeszcze przedmiotu obrad Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Produkty lecznicze zawierające jedynie amlodypinę, czyli komparator wzięty pod uwagę w analizach podmiotu odpowiedzialnego nie stanowiły przedmiotu obrad Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości.

Rada Konsultacyjna/Przejrzystości podejmowała już decyzje dotyczące jednostki chorobowej jaką jest nadciśnienie tętnicze oraz leku złożonego w którego skład wchodziła amlodypina. Zawarto je w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące nadciśnienia tętniczego

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Perindoprilum	Stanowisko RK Nr 98/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 82/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.	Zalecenia: RK uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania (tj. w ramach wykazu leków refundowanych) świadczenia gwarantowanego „Leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum”. Uzasadnienie: Z przedstawionych dowodów naukowych wynika, że peryndopryl jest lekiem o wykazanej skuteczności i dopuszczalnym bezpieczeństwie we wskazaniach: leczenie nadciśnienia tętniczego i leczenie stabilnej choroby wieńcowej. (...) Rada uchyliła poprzednią uchwałę dotyczącą finansowania peryndoprylu (stanowisko z dnia 24 października 2011 roku), ze względu na jej nieadekwatność do aktualnego sposobu wyznaczania limitu dla grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny.	Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych , ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum”. Uzasadnienie: Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej (...) Nieadekwatność wcześniejszego, przyjętego w dniu 24 października br., stanowiska Rady Konsultacyjnej (nr 93/2011) odnośnie aktualnego sposobu wyznaczania limitu dla grupy inh bitorów konwertazy angiotensyny spowodowała uchylenie tego stanowiska przez Radę. Pociągnęło to za sobą konieczność rewizji rekomendacji nr 78/2011 Prezesa Agencji.
Perindoprilum	Stanowisko RK Nr 93/2011 z	Stanowisko RK i Rekomendacja Prezesa AOTM zostały uchylone przez stanowisko RK Nr 98/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. i rekomendację Prezesa Agencji nr 82/2011 z	

	dnia 24 października 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 78/2011 z dnia 24 października 2011 r.	dnia 21 listopada 2011 r.
Nebiwolol (Nedal®)	Stanowisko RK Nr 44/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r.	Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego nebiwolol (Nedal®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca, w ramach wykazu leków refundowanych z 30% odpłatnością, z limitem na poziomie najtańszego leku w tej grupie. Uzasadnienie: Nebiwolol jest kolejnym lekiem z grupy selektywnych beta-adrenolityków, który wyróżnia się dodatkowym działaniem rozszerzającym naczynia obwodowe poprzez wpływ na procesy syntezy tlenu azotu, lek ten wykazał się skutecznością u chorych z niewydolnością serca w podeszłym wieku w szerokim przedziale frakcji wyrzucania lewej komory, brak jednak danych na jego przewagę w zakresie efektywności klinicznej nad innymi lekami z tej grupy (karwedilolem i bisoprololem). Nedal® jest lekiem generycznym, w związku z czym może być refundowany z limitem ceny na poziomie najtańszego leku w tej grupie.
Aliskiren (Rasilez®)	Stanowisko RK Nr 21/06/2009 z dnia 16 marca 2009r.	Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych aliskirenu (Rasilez®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego, w ramach wykazu leków refundowanych. Uzasadnienie: Aliskiren jest nowym lekiem charakteryzującym się unikalnym mechanizmem działania poprzez blokowanie reniny. Dostępne badania kliniczne tego leku wskazują na podobną do innych leków blokujących układ renina-angiotensyna redukcję ciśnienia tętniczego oraz podobny profil bezpieczeństwa. Dotyczą one jednak zbyt krótkiego okresu leczenia, co nie pozwala na pełną ocenę efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii. Obecnie brak danych na temat wpływu aliskirenu na twarde punkty końcowe w postaci zdarzeń sercowo-naczyniowych, stanowiących główne powody leczenia nadciśnienia tętniczego. Przedstawiona analiza ekonomiczna nie pozwala na wnioskowanie co do efektywności kosztowej. Natomiast koszt terapii jest wysoki i nie znajduje uzasadnienia w lepszej efektywności klinicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania aliskirenu ze środków publicznych.
Leki złożone: walsartan z hydrochlorotiaz ydem oraz telmisartan z hydrochlorotiaz ydem	Stanowisko RK Nr 39/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.	Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych leków złożonych składających się z walsartanu z hydrochlorotiaz ydem oraz telmisartanu z hydrochlorotiaz ydem w leczeniu nadciśnienia tętniczego z refundacją 50% i z limitem na poziomie najtańszego sartanu. Uzasadnienie: Skuteczność kliniczna (obniżenie ciśnienia krwi) przy stosowaniu leku złożonego jest większa, niż po zastosowaniu każdego leku z osobna.
Lek złożony: amlodypina i walsartan (Exforge®)	Uchwała RK Nr 17/05/2008 z dnia 11 kwietnia 2008 r.	Zalecenia: Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie preparatu złożonego Exforge zawierającego amlodypinę i walsartan na liście leków refundowanych z 50% refundacją na poziomie limitu nieodbiegającego od limitu stosowanego w przypadku walsartanu. Uzasadnienie: Rada uznała, iż preparat Exforge ma większą skuteczność niż amlodypina lub walsartan stosowane w monoterapii. We wniosku proponowana jest cena Exforge równa cenie walsartanu. Poprawa stosowania się pacjentów do zaleceń przy stosowaniu preparatu zawierającego oba leki w porównaniu do terapii prowadzonej dwoma oddzielnymi lekami (amlodypina + walsartan), przy mniejszym koszcie niż przy jednoczesnym stosowaniu obu składników uzasadnia finansowanie na rekomendowanym poziomie.

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Nadciśnienie tętnicze pierwotne (ICD 10: I10) 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.

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

Za prawidłowe przyjmuje się wartości ciśnienia tętniczego: skurczowego <140 mmHg i rozkurczowego <90 mmHg. O łagodnym nadciśnieniu tętniczym mówimy gdy przyjmuje się wartość SBP 140-159 i/lub DBP 90-99, o umiarkowanym gdy SBP wynosi 160-179 i/lub DBP 100-109.

Tabela 3. Karta ryzyka sercowo-naczyniowego

Inne czynniki ryzyka, SUN lub choroba	Ciśnienie tętnicze (mm Hg)				
	Prawidłowe SBP 120-129 i/lub DBP 80-84	Wysokie prawidłowe SBP 130-139 i/lub DBP 85-89	Stopień 1 SBP 140-159 i/lub DBP 90-99	Stopień 2 SBP 160-179 i/lub DBP 100-109	Stopień 3 SBP ≥ 180 i/lub DBP ≥110
Bez innych czynników ryzyka	ryzyko przeciętne	ryzyko przeciętne	małe ryzyko dodane	umiarkowane ryzyko dodane	duże ryzyko dodane
1-2 czynniki ryzyka	małe ryzyko dodane	małe ryzyko dodane	umiarkowane ryzyko dodane	umiarkowane ryzyko dodane	bardzo duże ryzyko dodane
≥3 czynniki ryzyka, ZM, SUN lub cukrzyca	umiarkowane ryzyko dodane	duże ryzyko dodane	duże ryzyko dodane	duże ryzyko dodane	bardzo duże ryzyko dodane
Potwierdzona ChSN lub choroba nerek	bardzo duże ryzyko dodane	bardzo duże ryzyko dodane	bardzo duże ryzyko dodane	bardzo duże ryzyko dodane	bardzo duże ryzyko dodane

Epidemiologia

Rozkład ciśnienia tętniczego, w populacji dorosłych Polaków (wg NATPOL III PLUS, 2002): nadciśnienie tętnicze – 29%, ciśnienie prawidłowe – 21%, ciśnienie optymalne – 20%.

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego wzrasta wraz z wiekiem: 18-30 lat – 5%, 31-44 lat -15%, 45-65 lat – 45%, >65 lat – 59%. W badaniu WOBASZ nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 42% mężczyzn i 33% kobiet.

Ciśnienie tętnicze jest wyższe u mężczyzn niż u kobiet przed menopauzą, natomiast kobiety po menopauzie mają ciśnienie tętnicze zbliżone lub wyższe niż mężczyźni.

Etiologia i patogeneza

Patogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa, a przyczyną rozwoju choroby może być genetycznie uwarunkowane lub środowiskowe zaburzenie działania jednego lub kilku układów uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego. Istotną rolę w rozwoju ciśnienia tętniczego odgrywają:

- układ renina-angiotensyna-aldosteron
- układ współczulny
- peptydy natriuretyczne
- substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyniowy.

Ich działania są ze sobą ściśle powiązane na zasadzie sprzężeń zwrotnych, ulegających zaburzeniu w przebiegu nadciśnienia tętniczego, co prowadzi do ustalenia ciśnienia krwi na wyższym poziomie.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny niepowikłanego nadciśnienia tętniczego jest mało charakterystyczny. W większości przypadków nadciśnienie pierwotne przez wiele lat przebiega bezobjawowo. Chorzy często zgłaszają ból głowy, zaburzenia snu lub łatwe męczenie się.

Diagnostyka

Pomiary ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne (mogą ujawnić zaburzenia towarzyszące nadciśnieniu np.: hiperglikemia, dyslipidemia, hiperurykemia, mikroalbuminuria), EKG, Rtg klatki piersiowej, badanie dna oka.

Leczenie i cele leczenia

Podstawowym celem terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinno być zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności leczenie nadciśnienia tętniczego powinno prowadzić do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego do wartości prawidłowych.

O sposobie postępowania decydują:

- 1) wysokość ciśnienia tętniczego
- 2) rodzaj powikłań narządowych
- 3) choroby współistniejące.

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego:

- 1) <140/90 mmHg – u wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze
- 2) <130/80 mmHg – u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą oraz u chorych obciążonych dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, tj. po przebytym udarze mózgu, zawale serca, z niewydolnością nerek lub z białkomoczem; w stanowisku ESH z 2009 r. zwrócono uwagę na to, że zalecenia, aby obniżyć skurczowe ciśnienie tętnicze <13 mmHg u chorych na cukrzycę i u chorych obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (przebyte zdarzenie sercowo-naczyniowe) może być zasadne, ale dotychczas nie jest poparte jednoznacznymi wynikami badań. Eksperti ESH stwierdzają, że na podstawie obecnie dostępnych danych uzasadnione wydaje się zalecenie obniżania ciśnienia tętniczego do wartości w przedziale 130-139/80-85 mmHg (być może bliżej dolnej granicy tego przedziału) u wszystkich z nadciśnieniem tętniczym.

Zasady ogólne leczenia nadciśnienia tętniczego:

- 1) Zmiany stylu życia (zmniejszenie i normalizacja masy ciała, modyfikacja diety, zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia soli kuchennej, zmniejszenie spożycia alkoholu, zaprzestanie palenia)
- 2) Stosowanie leków hipotensyjnych
- 3) Zwalczanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – w razie wskazań leczenie hipolemizujące i przeciwpłytkowe.

Tabela 4. Zasady wdrażania leczenia przeciwnadciśnieniowego w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz ryzyka sercowo-naczyniowego

Wartość ciśnienia tętniczego [mm Hg]	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 ≥180/110
Sytuacja kliniczna	Postępowanie nefarmakologiczne i farmakoterapia hipotensyjna			
Brak czynników ryzyka	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia; po 3 m-cach, gdy ciśnienie ≥140/90 mm Hg - farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia
1-2 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	
≥3 czynniki ryzyka (zespół metaboliczny/cukrzyca/SUN)	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	

SUN - subkliniczne uszkodzenie narządowe

*w przypadku wysokiego prawidłowego ciśnienia tętniczego wskazana farmakoterapia lekami o działaniu hipotensyjnym z innych wskazań niż wysokość BP (terapia powikłań sercowych, prewencja sercowo-naczyniowa)

Zasady rozpoczynania leczenia hipotensyjnego u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym:

- 1) U osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym bez współistniejącej cukrzycy lub choroby układu sercowo-naczyniowego nie ma dostępnych badań wskazujących korzyści ze stosowania leczenia hipotensyjnego inne niż opóźnienie rozwoju nadciśnienia tętniczego
- 2) Rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego u chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym nie opiera się na dowodach z badań prospektywnych; należy jednak zalecić rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego u chorych z powikłaniami narządowymi
- 3) W przypadku stosowania leczenia hipotensyjnego u chorych z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową bez nadciśnienia tętniczego brak jednoznacznych doniesień; konieczne są dalsze badania.

Leki przeciwnadciśnieniowe:

Główne grupy leków przeciwnadciśnieniowych, uznanych w wytycznych jako podstawowe do stosowania w monoterapii i leczeniu skojarzonym:

- 1) Diuretyki
- 2) β -blokery
- 3) Blokery kanału wapniowego
- 4) Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)
- 5) Blokery receptora angiotensynowego (ARB)

W zależności od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, wyjściowej wysokości ciśnienia tętniczego i jego wartości docelowych, farmakologiczne leczenie hipotensyjne można rozpocząć od zastosowania 1 leku w małej dawce (dowolny z ww. 5 głównych grup leków – chyba że istnieją dodatkowe wskazania lub szczególne przeciwwskazania do wyboru leku z określonej grupy) albo 2 leków w małych dawkach.

Większość leków hipotensyjnych wywołuje pełen efekt hipotensyjny po kilku tygodniach przyjmowania, dlatego skuteczność zastosowanego leczenia należy ocenić po upływie 2-4 tygodni. Znaczna większość chorych na nadciśnienie tętnicze wymaga leczenia skojarzonego. U $\geq 15-20\%$ chorych konieczne jest stosowanie ≥ 3 leków hipotensyjnych.

Przebieg naturalny i rokowanie

Nadciśnienie tętnicze pierwotne może mieć różny przebieg. U niektórych przez długi czas ma charakter chwiejny i nie powoduje powikłań narządowych, u innych zaś od początku ma charakter utrwalony i prowadzi do powikłań narządowych.

Podwyższone ciśnienie zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych. Ciśnienie skurczowe wyższe o 20 mmHg lub rozkurczowe wyższe o 10 mmHg wiąże się z ok. 2-krotnie wyższym ryzykiem zgonu z przyczyn naczyniowych – nieco wyższym u osób młodszych, a mniejszym u starszych.

Źródło: Januszewicz 2011, rek_klin_ESH_ESC_2007, rek_klin_PTNT_2011

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Inhibitory kanału wapniowego stanowią dużą grupę preparatów o zróżnicowanej strukturze i właściwościach farmakologicznych. Historia ich stosowania w terapii nadciśnienia tętniczego sięga 1975 roku, kiedy po raz pierwszy zarejestrowano nifedypinę.

Od tego czasu powstało kilka generacji leków należących do tej grupy. Różnice między poszczególnymi generacjami polegają na:

- a) czasie działania leku (generacja I – leki o krótkim czasie działania, generacja II, III – dłuższy czas działania),
- b) selektywności naczyniowej (najmniejszą selektywność naczyniową wykazują należące do I-szej generacji werapamil i diltiazem),
- c) stopniu upośledzenia kurczliwości mięśnia sercowego (najsilniejsze działanie inotropowe ujemne ujawniają werapamil i diltiazem).

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

Najefektywniejszym profilem działania cechują się leki zaliczane do III generacji (amlodypina, nimodypina, lacydypina, manidypina oraz wprowadzona do leczenia w krajach Europy, Azji i Ameryki lerkanidypina).

Źródło: Kosicka 2006

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanych produktu/ów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Primacor, tabletki powlekane 10 mg, 60 szt., kod EAN 5909990801886; Primacor, tabletki powlekane 20 mg, 60 szt., kod EAN 5909990875252
Substancja czynna	chlowoderek lerkanidypiny
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Lerkanidypina to antagonistą kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny, hamującym przez błonowy transport jonów wapnia do komórek serca i mięśni gładkich. Działanie hipotensyjne jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych co powoduje zmniejszenie całkowitego odwodowego oporu naczyniowego.

Źródło: ChPL

Oprócz wnioskowanego opakowania 60 tabl. na terytorium Polski dopuszczone do obrotu są także inne opakowania.

Tabela 6. Inne niż wnioskowane opakowanie leku Primacor® dopuszczone do obrotu w Polsce.

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.
Primacor*	Lercanidipini hydrochloridum	tabletki powlekane	10 mg	14 tabl. 28 tabl. 90 tabl.	Rp
			20 mg	7 tabl. 14 tabl. 28 tabl. 35 tabl. 42 tabl. 50 tabl. 56 tabl. 90 tabl. 98 tabl. 100 tabl.	

Źródło: Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 8 marca 2012r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2012&act=6>)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Produkt	Primacor 10 mg	Primacor 20 mg
Procedura rejestracyjna	niecentralna	
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu /data przedłużenia pozwolenia	26.03.2002/ 27.02.2007/ 12.12.2008	16.11.2010
Wnioskowane wskazanie	Leczenie łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego samoistnego	
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka dobową to 10 mg (doustnie, co najmniej 15 przed posiłkiem). Dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę, w zależności od skuteczności produktu u danego pacjenta.	

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	-	-
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość (alergia) na substancję czynną (lerkanidypinę), pochodne dihydropirydyny lub którykolwiek ze składników pomocniczych produktu leczniczego Primacor;</p> <p>Ciąża i okres karmienia piersią;</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji;</p> <p>Zwężenie drogi odpływu krwi z lewej komory serca;</p> <p>Nie leczona zastoinowa niewydolność serca;</p> <p>Niestabilna dusznica bolesna;</p> <p>Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby;</p> <p>Świeży zawał mięśnia sercowego i okres 1 miesiąca od jego wystąpienia;</p> <p>Jednoczesne stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z silnym inhibitorem cytochromu CYP3A4; - z cyklosporyną; - z sokiem grejpfrutowym. 	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną (lerkanidypiny chlorowodorek), pochodne dihydropirydyny lub którykolwiek z pozostałych składników produktu leczniczego Primacor,</p> <p>jeśli u pacjenta występowały reakcje alergiczne na leki podobne do leku Primacor (takie jak: amlodypina, nikardypina, felodypina, izradypina, nifedypina lub lacydypina),</p> <p>ciąża oraz okres karmienia piersią,</p> <p>kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji,</p> <p>jeśli u pacjenta występują niektóre choroby serca: zwężenie drogi odpływu krwi z lewej komory serca, nie leczona zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dusznica bolesna (dusznica spoczynkowa lub o postępującym nasileniu),</p> <p>w ciągu miesiąca od zawału serca,</p> <p>ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby,</p> <p>jednoczesne stosowanie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - silnym inhibitorem cytochromu CYP3A4, - lekami przeciwgrzybiczymi (takimi jak ketokonazol lub itraconazol), - antybiotykami makrolidowymi (takimi jak erytromycyna lub troleandomycyna), - lekami przeciwwirusowymi (takimi jak rytonawir), - cyklosporyną, - sokiem grejpfrutowym.

Źródło: ChPL

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt	Primacor 10 mg	Primacor 20 mg
Cena zbytu netto	■	■
Kategoria dostępności refundacyjnej	■	
Poziom odpłatności	■	
Grupa limitowa	■	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	-	-

Źródło: Załącznik AW - 4

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), 2011	<p>Podstawowym celem prowadzonej terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinno być zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności leczenie nadciśnienia tętniczego powinno prowadzić do obniżenia BP do wartości prawidłowych lub jeśli to możliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Globalna strategia leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna obejmować skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.</p> <p>W przypadku stwierdzenia nadciśnienia 2. lub 3. stopnia (BP \geq 160 i/lub 100 mmHg) potwierdzonego kilkoma pomiarami, można niezwłocznie wdrożyć leczenie farmakologiczne. Przy niższych wartościach ciśnienia należy wdrożyć postępowanie nefarmakologiczne, a decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego powinna zostać podjęta po dokonaniu pełnej stratyfikacji ryzyka pacjenta i ocenie efektów postępowania nefarmakologicznego. W odróżnieniu od lat poprzednich, aktualne zalecenia nie sugerują konieczności rutynowego wdrażania farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym (130-139/85-89 mmHg) i towarzyszącym zespołem metabolicznym, cukrzycą i/lub chorobami układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Dihydropirydynowi antagoniści wapnia to preferowane leki pierwszego wyboru w leczeniu osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem, w tym także z izolowanym nadciśnieniem skurczowym.</p> <p>W nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia w przypadku przeciwwskazań do blokerów układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron) stosuje się leczenie skojarzone takie jak: antagonistą wapnia+diuretyk tiazydowy i β-adrenolityk+antagonista wapnia (pochodna dihydropirydyny).</p> <p>W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym podstawową terapią trójlekową jest połączenie leku blokującego układ RAA, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego. Preparaty złożone są polecane zamiast monoterapii, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i/lub z chorobami współistniejącymi, kiedy korzystne jest jednoczesne działanie obu składników (lek blokujący układ RAA z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym).</p> <p>Źródło: rek_klin_PTNT_2011</p>
Polska	Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia (PFPCUK), brak daty	<p>W nadciśnieniu tętniczym terapię rozpoczyna się od podania preparatu z jednej z pięciu grup leków hipotensyjnych, w tym antagonistów wapnia. Leczenie można także rozpocząć od produktu złożonego. Preferowane są produkty długo działające. Ponadto u większości chorych z nadciśnieniem umiarkowanym i ciężkim wskazane jest leczenie skojarzone m.in.: antagonistą wapnia i inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE).</p> <p>Źródło: rek_klin_PFP</p>
Międzynarodowa	Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), 2007	<p>Niskie dawki antagonistów kanału wapniowego (podobnie jak diuretyków tiazydowych, inhibitorów ACE, β-blokerów) są zalecane jako I linia leczenia u pacjentów z trwałym podwyższeniem krwi \geq 140/90 (jeżeli nie można go obniżyć poprzez modyfikację stylu życia z pomocą specjalisty przez 4-6 miesięcy) lub \geq 130/80 mm Hg w celu jego redukcji, a także ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Antagoniści kanału wapniowego (pochodne dihydropirydyny) zalecane są do stosowania u starszych pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym oraz osób rasy negroidalnej.</p> <p>Źródło: rek_klin_WHO_2007</p>
Międzynarodowa	Światowa Organizacja Zdrowia/International Society of Hypertension WHO/ISH, 2003	<p>Dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego stosowane są u starszych pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. W monoterapii mogą one bardziej obniżać ciśnienie krwi u Afro-Amerykanów i osób starszych niż inhibitory ACE czy β-blokerzy.</p> <p>Źródło: rek_klin_WHO_ISH_2003</p>
Europa	European Society of Hypertension i European Society of Cardiology (ESH i ESC), 2007, 2003	<p>Leki z grupy antagonistów wapnia (podobnie jak diuretyki tiazydowe, β-blokerzy, inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny) są odpowiednie we wstępnym i podtrzymującym leczeniu nadciśnienia zarówno w monoterapii (niewielkie nadciśnienie lub umiarkowane całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe), jak i terapii skojarzonej (nadciśnienie 2. i 3. stopnia lub wysokie/bardzo wysokie całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe). Antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny) są preferowane w leczeniu nadciśnienia u kobiet w ciąży i osób rasy negroidalnej oraz izolowanego nadciśnienia skurczowego (u starszych).</p> <p>Źródło: rek_klin_ESH_ESC_2007, rek_klin_ESH_ESC_2003</p>

Argentyna	La Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), 2011	Dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego zalecane są do stosowania w izolowanym nadciśnieniu skurczowym (osoby w podeszłym wieku) i w nadciśnieniu u kobiet w ciąży. Źródło: rek_klin_argentyna_2011
Malezja	Hypertension Guideline Working Group (HGWG), 2011	Blokery kanału wapniowego, w tym lerkaniidypina (obok inhibitorów ACE, ARB i diuretyków) są lekami z wyboru w I linii leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z nieskomplikowanym nadciśnieniem. Mogą być także dodawane do leczenia nadciśnienia 2. stopnia (β-blokerami, inhbitorami ACE/ARB), gdy monoterapia jest niewystarczająca. Terapia oparta na blokerach kanału wapniowego jest preferowana w pierwotnej prewencji nadciśnienia i zawału. Są one jedną z pięciu głównych klas leków (diuretyków, β-blokerów, inhibitorów ACE i ARB) stosowanych w nadciśnieniu, które wykazują redukcję wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u starszych pacjentów. Źródło: rek_klin_HGWG_2011
Kanada	Canadian Hypertension Educational Program (CHEP), 2011	Długo działające blokery kanału wapniowego (obok diuretyków tiazydowych, β-blokerów, inhbitorów ACE i ARB) są zalecane w I linii leczenia nadciśnienia. Skojarzenie leków stosowanych w terapii początkowej rozważa się, gdy skurczowe ciśnienie krwi jest ≥ 20 mm Hg lub rozkurczowe ≥ 10 mm Hg ponad wartość docelową ($< 140/90$ mm Hg). Długo działające dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (obok diuretyków, ARB) są zalecane w leczeniu: początkowym jako monoterapia i kolejnych liniach jako terapia skojarzona w izolowanym nadciśnieniu skurczowym. Źródło: rek_klin_CHEP_2011
Kanada	British Columbia Medical Association (BCMA), 2008	Długo działające dihydropirydyny inhibitora kanału wapniowego w skojarzeniu z inhbitorami ACE lub ARB są stosowane w przypadku nieodpowiednio kontrolowanego ciśnienia krwi. Inhbitory kanału wapniowego preferowane są w II linii leczenia pacjentów z grupy ryzyka lub z historią udaru. Źródło: rek_klin_BCMA_2008
Stany Zjednoczone	<i>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)¹, 2011</i>	Antagoniści wapnia są zalecane do stosowania u starszych pacjentów z nadciśnieniem (których profil choroby oparty jest na rosnącej sztywności tętnic i zaburzeń czynności rozkurczowych) z współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Ta grupa leków skutecznie obniża ciśnienie krwi u osób rasy negroidalnej i zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe, szczególnie wystąpienie zawału. W przypadku ciężkiego i skomplikowanego nadciśnienia racjonalne jest stosowanie terapii skojarzonej opartej m.in. na antagoniście wapnia. Źródło: rek_klin_ACCF/AHA/2011
Stany Zjednoczone	American Heart Association (AHA), 2010	Monoterapia blokerem kanału wapniowego (lub diuretykiem) jest preferowana w przypadku podwyższonego ciśnienia krwi ≤ 10 mm Hg powyżej poziomu docelowego ($< 135/85$ mm Hg) u pacjentów rasy negroidalnej. Jeżeli ciśnienie krwi przekracza poziom docelowy $> 15/10$ mm Hg to zaleca się terapię dwulekową m.in. blokerem kanału wapniowego i blokerem układu renina-angiotensyna (RAS). Źródło: rek_klin_AHA_2010
Stany Zjednoczone	Heart Failure Society of America (HFSA), 2010	Blokery kanału wapniowego powinny być rozważone w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca przy zachowanej frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nadciśnieniem ² . Źródło: rek_klin_HFSA_2010
Stany Zjednoczone	American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), 2006	Terapia skojarzona z blokerem kanału wapniowego (diuretykiem, β-blokerem adrenergicznym, inhbitorami ACE) jest preferowanym leczeniem początkowym u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą ³ . Źródło: rek_klin_AACE_2006

¹ We współpracy z American Academy of Neurology (AAN), American College of Physicians (ACP), American Geriatrics Society (AGS), American Society of Hypertension (ASH), American Society of Nephrology (ASN), American Society for Preventive Cardiology (ASPC), Association of Black Cardiologists (ABC) i European Society of Hypertension (ESH).

² Poziom dowodów C: opinia ekspercka, wyniki badania obserwacyjnego, raporty dotyczące bezpieczeństwa (duża skala stosowania leczenia) w praktyce.

³ Rekomendacja stopnia A: jednorodne dowody naukowe z wielu dobrze zaprojektowanych RCT/jednorodne dowody naukowe z wielu dobrze zaprojektowanych kohortowych badań kontrolowanych/ ≥ 1 miarodajny poziom 1 publikacji demonstrującej korzyść \gg ryzyko.

Stany Zjednoczone	National Heart, Lung and Blood Institute, (NHLBI), 2004	W leczeniu nadciśnienia 1. stopnia można rozważyć podanie monoterapii lub terapii skojarzonej blokerami kanału wapniowego. W leczeniu nadciśnienia 2. stopnia oraz nadciśnienia występującego z chorobami współistniejącymi stosuje się kombinacje ≥ 2 leków m.in. blokeru kanału wapniowego. Źródło: rek_klin_NHLBI_2004
Wielka Brytania	Wielka Brytania, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011, 2006 ⁴ ; National Clinical Guideline Centre (NCGC), 2011	Blokery kanału wapniowego zaleca się do stosowania w I linii leczenia nadciśnienia u pacjentów powyżej 55 roku życia oraz osób rasy czarnej pochodzących z Afryki lub Karaibów w każdym wieku. Podaje się je także w kombinacji z innymi substancjami w przypadku nieuzyskania kontroli po wcześniejszym leczeniu (w II linii leczenia razem z: inhibitorem ACE lub blokerem receptora angiotensyny II (ARB); w III linii terapii z: inhibitorem ACE lub ARB i diuretykiem tiazydowym; w IV linii leczenia z: inhibitorem ACE lub ARB oraz diuretykiem i rozważa się dodanie czwartego leku obniżającego ciśnienie i/lub poradę ekspercką). Źródło: rek_klin_NICE_2011, rek_klin_NICE_2006, rek_klin_NCGC_2011
Wielka Brytania	Wielka Brytania, Uniwersytet Cambridge/Szpital Uniwersytecki (UC/CUH), 2010	Blokery kanału wapniowego, w tym lerkanidypina są zalecane w I linii leczenia nadciśnienia u pacjentów ≥ 55 roku życia lub rasy negroidalnej oraz w kolejnych liniach jako terapia skojarzona. Źródło: rek_klin_UC_CUH_2010
Wielka Brytania	British Hypertension Society (BHS), 2004, 1999	Dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego zalecane są do stosowania w I linii leczenia starszych pacjentów (≥ 55 lat) z izolowanym nadciśnieniem skurczowym lub osób rasy negroidalnej w każdym wieku. Mogą być także stosowane w kolejnych liniach leczenia w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie, jeżeli kontrola uzyskana po wcześniej stosowanych lekach jest niewystarczająca. Źródło: rek_klin_BSH_2004, rek_klin_BSH_1999
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS), 2010	Inhibitory wapnia (pochodne dihydropirydyn długodziałających) są zalecane do stosowania w I linii leczenia pacjentów z nadciśnieniem skurczowym i osób w podeszłym wieku. W przypadku stosowania kombinacji podaje się je z β -blokerem, inhibitorem ACE lub diuretykiem tiazydowym. Źródło: Rek_klin_HAS_2010
Francja	Prescrire, 2010, 2001	Lercanidypina (produkt Lercan® i Zandip®) to ósmy dihydropirydynowy bloker kanału wapniowego, który wprowadzono do obrotu na terenie Francji w celu leczenia nadciśnienia. Niniejsza substancja czynna nie dostarcza dodatkowej korzyści w porównaniu z aktualnie stosowanymi lekami pod względem skuteczności lub profilu bezpieczeństwa. W przeciwieństwie do innych leków nadciśnieniowych nie wykazano jeszcze, że lerkanidypina redukuje zachorowalność lub śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Oznaczono ją jako substancję nie wnoszącą nic nowego („nothing new”) w leczeniu nadciśnienia. W 2010 r. podano, że w praktyce klinicznej lerkanidypina nie jest inhibitorem kanału wapniowego pierwszego wyboru, preferuje się podawanie amlodypiny ⁵ . Źródło: Rek_klin_Prescrire_2001, rek_klin_PRescrire_2010
Australia	Heart Foundation (HF), 2010	Dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego, w tym lerkanidypina (obok inhibitorów ACE/ARB, diuretyków tiazydowych) są zalecane do leczenia początkowego i podtrzymującego u pacjentów z nieskomplikowanym nadciśnieniem. Blokery kanału wapniowego są także stosowane w skojarzeniu z innymi lekami (inhibitorem ACE lub ARB i/lub niskie dawki diuretyku tiazydowego) w przypadku nieosiągnięcia docelowego ciśnienia krwi. Źródło: rek_klin_HF_2010

⁴ Zalecenia kliniczne przygotowane we współpracy z British Hypertension Society i National Collaborating Centre for Chronic Conditions.

⁵ Informacja oznaczona +: substancja o udowodnionej skuteczności, ale względnej użyteczności: substancje o tym samym działaniu oceniono lepiej; ryzyko nadużycia ograniczone.

Hiszpania	Osakidetza i Department of Health Administration of the Autonomous Region of the Basque Country (O/DHAARBC), 2007	Dihydropirydyny są skuteczną alternatywą dla diuretyków tiazydowych w leczeniu pacjentów powyżej 60 roku życia z izolowanym nadciśnieniem skurczowym ⁶ . Antagoniści wapnia mogą być leczeniem alternatywnym dla diuretyków w nieskomplikowanym nadciśnieniu ⁷ . W przypadku nieskuteczności terapii opartej na pojedynczym leku stosuje się kombinację: diuretyków, β -blokerów, antagonistów wapnia – połowa dawki lub inhibitorów ACE lub ARB – zwykła dawka ⁸ . Źródło: rek_klin_hiszpania_2007
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2007	Są 4 główne klasy leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia, w tym blokery kanału wapniowego (tiazydy, inhibitory ACE, ARB), które mają porównywalną skuteczność między sobą oraz są efektywniejsze niż β -blokery w redukcji zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe i śmiertelności na jednostkę spadku ciśnienia krwi. Ponadto niniejsze zalecenia odwołują się do wytycznych NICE 2006 (patrz powyżej). Źródło: rek_klin_SIGN_2007

⁶ Poziom rekomendacji: A: co najmniej meta analiza, przegląd systematyczny lub badanie kliniczne sklasyfikowane jako 1++ (wysokiej jakości meta analiza, przegląd systematyczny RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem odchylenia) i bezpośrednio zastosowane do zalecanej populacji docelowej lub silne dowody naukowe składające się z badań sklasyfikowanych jako 1+ (dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub dobrze przeprowadzonych badań klinicznych z małym ryzykiem odchylenia) i spójnych ze sobą.

⁷ Poziom rekomendacji B: silne dowody naukowe składające się z badań sklasyfikowanych jako 2++, bezpośrednio zastosowanych do populacji docelowej i wykazujących dużą spójność ze sobą; lub dowody naukowe ekstrapolowane z badań sklasyfikowanych jako 1++ lub 1+ (jw.).

⁸ Poziom rekomendacji A: jw.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie łagodnego do umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	<p>" Karnidin (lerkanidypina). Ponadto w Polsce zarejestrowane są liczne preparaty amlodypiny, lacydypiny i felodypiny"</p>	<p>„Karnidin zawiera również lerkandypinę. W praktyce osoby leczone lerkandypiną mogą być w przeważającej większości przypadków leczone preparatem amlodypiny lub lacydypiny.”</p>	<p>„Tańszym preparatem lerkandypiny jest Karnidin. Najtańszym preparatem amlodypiny jest Norvasc”</p>	<p>„Pięć głównych grup leków przeciwnadciśnieniowych (diuretyki, leki β-adrenolityczne, antagoniści wapnia, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, blokery receptora aniotensyny II), od których zaczyna się terapię nadciśnienia tętniczego i które stanowią podstawę leczenia skojarzonego, ma podobną skuteczność hipotensyjną (zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego - Nadciś Tęt 2011; 15: 55). Lerkandypina ma podobną skuteczność hipotensyjną jak amlodypina (Drugs. 2003;63:2449-72, Cardiovasc Ther. 2008;26:2-9), najczęściej stosowany antagonistą wapnia w leczeniu osób z nadciśnieniem tętniczym.”</p>	<p>„W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (Nadciś Tęt 2011; 15: 55) wymieniono pięć głównych grup leków przeciwnadciśnieniowych: diuretyki, leki β-adrenolityczne, antagoniści wapnia, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, blokery receptora aniotensyny II. Od tych leków rozpoczyna się leczenie nadciśnienia tętniczego. Leki te stanowią też podstawę terapii złożonej.</p> <p>Primacor może być porównywany z lekami z wszystkich wymienionych grup. Jednak najlepiej porównywać go z lekami o takim samym mechanizmie działania, tj. z amlodypiną, lacydypiną oraz felodypiną.”</p>

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce leków zawierających amlodypinę (komparator wskazany przez wnioskodawcę) – lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania pozarejestracyjne	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy	
Amlodipinum	Adipine, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642267	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	10,8	15,48	15,48	Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia; W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon) W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)	30%	4,64	
	Adipine, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642311		5,51	8,21	8,03			2,59	
	Agen 10, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991099022		12,1	16,87	16,05			5,64	
	Agen 5, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991098926		5,94	8,68	8,03			3,06	
	Aldan, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008635		8,1	10,99	8,03			5,37	
	Aldan, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008734		12,88	17,71	16,05			6,48	
	Amlodipine Arrow 10, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990057399		9,72	14,33	14,33			4,3	
	Amlodipine Arrow 5, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990057351		4,97	7,64	7,64			2,29	
	Amlodipine Bluefish, tabl. , 5 mg	30 tabl.	5909990800469		4,75	7,39	7,39			-	2,22
	Amlodipine Bluefish, tabl. , 10 mg	30 tabl.	5909990800551		9,4	13,98	13,98			-	4,19
	Amlodipine Teva, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721580		4,97	7,64	7,64			W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)	2,29
	Amlodipine Teva, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721603		10,8	15,48	15,48			Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia; W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)	4,64
	Amlomyl, tabl. , 5 mg	30 tabl.	5909990842476		5,08	7,76	7,76			W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)	2,33
	Amlomyl, tabl. , 10 mg	30 tabl.	5909990842698		10,8	15,48	15,48			W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)	4,64
Amlonor, tabl. , 5 mg	30 tabl. (blist.)	5909990642618	5,18	7,86	7,86	Nadciśnienie tętnicze u dzieci	2,36				

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

Amlonor, tabl. , 10 mg	30 tabl. (blis.)	5909990642625		10,8	15,48	15,48	do 18 roku życia; W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)	4,64
Amlopin 10 mg, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990048977		15,12	20,1	16,05		8,87
Amlopin 5 mg, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990048939		8,64	11,56	8,03		5,94
Amlozek, tabl. , 5 mg	30 tabl. (1 blis.po 30 szt.)	5909990799718		12,96	16,18	8,03		10,56
Amlozek, tabl. , 10 mg	30 tabl. (1 blis.po 30 szt.)	5909990799817		17,82	23	16,05		11,77
Apo-Amlo 10, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990565993		11,8	16,55	16,05		5,32
Apo-Amlo 5, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990565986		5,83	8,56	8,03		2,94
Cardilopin, tabl. , 2,5 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990907311		4,95	6,52	4,01		3,71
Cardilopin, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990907410		9,94	12,96	8,03		7,34
Cardilopin, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990907519		16,46	21,54	16,05		10,31
Finamlox, tabl. , 5 mg	30 tabl.	5909990794430		4,86	7,51	7,51		-
Finamlox, tabl. , 10 mg	30 tabl. (blis.)	5909990794461		11,23	15,95	15,95	W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)	4,79
Lofral 10, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990636075		12,54	17,35	16,05		6,12
Lofral 5, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990636068		5,94	8,68	8,03		3,06
Normodipine, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990993017		6,24	9	8,03		3,38
Normodipine, tabl. , 10 mg	30 tabl.	5909990993116		11,34	16,05	16,05		4,82
Tenox, tabl. , 5 mg	90 tabl.	5909990421824		26,46	33,44	24,08		16,58
Tenox, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990963010		9,18	12,13	8,03	Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 18 roku życia; W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)	6,51
Tenox, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990963119		16,74	21,83	16,05		10,6
Vilpin, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990621217		5,83	8,56	8,03		2,94
Vilpin, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909991042912		11,99	16,76	16,05		5,53

Źródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30664>)

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

Tabela 12. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce leków z grupy 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny – leki dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania pozarejestracyjne	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Felodipinum	Plendil, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	28 tabl.	5909990344819	23,22	27,05	7,49	-	30%	21,81
	Plendil, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	28 tabl.	5909990344918	32,4	38,43	14,98	-		27,94
Lacidipinum	Lacipil, tabl. powł., 6 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990625697	25,92	30,78	11,24	-		22,91
	Lacipil, tabl. powł., 2 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990650521	12,96	15	3,75	-	12,38	
	Lacipil, tabl. powł., 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990650620	18,9	22,42	7,49	-	17,18	
Nitrendipinum	Nitrendypina EGIS, tabl. , 20 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990139613	5,66	8,38	8,03	W leczeniu pierwszoliniowym objawu Raynauda związanego z twardziną układową (Systemic Sclerosis - Related Raynaud's Phenomenon)	ryczałt	3,55
	Nitrendypina EGIS, tabl. , 20 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909990139620	11,34	16,05	16,05			6,4
	Nitrendypina EGIS, tabl. , 10 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990277216	3,83	5,32	4,01			4,51
	Nitrendypina EGIS, tabl. , 10 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909990277223	7,69	10,55	8,03			5,72
	Nitrendypina EGIS, tabl. , 20 mg	60 tabl. (4 blist.po 15szt.)	5909990694754	11,34	16,05	16,05			6,4
	Nitrendypina EGIS, tabl. , 20 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990694761	5,66	8,38	8,03			3,55
	Nitrendypina EGIS, tabl. , 10 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990694778	3,83	5,32	4,01			4,51
	Nitrendypina EGIS, tabl. , 10 mg	60 tabl. (4 blist.po 15szt.)	5909990694785	7,69	10,55	8,03			5,72

Źródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30664>)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Uzasadnienie dotyczące wyboru komparatorów znajduje się w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy.

[Redacted text]

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie problemu decyzyjnego i analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[Redacted]	[Redacted]	Biorąc pod uwagę uzasadnienie wnioskodawcy wybór komparatora można uznać za prawidłowy.



Źródło: Załącznik AW – 1

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

[Redacted text]

Tabela 14. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną antagonistów kanału wapniowego w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

			 
<p>Beckey 2007 <u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Cel: Przegląd literatury dotyczącej skuteczności, tolerancji i użyteczności lerkanidypiny w leczeniu nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach: MEDLINE (1966-wrzesień 2006), EMBASE (1980-wrzesień 2006), Current Contents/Clinical Medicine (24 tygodnie 2005-30 tygodni 2006).</p> <p>W przeglądzie nie przeprowadzono metaanalizy wyników.</p>	<p>Do przeglądu włączano publikacje badań klinicznych (zaślepionych i nie zaślepionych), abstrakty, artykuły pogładowe. Ograniczono się do tekstów publikowanych w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: Odnaleziono 11 badań , które spełniały kryteria włączenia do przeglądu oceniających efekt obniżenia ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego samoistnym nadciśnieniem, w podeszłym wieku.</p> <p>Kluczowe wyniki: W 2 badaniach z RCT, w których uczestniczyło około 400 pacjentów z nadciśnieniem od łagodnego do umiarkowanego, wykazano skuteczność lerkanidypiny podobną do nifedypiny i felodypiny po 4 tygodniach stosowania. W dłuższym badaniu Cafiero 1997 (12 miesięcy), zastosowanie lerkanidypiny 10 mg/d prowadziło do normalizacji ciśnienia krwi u 49% pacjentów po 4 tygodniach stosowania. Wyniki dużego wieloośrodkowego, otwartego badania Barrios 2002 (9059 pacjentów) potwierdziły wyniki obserwowane w poprzednich badaniach klinicznych. 64% pacjentów osiągnęło DBP poniżej 90 mm Hg i 32% uzyskało kontrolę ciśnienia tętniczego (<140/90 mm Hg). U pacjentów w podeszłym wieku, w przypadku stosowania lerkanidypiny stwierdzono porównywalne wyniki jak w przypadku lacidypiny i nifedypiny, uzyskując podobne obniżenie DBP. Lerkanidypina wywołuje mniej działań niepożądanych w stosunku do innych inh bitorów kanału wapniowego, zwłaszcza obrzęku. W badaniu Romito 2003 wykazano, że mniej pacjentów wycofało się z powodu działań niepożądanych w grupie otrzymującej lerkanidypinę (0,9%) i nifedypinę (3,8%) w porównaniu z grupą felodypiny (4,5%). Lerkanidypina wykazała również skuteczność podobną do innych, leków przeciwnadciśnieniowych takich jak: atenolol, kaptopril i losartanu.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Lerkanidypina może być opcją w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jak wskazuje aktualna literatura. Wskazano na konieczność przeprowadzenia innych zaślepionych badań RCT.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego przeszukali następujące systemy baz danych : [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]		Zgodna z zarejestrowanym wskazaniem
[REDACTED]	[REDACTED]		-
[REDACTED]	[REDACTED]		-
[REDACTED]		[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Nie przeprowadzono dodatkowej oceny bezpieczeństwa, do której włączono by badania o niższej wiarygodności. Zgodnie z Wytocznymi HTA do oceny bezpieczeństwa należy wykonać jak najszerszy przegląd bezpieczeństwa.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]		-

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono

[Redacted text]

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy porównanie lerkaniidypiny i amlodypiny

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy porównanie lerkaniidypiny i placebo

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe

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

* w badaniu dawkę powyżej 20 mg/d stosowano w okresie nie włączonym do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Źródło: Załącznik AW - 2

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

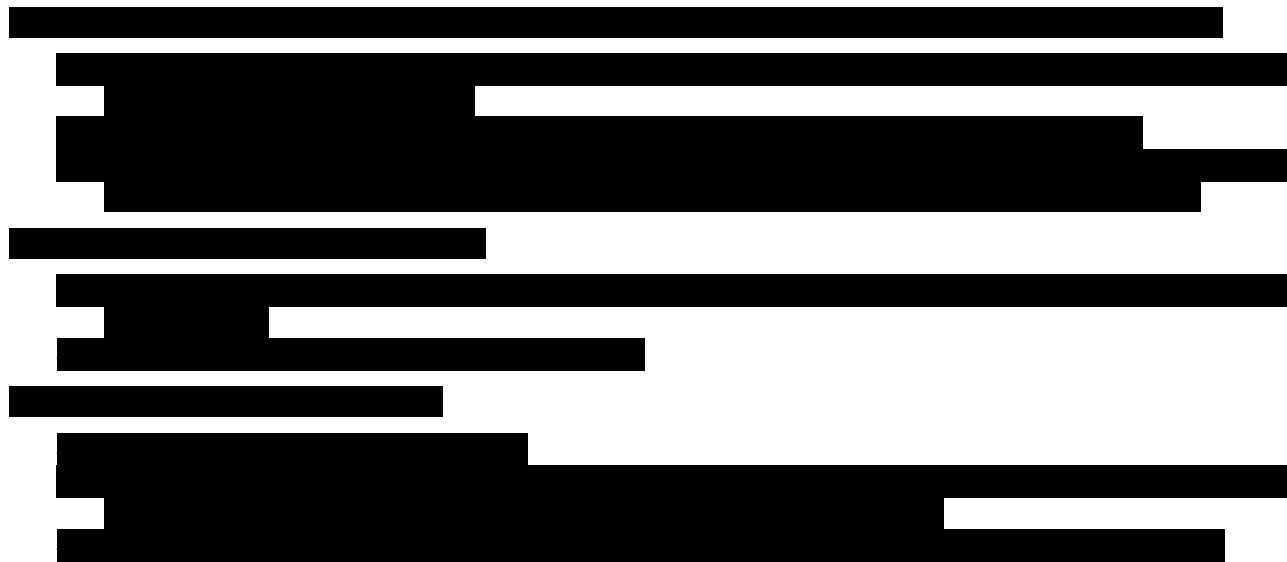
[REDACTED]

[REDACTED]

Źródło: Załącznik AW – 2

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej, a także graficznej. Dla niektórych punktów końcowych przeprowadzono metaanalizę wyników, przed wykonaniem której nie omówiono jednak stopnia i przyczyny niejednorodności badań. W niniejszej analizie weryfikacyjnej skorygowano zidentyfikowane błędy w obliczeniach wnioskodawcy.



Źródło: Załącznik AW - 2

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla porównania I [REDACTED]

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

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]																	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]																	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]																	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]																	
[redacted]																	
[redacted]																	

Porównanie skuteczności

Tabela 20.

[Redacted text block]

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ██████████

████████	████████							+	████████							+	████████									
	████████			████████					+	████████			████████				+	████████			████████				+	
	█	█	█	█	█	█	█			█	█	█	█	█	█			█	█	█	█	█	█	█		█
████████																										
████████																										
█	█	█	█	█	█	█	+	█	█	█	█	█	█	+	█	█	█	█	█	█	█					
████████																										
█	█	█	█	█	█	█	+								█	█	█	█	█	█	+					
█	█	█	█	█	█	█	+	█	█	█	█	█	█	+	█		█	█		█						
█															█		█	█		█	█					
█	█		█	█		█		█		█	█	█	█		█		█	█		█	█					
████████																										
█	█	█	█	█	█	█	+	█	█	█	█	█	█	+	█		█	█		█	+					
█															█		█	█		█	+					
█															█		█	█		█	+					
█	█	█	█	█	█	█	+	█	█	█	█	█	█	+	█		█			█						
█								█	█	█	█	█	█	+												

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

Kryterium	Kategoria I							Kryterium	Kategoria II							Kryterium				
	Podkategoria 1			Podkategoria 2					Podkategoria 1			Podkategoria 2								
	1	2	3	1	2	3	4		1	2	3	1	2	3	4					
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria III																				
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria IV																				
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria V																				
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

[Redacted]	[Redacted]							[Redacted]							[Redacted]									
	[Redacted]			[Redacted]				+	[Redacted]			[Redacted]				+	[Redacted]			[Redacted]				+
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

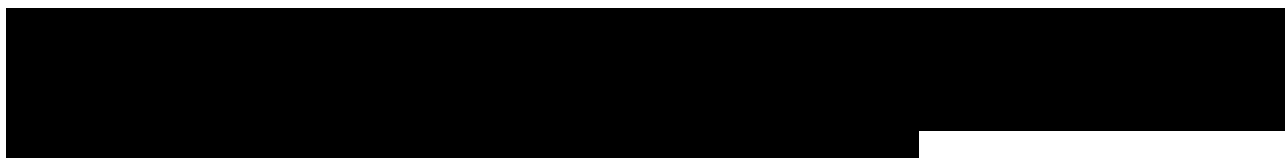
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Źródło: Załącznik AW - 2



3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie lerkanidypiny z amlodypiną

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

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

*dane z całego okresu badania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie [REDACTED]

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa [REDACTED]

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

██████	██████ ██████	██████	██████	██	██████		
██████	██████ ██████	██████	██████		██████		
	██████ ██████	██████	██████	██			
██████	██████ ██████	██	██████	██	██████		
██████	██████ ██████	██████	██████		██████		
	██████ ██████	██████	██████	██			
██████	██████ ██████	██	██████		██████		
	██████ ██████	██████	██████	██			
██████	██████ ██████	██	██████		██████		
	██████ ██████	██████	██████	██		██████	█
██████	██████ ██████	██	██████		██████		
	██████ ██████	██████	██████				
██████	██████ ██████	██████	██████		██████		
██████	██████ ██████	██████	██████		██████		
██████	██████ ██████	██████	██████		██████		
██████	██████ ██████	██████	██████		██████		
██████	██████ ██████	██████	██████		██████		
██████	██████ ██████	██	██████		██████		
██████	██████ ██████	██████	██████	██	██████		
██████	██████ ██████	██████	██████	██	██████		

Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa lerkanidypiny – badanie otwarte Barrios 2002 (badanie ELYPSE)

Badanie (otwarte, wieloośrodkowe, prospektywne) miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lerkanidypiny w dawce 10 mg/1x doba. Badanie trwało 3 miesiące i obejmowało pacjentów z 1. i

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

2. nadciśnienia tętniczego (N=9059). W trakcie badania uzyskano znaczące zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia krwi. Po 3 miesiącach, osiągnięto SBP 141,4 + / - 11,3 / DBP 83,1 + / - 6,9 mm Hg, a HR 75,2 + / - 8,2 uderzeń / min (p <0,001 w porównaniu z początkiem badania). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy (2,9%), obrzęk (1,2%), zaczerwienienie (1,1%).

Źródło: Becky 2007, Barrios 2002

Wyniki oceny bezpieczeństwa lerkanidypiny – [REDACTED]



Tabela 24. Wyniki oceny bezpieczeństwa – [REDACTED]

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



Źródło: Załącznik AW – 2, [REDACTED]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

U około 1,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Primacor® obserwowano wystąpienie działań niepożądanych.

Częstość występowania działań niepożądanych wg ChPL Primacor® 10, 20 mg		
Niezbyt często (>1/1000 <1/100)	Rzadko (>1/10 000 <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
<ul style="list-style-type: none">• obrzęki obwodowe;• bóle, zawroty głowy;• częstoskurcz, uczucie kołatania serca;• uczucie uderzenia gorąca.	<ul style="list-style-type: none">• dławica piersiowa;• nudności, niestrawność, biegunka, ból brzucha^A/nadbrzusza^B, wymioty;• wysypka^A/pokrzywka^B;• bóle mięśniowe;• wielomocz;• senność^A/bezsenna^B;• osłabienie, zmęczenie	<ul style="list-style-type: none">• nadwrażliwość^A;• omdlenia^A;• przerost n. her *;• przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych*;• niedociśnienie tętnicze*;• zwiększona częstość oddawania moczu*;• bóle w klatce piersiowej*.

^A tylko po dawce 10 mg, ^B tylko po dawce 20 mg, *działania obserwowane po wprowadzeniu produktu Primacor® 10, 20 mg do obrotu.

Niektóre pochodne dihydropirydyny mogą w rzadkich przypadkach powodować wystąpienie bólu w okolicy przedsercowej lub napadów dławicy piersiowej. Bardzo rzadko, u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dławicą piersiową może wystąpić nasilenie i zwiększenie częstości występowania napadów bólów wieńcowych. W pojedynczych przypadkach może wystąpić zawał serca.

Źródło: ChPL

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej



[Redacted text block]

[REDACTED]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

[REDACTED]

W trakcie wyszukiwania przeprowadzonego w Agencji nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących oceny stosowania lerkanidypiny w przedmiotowym wskazaniu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił analizę ekonomiczną, będącą [REDACTED] analizą własną wnioskodawcy.

Cel analizy według wnioskodawcy: [REDACTED]

[REDACTED]

Technika analityczna: [REDACTED]

Porównywane interwencje: [REDACTED]

Perspektywa: [REDACTED]

Horyzont czasowy: [REDACTED]

Dyskontowanie: [REDACTED]

Koszty: [REDACTED]

Efekty: [REDACTED]

Wyniki: [REDACTED]

Pozostałe elementy metodyki przeprowadzenia analizy ekonomicznej

[REDACTED] WHO;
[http://www.whocc.no/atc_ddd_index/;](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

[REDACTED]

Tabela 25. Kluczowe parametry w analizie wnioskodawcy.

Uwzględnione [REDACTED]	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* krytyczna analiza metody oszacowania średniego kosztu DDD została przedstawiona w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy, str. 51.

Analiza wrażliwości (jednokierunkowa):

Ograniczenia według wnioskodawcy:

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. 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	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak (z zastrzeżeniem)	Nie uwzględniono
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?	Tak	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Nie	

Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	Uwzględniono istotne kategorie kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	Nie	<p></p> <p>różniły się poczynając od trzeciego miejsca po przecinku, co przy uwzględnieniu rocznego horyzontu czasowego może generować różnice rzędu dziesiątek złotych.</p>

* - 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)

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie spełniła następujących wymogów określonych Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U.12.388):

- 1) §5. Ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia **w zakresie wyznaczenia ceny progowej przy porównaniu z najtańszą refundowaną technologią lekową**, z perspektywy zgodnej z §5. Ust. 10 Rozporządzenia (tj. NFZ i NFZ+pacjent).

Zapisy §5. Ust. 6 Rozporządzenia odnoszą się do sytuacji, w której zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji w brzmieniu: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”

Wobec powyższego analityk Agencji przeprowadził własne obliczenia, w celu wyznaczenia progowej ceny, o której mowa w §5. Ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia. Obliczenia analityka Agencji przedstawiono w rozdziale 4.5.4 Obliczenia własne Agencji (str. 52).

Poprzez koszt stosowania leku wnioskowanego oraz *koszt technologii medycznej (...) o najkorzystniejszym współczynniku* przyjęto koszt DDD z odpowiedniej perspektywy.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy była

Analitik Agencji zidentyfikował następujące zastrzeżenia do analizy wnioskodawcy:

1. [redacted] wyznaczono zaokrąglając wynik do dwóch miejsc po przecinku jednak poczynione w obliczeniach zaokrąglenia skutkowały utratą dokładności [redacted] co przy ostatecznych wynikach skutkowało pozornym brakiem różnic w kosztach [redacted]. Średnie koszty [redacted] różniły się poczynając od trzeciego miejsca po przecinku, co przy [redacted] może generować różnice rzędu dziesiątek złotych. W związku z powyższym analitik Agencji przeprowadził obliczenia nie uwzględniające zaokrągleń.

Wątpliwości budzą przedstawione w analizie ekonomicznej koszty [redacted]. W analizie ekonomicznej nie przedstawiono metody przeprowadzenia szczegółowych wyliczeń dla produktów leczniczych [redacted]. Obliczenia przeprowadzone przez analityka Agencji [redacted] nie potwierdziły wartości przedstawionych przez wnioskodawcę [redacted].

3. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie uwzględniono [redacted]

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło danych w tabeli: analiza wnioskodawcy.

Różnica oznacza różnicę pomiędzy [redacted] a opcjonalną technologią medyczną.

* Zakres przedstawiony w nawiasach odpowiada wartości dla opakowań [redacted]

‡ obliczone przez analityka Agencji na podstawie analizy wnioskodawcy.

Oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, [redacted]

W związku z zastrzeżeniami analityka Agencji do użytych w analizie wnioskodawcy zaokrąglenia, skutkujących utratą dokładności oraz w związku z wątpliwościami odnośnie wyliczeń dotyczących produktów leczniczych [REDAKTOWANE], w rozdziale 4.5.4 Obliczenia własne Agencji (str. 52) przedstawiono obliczenia analityka Agencji z korektą zastrzeżeń.

Źródło: Załącznik AW - 3

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki [REDAKTOWANE] przedstawiono w rozdziale 4.5.1 Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy (str. 51).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z wątpliwościami dotyczącymi analizy wnioskodawcy analityk Agencji przeprowadził obliczenia własne, korygując zastrzeżenia z uwag 1-3 (zastrzeżenia opisano w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy, str. 51). Analityk Agencji przeprowadził obliczenia *de novo*.

W obliczeniach własnych Agencji wykorzystano ceny, limity finansowania oraz poziomy odpłatności przedstawiające stan w grupie 41.0. na dzień złożenia wniosku, tj. stan zgodny z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2012 r. w sprawie wykazu leków refundowanych. Wyznaczono średni koszt DDD technologii medycznych, jako średni koszt leków (dla danej technologii medycznych) ważony udziałami tych leków mierzony liczbą DDD. Obrót ilościowy w postaci opakowań przyjęto na poziomie Komunikatu DGL dotyczącego wartości refundacji cen leków według kodów EAN, narastająco od początku roku do lutego 2012 r. Wielkości DDD przyjęto na podstawie danych WHO [REDAKTOWANE]. Koszty roczne oszacowano przemnażając średni koszt DDD przez 365 dni. Przyjęto, że udział produktu Primacor® (w obrocie produktami lerkanidypiny) w opakowaniu o dawce 10 mg będzie wynosił [REDAKTOWANE] natomiast o dawce 20 mg odpowiednio [REDAKTOWANE].

W obliczeniach własnych analityka Agencji przedstawiono stan na dzień złożenia wniosku. Od dnia złożenia wniosku nastąpiły zmiany w grupie limitowej 41.0 (weszyły do grupy nowe leki oraz zmieniła się podstawa wyznaczająca limit w grupie), jednak zmiany te nie są znaczące. Dodatkowo, należy zaznaczyć, że sytuacja w grupie 41.0 może w horyzoncie czasowym dla obliczeń (lata 2013-2015) wciąż ulegać zmianie i trudno – w okresie przeprowadzania niniejszej analizy weryfikacyjnej – stwierdzić czy zmiany te będą jednokierunkowe.

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez analityka Agencji.

Tabela 28. Wyniki analizy ekonomicznej według obliczeń własnych analityka Agencji

Technologia medyczna	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa NFZ+pacjent [zł]	Różnica [REDAKTOWANE] minus opcjonalna technologia medyczna]	
			Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+pacjent
Koszt DDD w przeliczeniu na jednego pacjenta				
Amlodypina	0,20197	0,36538	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Felodypina	0,20464	0,85955	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lacydypina	0,20463	0,81711	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Nitrendypina	0,14869	0,31043	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		-
Koszt rocznej terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta				
Amlodypina	73,72	133,36	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Felodypina	74,69	313,74	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lacydypina	74,69	298,25	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Nitrendypina	54,27	113,31	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

--	--	--	--

Źródło danych w tabeli: obliczenia własne analityka Agencji.

Roczny koszt refundacji lerkanidypiny (Primacor®) na poziomie [] jest [] z kosztem refundacji [], [] oraz [], natomiast jest [] o [] w porównaniu z kosztem refundacji [] ([]). Z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) roczny koszt stosowania [] na poziomie [] jest [] o [] w porównaniu z amlodypiną [] i o [] w porównaniu z [] oraz [] w porównaniu z [] i o [] w porównaniu z [].

Wyniki analizy progowej przeprowadzonej przez analityka Agencji

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej przeprowadzonej przez analityka Agencji. Analiza progowa została przeprowadzona tak, aby spełnić wymagania zawarte w §5. Ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia (wyznaczając cenę zbytu netto) oraz art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (wyznaczając urzędową cenę zbytu), przy czym przez koszt stosowania leku wnioskowanego oraz *koszt technologii medycznej (...)* o *najkorzystniejszym współczynniku* przyjęto koszt DDD. Przyjęto założenie o braku różnic w efektach dla wszystkich technologii.

Tabela 29. Wyniki analizy progowej według obliczeń własnych analityka Agencji

Technologia medyczna	Koszt DDD w przeliczeniu na jednego pacjenta [zł]	Wynik analizy progowej
Perspektywa NFZ+pacjent		
Amlodypina	0,36538	Minimalny koszt stosowania: 0,31043
Felodypina	0,85955	
Lacydypina	0,81711	
Nitrendypina	0,31043	
[]	[]	<p style="text-align: center;">Progowa cena zbytu netto: Primacor 10mg × 60 tabl.: 13,97 zł [] Primacor 20mg × 60 tabl.: 23,40 zł []</p> <p style="text-align: center;">Progowa urzędowa cena zbytu: Primacor 10mg × 60 tabl.: 15,09 zł [] Primacor 20mg × 60 tabl.: 25,27 zł []</p>
Perspektywa NFZ		
Amlodypina	0,20197	Minimalny koszt stosowania: 0,14869
Felodypina	0,20464	
Lacydypina	0,20463	
Nitrendypina	0,14869	
[]	[]	<p style="text-align: center;">Progowa cena zbytu netto: Primacor 10mg × 60 tabl.: 8,47 zł [] Primacor 20mg × 60 tabl.: 14,20 zł []</p> <p style="text-align: center;">Progowa urzędowa cena zbytu: Primacor 10mg × 60 tabl.: 9,15 zł [] Primacor 20mg × 60 tabl.: 15,34 zł []</p>

Komentarz do tabeli

Przyjęto, że cena opakowania o dawce 20mg stanowi [] ceny opakowania o dawce 10mg (współczynnik ten wyznaczono na podstawie cen zbytu netto we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny).

Ceny zbytu netto we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny: Primacor 10mg × 60 tabl. [] Primacor 20mg × 60 tabl. [] W nawiasach okrągłych podano obniżenie w stosunku do ceny z wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny.

Maksymalna cena zbytu netto, przy której z perspektywy NFZ+pacjent koszt stosowania lerkanidypiny nie jest wyższy od minimalnego kosztu stosowania spośród kosztów stosowania technologii tworzących grupę limitową 41.0 (spełnienie w §5. Ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia) wynosi dla produktu **Primacor® 10mg × 60 tabl. 13,97 zł**, natomiast dla produktu **Primacor® 20mg × 60 tabl. 23,40 zł**. **Maksymalna urzędowa cena zbytu** przy której z perspektywy NFZ+pacjent koszt stosowania lerkanidypiny nie jest wyższy od minimalnego kosztu stosowania spośród kosztów stosowania technologii tworzących grupę limitową 41.0 (spełnienie art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji) wynosi dla produktu **Primacor® 10mg × 60 tabl. 15,09 zł**, natomiast dla produktu **Primacor® 20mg × 60 tabl.: 25,27 zł**.

Maksymalna cena zbytu netto, przy której z perspektywy NFZ koszt stosowania lerkanidypiny nie jest wyższy od minimalnego kosztu stosowania spośród kosztów stosowania technologii tworzących grupę limitową 41.0

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

(spełnienie w §5. Ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia) wynosi dla produktu Primacor® 10mg × 60 tabl. 8,47 zł, natomiast dla produktu Primacor® 20mg × 60 tabl. 14,20 zł. Maksymalna urzędowa cena zbytu przy której z perspektywy NFZ koszt stosowania lerkanidypiny nie jest wyższy od minimalnego kosztu stosowania spośród kosztów stosowania technologii tworzących grupę limitową 41.0 (spełnienie art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji) wynosi dla produktu Primacor® 10mg × 60 tabl. 9,15 zł, natomiast dla produktu Primacor® 20mg × 60 tabl. 15,34 zł.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę

W obliczeniach Agencji, przeprowadzonych w związku z zastrzeżeniami do obliczeń wnioskodawcy, **roczny koszt refundacji** na poziomie jest z kosztem refundacji, natomiast jest o w porównaniu z kosztem refundacji. Z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) roczny koszt stosowania na poziomie jest o w porównaniu z i o w porównaniu z oraz o w porównaniu z i o w porównaniu z.

Analiza progowa

Maksymalna cena zbytu netto, przy której z perspektywy NFZ+pacjent koszt stosowania lerkanidypiny nie jest wyższy od minimalnego kosztu stosowania spośród kosztów stosowania technologii tworzących grupę limitową 41.0 (spełnienie w §5. Ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia) wynosi dla produktu Primacor® 10mg × 60 tabl. 13,97 zł, natomiast dla produktu Primacor® 20mg × 60 tabl. 23,40 zł. **Maksymalna urzędowa cena zbytu** przy której z perspektywy NFZ+pacjent koszt stosowania lerkanidypiny nie jest wyższy od minimalnego kosztu stosowania spośród kosztów stosowania technologii tworzących grupę limitową 41.0 (spełnienie art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji) wynosi dla produktu Primacor® 10mg × 60 tabl. 15,09 zł, natomiast dla produktu Primacor® 20mg × 60 tabl.: 25,27 zł.

Maksymalna cena zbytu netto, przy której z perspektywy NFZ koszt stosowania lerkanidypiny nie jest wyższy od minimalnego kosztu stosowania spośród kosztów stosowania technologii tworzących grupę limitową 41.0 (spełnienie w §5. Ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia) wynosi dla produktu Primacor® 10mg × 60 tabl. 8,47 zł, natomiast dla produktu Primacor® 20mg × 60 tabl. 14,20 zł. Maksymalna urzędowa cena zbytu przy której z perspektywy NFZ koszt stosowania lerkanidypiny nie jest wyższy od minimalnego kosztu stosowania spośród kosztów stosowania technologii tworzących grupę limitową 41.0 (spełnienie n . 13 ust. 3 Ustawy o refundacji) wynosi dla produktu Primacor® 10mg × 60 tabl. 9,15 zł, natomiast dla produktu Primacor® 20mg × 60 tabl. 15,34 zł.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Celem analizy przedłożonej przez wnioskodawcę była

[Redacted text block]

Populacja i wielkość sprzedaży

Wielkość populacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kluczowe założenia

Analizowano

[Redacted text block]

W

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa

Analizę [REDACTED] względem perspektywy:

Horyzont czasowy

[REDACTED] lata: lata [REDACTED]

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono [REDACTED].

Ograniczenia według wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy [REDACTED]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

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	W analizie wnioskodawcy zamieszczono jedynie informację [REDACTED] co nie stanowi akceptowalnego uzasadnienia w opinii analityka Agencji. Oczywiście, w rzeczywistości informacje [REDACTED] mogą cechować dużym stopniem wiarygodności, jednak w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono stosowanego uzasadnienia.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	Nie/?	Horyzont czasowy analizy wynosił [REDACTED] lata, lecz długość tego czasu nie została w analizie wnioskodawcy uzasadniona. Na podstawie przedstawionych wartości można spodziewać się [REDACTED]
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena	Tak	Uwzględniono [REDACTED]

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?		
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Nie	Pomimo, że w analizie wnioskodawcy opisano założenia [REDAKTOWANE], analityk Agencji zidentyfikował wiele zastrzeżeń, opisanych pod tabelą w punkcie 5.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Tak	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Tak	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria n. 14 ustawy o refundacji?	Tak	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Tak	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	Tak	[REDAKTOWANE]
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie	Nie analizowano możliwości przekroczenia całkowitego budżetu na refundację w kolejnych latach oraz związanej z tym kwoty zwrotu do NFZ. Nie rozważano również instrumentu podziału ryzyka.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	Tak	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	Tak	Brak uwag.

1. Ocena kalkulatora (skoroszytu kalkulacyjnego udostępnionego przez podmiot odpowiedzialny)

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzeniu poprawności zastosowanych formuł w skoroszycie kalkulacyjnym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W trakcie przeprowadzonej walidacji zidentyfikowano następujące błędy:

- a) Arkusz [REDAKTOWANE]: błędne formuły obliczające ceny detaliczne produktu [REDAKTOWANE]: w komórkach [REDAKTOWANE] marża detaliczna naliczona została jak dla produktu leczniczego z ceną hurtową z przedziału [REDAKTOWANE] PLN, podczas gdy należało zastosować wzór na marżę, zgodnie z art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji, dla produktu z ceną hurtową w przedziale [REDAKTOWANE] PLN.

- b) Arkusz [REDAKTOWANE] w zakresie komórek [REDAKTOWANE]: w oparciu o dane [REDAKTOWANE]

Przy czym nie jest jasne dlaczego [REDAKTOWANE]

przyjęto zatem tzw. Postać naukową, [REDAKTOWANE]

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

[redacted] należało [redacted] zastosować [redacted]
[redacted] w formacie liczbowym, jako precyzyjnie [redacted].

- c) Arkusz [redacted]: w komórce [redacted] wpisana niepoprawna formuła wyznaczająca limit finansowania; w wyniku zastosowania błędnej formuły limit wyznaczono jako [redacted] PLN, co jest niemożliwe przy (poprawnie wyliczonej) cenie detalicznej [redacted] PLN.
- d) Arkusz [redacted]: w komórce [redacted] wpisano błędną formułę; we wzorze na [redacted] [redacted] powinna być wartość z komórki [redacted] a nie [redacted] z arkusza [redacted].

Korekta odnośnie uwag a-c wpłynęła nieznacznie (odnosząc się do wyników z analizy wnioskodawcy) na wyniki inkrementalne (uwaga d nie wpływa na monetarne wyniki inkrementalne):

- w roku [redacted] . PLN;
- w roku [redacted] . PLN;
- w roku [redacted] PLN.

Poniżej przedstawiono uwagi Agencji dotyczące zidentyfikowanych dyskusyjnych założeń z analizy BIA wnioskodawcy.

2. Payback (kwota zwrotu)

W analizie BIA wnioskodawcy nie rozważano kwot zwrotu, mogących wystąpić w przypadku przekroczenia całkowitego budżetu NFZ na refundację zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji. Nie rozważano również jakiegokolwiek instrumentu podziału ryzyka.

3. Ceny leków i prognoza sprzedaży

W BIA nie podano źródeł wartości cen w przypadku [redacted]. [redacted]
[redacted] Danych tych nie można było w związku z powyższym zweryfikować. W obliczeniach własnych analityka Agencji [redacted] nie zostały uwzględnione.

4. Prognoza sprzedaży

W przypadku leków [redacted]

[redacted]

[redacted]

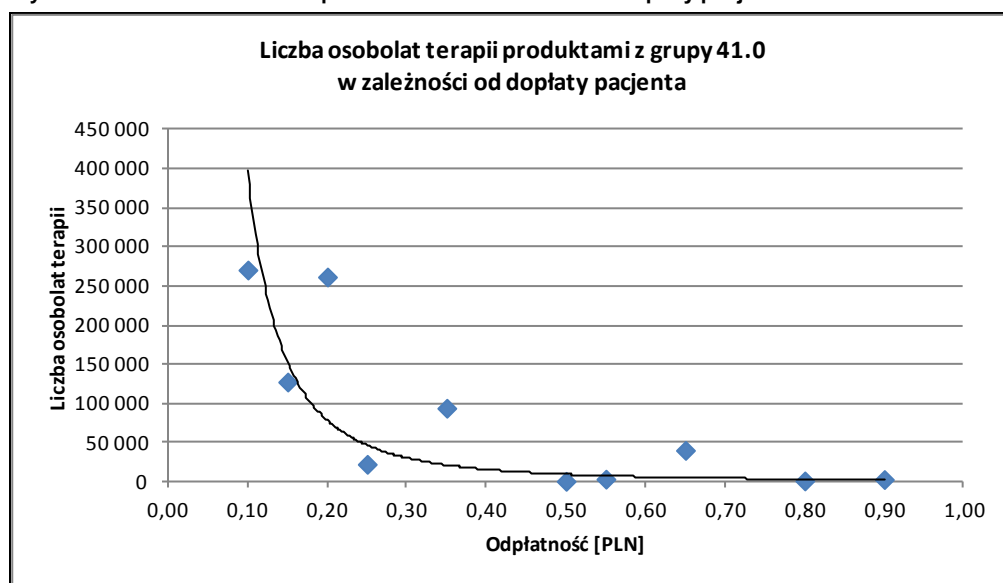
[redacted]

W związku z powyższym można uznać, że przyjęte w analizie wnioskodawcy [redacted]

[redacted]

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

Wykres 1. Liczba osobołat terapii w zależności od wielkości dopłaty pacjenta.



5. Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków

Założono, że wnioskowany lek [REDAKTOWANE]

jest do końca racjonalne, [REDAKTOWANE]

Podejście to nie [REDAKTOWANE]

W związku [REDAKTOWANE]

z powyższym Agencja przeprowadziła obliczenia własne, w których uwzględniono [REDAKTOWANE] w Polsce.

Uwzględnienie [REDAKTOWANE] przy jednoczesnej korekcie błędów o których mowa w punktach 1 a-c skutkowało następującymi zmianami (w stosunku do wariantu uwzględniającego jedynie korektę błędów według punktów 1 a-c):

- [REDAKTOWANE] PLN;
- [REDAKTOWANE] PLN;
- [REDAKTOWANE] PLN.

Ponadto w analizie przyjęto, że [REDAKTOWANE]

zawyżenie [REDAKTOWANE]

Konsekwencją tego założenia może być co [REDAKTOWANE] skutkowałyby mniejszymi [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] i mniejszym [REDAKTOWANE] Nie rozważono innych możliwości [REDAKTOWANE]

Założenia tego nie modyfikowano, w związku z przeprowadzeniem przez Analityka [REDAKTOWANE]

Agencji obliczeń z wykorzystaniem danych [redacted]
 (Komunikaty DGL z danym za okres 01-06.2012).

Wnioskodawca przedstawił również ([redacted]) obliczenia

Wyniki [redacted] nie różniły się znacząco w porównaniu z [redacted]

W BIA wnioskodawcy [redacted]
 [redacted] . Komunikat DGL, [redacted]
 [redacted] PLN, co – stosując
 prostą proporcję – roczną kwotę refundacji [redacted].
 Różnica jest [redacted] należy zaznaczyć, że po wejściu w życie Ustawy
 o refundacji [redacted].

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono oszacowania wnioskodawcy, dotyczące liczebności populacji docelowej. Obliczenia oparto na [redacted]

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej; według analizy wnioskodawcy

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek - pacjenci z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	[redacted]
Pacjenci stosujący [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana [redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. Istniejący) [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (n. Nowy) [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]

Poniżej przedstawiono oszacowania wnioskodawcy, dotyczące wydatków w scenariuszu istniejącym.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący; według analizy wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

--	--	--	--	--

Uwaga: tabela zawiera oszacowania wnioskodawcy przeprowadzone z błędami; obliczenia z poprawionymi błędami zamieszczono w rozdziale 5.3.2 Obliczenia własne Agencji (str. 63).

Poniżej przedstawiono oszacowania wnioskodawcy, dotyczące wydatków w scenariuszu nowym.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy; według analizy wnioskodawcy

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

Uwaga: tabela zawiera oszacowania wnioskodawcy przeprowadzone z błędami; obliczenia z poprawionymi błędami zamieszczono w rozdziale 5.3.2 Obliczenia własne Agencji (str. 63).

Poniżej przedstawiono oszacowania wnioskodawcy, dotyczące wyników inkrementalnych w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy; według analizy wnioskodawcy

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

Uwaga: tabela zawiera oszacowania wnioskodawcy przeprowadzone z błędami; obliczenia z poprawionymi błędami zamieszczono w rozdziale 5.3.2 Obliczenia własne Agencji (str. 63).

Po uwzględnieniu [Redacted]

Poniżej przedstawiono oszacowania wnioskodawcy, dotyczące wyników inkrementalnych

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – według analizy wnioskodawcy

Uwaga: tabela zawiera oszacowania wnioskodawcy przeprowadzone z błędami; obliczenia z poprawionymi błędami zamieszczono w rozdziale 5.3.2 Obliczenia własne Agencji (str. 63).

W



5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W wyniku przeprowadzonej analizy weryfikacyjnej stwierdzono nie w pełni uzasadnione przyjęcie założenia w analizie wpływu na budżet o [redacted] (stały bardzo niski udział od kilku lat). W skoroszytcie kalkulacyjnym, służącym przeprowadzeniu obliczeń na potrzeby BIA, analityk Agencji zidentyfikował błędy. Szczegółowe omówienie wątpliwości oraz błędów miało miejsce w rozdziale 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy (str. 56).

Poniższe tabele (Tabela 36, Tabela 37) przedstawiają wyniki (zmiany inkrementalne) obliczeń przeprowadzonych przez Agencję, przy uwzględnieniu założenia [redacted]

[redacted] oraz przy poprawieniu błędów w skoroszytcie kalkulacyjnym. Wszystkie inne założenia pozostały bez zmian.



[redacted]	[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Według obliczeń [redacted] przeprowadzonych przez analityka Agencji [redacted]



[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poniżej (Tabela 38, Tabela 39) przedstawiono obliczenia analityka Agencji przeprowadzone po skorygowaniu błędów w skoroszytcie kalkulacyjnym, przy [redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Według obliczeń [Redacted] przeprowadzonych przez analityka Agencji [Redacted] może wiązać się ze [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Według obliczeń [Redacted] przeprowadzonych przez analityka Agencji [Redacted]

[Redacted]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

W analizie wpływu na budżet przedstawiono [Redacted]

[Redacted]

W analizie wnioskodawcy po

Analityk Agencji przeprowadził obliczenia w związku z modyfikacją dyskusyjnych założeń oraz w związku z korektą błędów w skoroszybie kalkulacyjnym służącym przeprowadzaniu obliczeń. Według obliczeń, z wykorzystaniem dodatkowo

może wiązać się ze

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny analizach nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

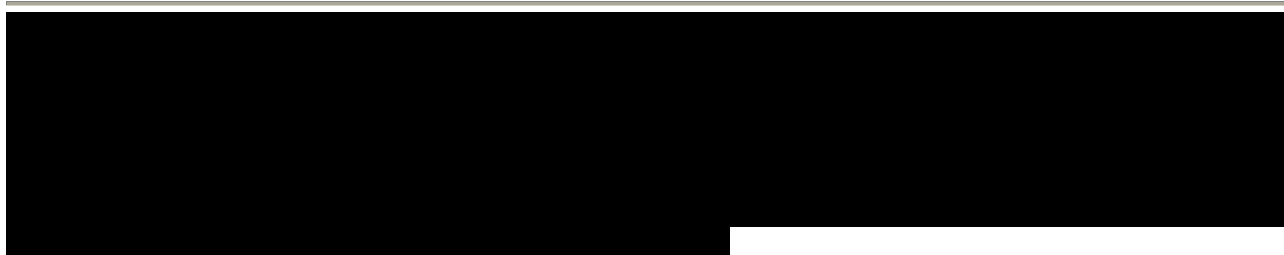
[Redacted]

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

Komentarz Agencji do analizy racjonalizacyjnej

[Redacted]

[Redacted]



9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W ramach analizy weryfikacyjnej przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania lerkanidypiny w rozpatrywanym wskazaniu. Należy mieć na uwadze, że większość wytycznych klinicznych nie faworyzuje stosowania konkretnych produktów leczniczych, czy też danej grupy leków w przedmiotowym wskazaniu, a odnosi się pozytywnie do aktualnie dostępnych grup leków mających zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Dihydropirydynowe inhibitory kanału wapniowego, do których należy lerkanidypina są najczęściej zalecane jako leki I rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób starszych, szczególnie z izolowanym nadciśnieniem skurczowym oraz osób rasy negroidalnej.

Odnalezione rekomendacje kliniczne zawiera tabela w rozdziale 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Primacor® w przedmiotowym wskazaniu. Jedynie odnaleziono rekomendacje dotyczące substancji czynnej – lerkanidypiny, wchodzącej w skład innych produktów leczniczych.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Francja, Haute Autorité de Santé (HAS), 2011, 2004, 2003; 2004, 2003	HAS podtrzymał opinię o pozostawieniu na wykazanie leków refundowanych oraz wykazie leków stosowanych w szpitalach i innych publicznych instytucjach w leczeniu nadciśnienia tętniczego (zwrot: 65%) produktów leczniczych zawierających lerkanidypinę, tj.: Lercan® 10 mg, 20 mg i Zanidip® 10 mg, 20 mg. Źródło: rek_fin_HAS_Lercan_2011, rek_fin_HAS_Lercan_10_20_2004, rek_fin_HAS_Lercan_20_2003, rek_fin_HAS_Zanidip_2004, rek_fin_HAS_Zanidip_20_2003
Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC), 2006	SMC zaakceptował lerkanidypinę 20 mg (produkt leczniczy Zanidip®) do stosowania w leczeniu pacjentów (dla których jest odpowiedni) z istotnym nadciśnieniem łagodnym-umiarkowanym w obrębie szkockiego NHS. Ta rekomendacja umożliwia stosowanie mniejszej liczby tabletek (podawanych w maksymalnej dawce) po obniżonej cenie w porównaniu z wcześniej dostępną formacją. Źródło: rek_fin_SMC_Zanidip_2006

Ponadto odnaleziono rekomendacje dotyczące finansowania produktów złożonych, w skład których wchodzi przedmiotowa substancja czynna, tj.:

- produktu Zan Extra® 10-10 mg, 10-20 mg (lerkanidypina+enalapril), który PBAC w 2008 r. zalecił do wpisania na wykaz leków refundowanych z ograniczeniem do stosowania u pacjentów z nadciśnieniem, którzy nie są odpowiednio kontrolowani zarówno lerkanidypiną, jak i enalaprilem w monoterapii;
- produktów Lercapress®/Zan Extra® 20/10 mg (lerkanidypina+enalapril), które HAS w 2009 r. zalecił do wpisania na wykaz leków refundowanych oraz wykaz leków stosowanych w szpitalach i innych publicznych instytucjach dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niewystarczająco kontrolowanych enalaprilem 20 mg w monoterapii (zwrot: 65%) oraz produktów Lercapress®/Zan Extra® 10/10 mg, które otrzymały negatywną rekomendację w związku z niewystarczającymi danymi klinicznymi.

Źródło: rek_fin_PBAC_2008, rek_fin_HAS_Zanextra_2009

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 44. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące lerkanidyminy w leczeniu nadciśnienia tętniczego – podsumowanie

Kraj	Instytucja	Rok	Rekomendacja	Uwagi
Zalecenia kliniczne				
Polska	PTNT	2011	pozytywna	daw – 1. Wybór w leczeniu NT u starszych (także INS) oraz jako terapia skojarzona w NT nieprawidłowym/2 i 3. Stopnia (przeciwwskazanie – bloker RAA)
	PFPCUK	-	pozytywna	aw – I linia leczenia nieprawidłowego NT i jako terapia skojarzona w umiarkowanym i ciężkim NT
Świat	WHO	2007	pozytywna	aw – I linia leczenia NT, szczególnie INS u starszych i rasy nagroidalnej
	WHO/ISH	2003	pozytywna	daw – u osób starszych w INS i rasy czarnej
Europa	ESH/ESC	2007, 2003	pozytywna	aw – leczenie wstępne i podtrzymujące w monoterapii i terapii skojarzonej, szczególnie w ciąży, u osób rasy nagroidalnej oraz INS u starszych
Argentyna	SAHA	2011	pozytywna	daw – INS u starszych i NT w ciąży
Malezja	HGWG	2011	pozytywna	aw (lerkanidymina) – I linia leczenia nieskomplikowanego NT i jako terapia skojarzona w kolejnych liniach
Kanada	CHEP	2011	pozytywna	daw – I linia leczenia NT, monoterapia i terapia skojarzona w INS
	BCMA	2008	pozytywna	daw – II linia leczenia (terapia skojarzona) NT
Stany Zjednoczone	ACCF/AHA	2011	pozytywna	aw – NT (choroby współistniejące) u osób starszych i rasy czarnej, terapia skojarzona w ciężkim i skomplikowanym NT
	AHA	2010	pozytywna	aw – NT u osób rasy czarnej, terapia skojarzona w cięższych NT
	HFSA	2010	pozytywna	aw – leczenie NT z niewydolnością serca
	AACE	2006	pozytywna	aw – terapia skojarzona w NT z cukrzycą
Wielka Brytania	NICE, NCGC	2011, 2006	pozytywna	aw – I linia leczenia NT ≥ 55 lat i osób rasy czarnej, terapia skojarzona w kolejnych liniach
	UC/CUH	2010	pozytywna	aw (lerkanidymina) – I linia leczenia NT ≥ 55 lat i osób rasy czarnej, terapia skojarzona w kolejnych liniach
	BHS	2004, 1999	pozytywna	daw – I linia leczenia INS ≥ 55 lat lub osób rasy nagroidalnej, terapia skojarzona w kolejnych liniach
Francja	HAS	2010	pozytywna	aw – I linia leczenia INS u osób starszych, terapia skojarzona
	Prescrire	2010, 2001	negatywna	lerkanidymina – nic nowego
Australia	HF	2010	pozytywna	daw (lerkanidymina) – leczenie początkowe i podtrzymujące w nieskomplikowanym NT, terapia skojarzona w kolejnych liniach leczenia
Hiszpania	O/DHAARBC	2007	pozytywna	daw – osoby > 60 lat z INS, nieskomplikowane NT, terapia skojarzona
Szkocja	SIGN	2007	pozytywna	aw – leczenie NT
Rekomendacje finansowe				
Francja	HAS	2011/2004	pozytywna	pozostawienie na wykazie leków refundowanych (produkt Lercan®/Zanidip®) w leczeniu NT
Szkocja	SMC	2006	pozytywna	leczenie NT łagodnego-umiarkowanego (produkt Zanidip®)

daw – dihydropirydynowi antagoniści wapnia, AW – antagonisty wapnia, NT – nadciśnienie tętnicze, INS – izolowane nadciśnienie skurczowe.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Cena minimalna/maksymalna zbytu netto Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 46. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania lerkaniidypiny w leczeniu łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego samoistnego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. Objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

⁹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na lipiec 2012 r.

F	<p>Antagoniści wapnia są jedną z podstawowych grup leków przeciwnadciśnieniowych (zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego – Nadciś Tę 2011; 15: 55).</p> <p>Wyniki licznych badań wskazują, że lerkanidymina (Primacor) jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym (Drugs. 2003;63:2449-72). Co ważne jest lekiem dobrze tolerowanym o długim czasie działania (Blood Press Suppl. 2003;1:14-21, Clin Ther. 2009;31:1652-63).</p> <p>Jednym z najczęstszych działań ubocznych dihydropirydynowych antagonistów wapnia są obrzęki. Lerkanidymina rzadziej jest przyczyną występowania obrzęków podudzi w porównaniu z amlodypiną, nifedypiną i felodypiną (Clin Ther. 2009;31:1652-63, Arch Gerontol Geriatr. 2003;37:203-12, J Hypertens. 2003;21:1969-73).</p> <p>Finansowanie Primacoru ze środków publicznych nie powinno istotnie zwiększyć obciążenia finansowego NFZ gdyż Primacor byłby stosowany w zastępstwie innych antagonistów wapnia (amlodypina, lacydypina). Jednocześnie finansowanie Primacoru zwiększyłoby szansę pacjentów z nadciśnieniem tętniczym na dobór optymalnego dla nich leku hipotensyjnego.</p> <p>Dobra tolerancja lerkadypiny przekłada się na rzadsze przerywanie terapii hipotensyjnej przez pacjentów (Vasc Health Risk Manag. 2007; 3: 999-1005.), co wiąże się z lepszą kontrolą ciśnienia tętniczego (jedną z przyczyn słabej kontroli nadciśnienia tętniczego jest nieregularne stosowanie zaleconych leków przez pacjentów). Poprawa kontroli nadciśnienia tętniczego w Polsce i zmniejszenie liczby poważnych powikłań nadciśnienia tętniczego (np. zawał serca, udar mózgu) może prowadzić do zmniejszenia kosztów opieki medycznej nad osobami z nadciśnieniem tętniczym. Jednak takich analiz farmakoekonomicznych formalnie w Polsce nie prowadzono.</p>	<p>Lerkanidymina (Primacor) jest kolejnym lekiem z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia. Nie opublikowano wyników badań wykazujących wpływ lerkanidyminy na rokowanie. Takimi wynikami dysponujemy między innymi dla werapamilu i amlodypiny. Nie opublikowano również wyników badań wykazujących, iż pacjenci leczeni lerkanidyminą mają podobne ryzyko sercowo-naczyniowe jak pacjenci leczeni innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.</p>	<p>Chociaż nie wykazano, by lerkanidymina poprawiała rokowanie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jej skuteczność hipotensyjna oraz dobra tolerancja sugerują, iż można oczekiwać podobnego do innych leków hipotensyjnych wpływu tego leku na rokowanie. Tym bardziej, iż obecnie uważa się, że podstawowym mechanizmem korzystnego wpływ na rokowanie leków hipotensyjnych jest ich wpływ na ciśnienie tętnicze.</p> <p>Finansowanie Primacoru ze środków publicznych nie powinno istotnie zwiększyć obciążenia finansowego NFZ gdyż Primacor byłby stosowany w zastępstwie innych antagonistów wapnia (amlodypina, lacydypina). Jednocześnie finansowanie Primacoru zwiększyłoby szansę pacjentów z nadciśnieniem tętniczym na dobór optymalnego dla nich leku hipotensyjnego.</p>
----------	---	--	---

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wniosków o objęcie refundacją następujących produktów leczniczych:

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

- **Primacor®** (chlorowoderek lerkanidypiny), tabletki powlekane 10 mg, 60 szt.
- **Primacor®** (chlorowoderek lerkanidypiny), tabletki powlekane 20 mg, 60 szt.

W leczeniu łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego (pismo z dnia 7 maja 2012 r. znak: MZ-PLA-460-12499-188/LP/12 (data wpłynięcia do AOTM 9 maj 2012 r.).

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze pierwotne (ICD 10: I10) 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.

Za prawidłowe przyjmuje się wartości ciśnienia tętniczego: skurczowego <140 mmHg i rozkurczowego <90 mmHg. O łagodnym nadciśnieniu tętniczym mówimy gdy przyjmuje się wartość SBP 140-159 i/lub DBP 90-99, o umiarkowanym nadciśnieniu gdy SBP wynosi 160-179 i/lub DBP 100-109.

Alternatywne technologie medyczne

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zgodnie z ChPL po zastosowaniu LER najczęściej występowały: obrzęki obwodowe, bóle, zawroty głowy, częstoskurcz, uczucie kołatania serca, uczucie uderzenia gorąca.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę [Redacted text block]

[Redacted text block]

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

W obliczeniach Agencji, przeprowadzonych w związku z zastrzeżeniami do obliczeń wnioskodawcy, **roczny koszt refundacji** [redacted] **na poziomie** [redacted] **jest** [redacted] **z kosztem refundacji** [redacted], natomiast **jest** [redacted] **o** [redacted] **w porównaniu z kosztem refundacji** [redacted]. **Z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) roczny koszt stosowania** [redacted] **na poziomie** [redacted] **jest** [redacted] **o** [redacted] **w porównaniu z** [redacted] **i o** [redacted] **w porównaniu z** [redacted] **oraz** [redacted] **o** [redacted] **w porównaniu z** [redacted] **i o** [redacted] **w porównaniu z** [redacted].

Analiza progowa

Maksymalna cena zbytu netto, przy której z perspektywy NFZ+pacjent koszt stosowania lerkanidypiny nie jest wyższy od minimalnego kosztu stosowania spośród kosztów stosowania technologii tworzących grupę limitową 41.0 (spełnienie w §5. Ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia) wynosi dla produktu **Primacor® 10mg × 60 tabl. 13,97 zł**, natomiast dla produktu **Primacor® 20mg × 60 tabl. 23,40 zł**. **Maksymalna urzędowa cena zbytu** przy której z perspektywy NFZ+pacjent koszt stosowania lerkanidypiny nie jest wyższy od minimalnego kosztu stosowania spośród kosztów stosowania technologii tworzących grupę limitową 41.0 (spełnienie n . 13 ust. 3 Ustawy o refundacji) wynosi dla produktu **Primacor® 10mg × 60 tabl. 15,09 zł**, natomiast dla produktu **Primacor® 20mg × 60 tabl.: 25,27 zł**.

Maksymalna cena zbytu netto, przy której z perspektywy NFZ koszt stosowania lerkanidypiny nie jest wyższy od minimalnego kosztu stosowania spośród kosztów stosowania technologii tworzących grupę limitową 41.0 (spełnienie w §5. Ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia) wynosi dla produktu Primacor® 10mg × 60 tabl. 8,47 zł, natomiast dla produktu Primacor® 20mg × 60 tabl. 14,20 zł. Maksymalna urzędowa cena zbytu przy której z perspektywy NFZ koszt stosowania lerkanidypiny nie jest wyższy od minimalnego kosztu stosowania spośród kosztów stosowania technologii tworzących grupę limitową 41.0 (spełnienie n . 13 ust. 3 Ustawy o refundacji) wynosi dla produktu Primacor® 10mg × 60 tabl. 9,15 zł, natomiast dla produktu Primacor® 20mg × 60 tabl. 15,34 zł.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet przedstawiono [redacted]

W analizie wnioskodawcy po [redacted]

Analityk Agencji przeprowadził obliczenia w związku z modyfikacją dyskusyjnych założeń oraz w związku z korektą błędów w skoroszycie kalkulacyjnym służącym przeprowadzaniu obliczeń. Według obliczeń, z wykorzystaniem dodatkowo [redacted] **może wiązać się ze** [redacted].

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny analizach nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W ramach analizy weryfikacyjnej przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania lerkanidypiny w rozpatrywanym wskazaniu. Należy mieć na uwadze, że większość wytycznych klinicznych nie faworyzuje stosowania konkretnych produktów leczniczych, czy też danej grupy leków w przedmiotowym wskazaniu, a odnosi się pozytywnie do aktualnie dostępnych grup leków mających zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Primacor® w przedmiotowym wskazaniu. Odnaleziono jedynie rekomendacje dotyczące substancji czynnej – lerkanidypiny, wchodzącej w skład innych produktów leczniczych. Były to dwie pozytywne rekomendacje francuskiego HAS i szkockiego SMC.

Inne uwagi

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nadal nie spełnia wymogów określonych Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U.12.388). Wnioskodawca nie **wyzaczył ceny progowej przy porównaniu z najtańszą refundowaną technologią lekową**, z perspektywy zgodnej z §5. ust. 10 Rozporządzenia (tj. NFZ i NFZ+pacjent) - §5. ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia.

13. Źródła

Piśmiennictwo

[REDACTED]	[REDACTED]
Barrios 2002	Barrios,V.N. (2002): Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study. Eficacia de Lercanidipino y su Perfil de Seguridad. Blood pressure, 11:95-100.
[REDACTED]	[REDACTED]
Becky 2007	Becky c et al. Lercanidipine in the Treatment of Hypertension. Ann Pharmacother March 2007 41:465-473
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Primacor
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Januszewicz 2011	Januszewicz A et al. Nadciśnienie tętnicze. [w] Szczelk A (red). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, str. 391-412
Kosicka 2006	Kosicka T et al. Nowe leki przeciwnadciśnieniowe z grupy antagonistów kanałów wapniowych (A-Ca2+). Nowiny Lekarskie 2006, 75, 4 371-377
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
rek_fin_HAS_Lercan_10_20_2004	Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence. Lercan 10 mg comprimés pellicule sécable, Avis 22 décembre 2004 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031740.pdf
rek_fin_HAS_Lercan_20_2003	Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence. Lercan 20 mg comprimés pellicule sécable, Avis 18 juin 2003 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031404.pdf
rek_fin_HAS_Lercan_2011	Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence. Lercan 10 mg comprimés pellicule sécable, Lercan 20 mg, comprimés pellicules. Avis 2 février 2011 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/lercan_-_ct-9545.pdf
rek_fin_HAS_Lercapres_Zanextra_200	Haute Autorite de Sante, Synthèse D'avis de la Commission de la Transparence. Lercapres/Zanextra 20mg/10 mg, 10 mg/10 mg, Avis 7 janvier 2009 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/synthese_davis_zanextra_-_ct-5889.pdf http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/synthese_davis_zanextra_-_ct-5889.pdf

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

9	05/synthese davis lercapress ct-5908 2009-05-14 09-53-19 682.pdf
rek_fin_HAS_Zanextra_2009	Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence. Zanextra 20 mg/10 mg, comprimés pellicules. Avis 7 janvier 2009 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/zanextra_20_mg_10_mg_-_ct-5889.pdf
rek_fin_HAS_Zanidip_202003	Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence. Zandip 20 mg comprimés pellicule sécable. Avis 18 juin 2003 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031411.pdf
rek_fin_HAS_Zanidip_2004	Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence. Zandip 10 mg comprimés pellicule sécable, Zandip 20 mg comprimés pellicule. Avis 22 décembre 2004 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031756.pdf
rek_fin_SMC_Zanidip_2006	Scottish Medicines Consortium. Lercanidipine 20mg tablet (Zanidip®) Advice No. 315/06, Glasgow, 8 September 2006 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/lercanidipine_Zanidip_315_06.pdf
rek_klin_AA_CE_2006	Torre JJ. et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPERTENSION. AACE Hypertension Task Force. ENDOCRINE PRACTICE Vol 12 No. 2 March/April 2006 https://www.aace.com/files/hypertension-guidelines.pdf
rek_klin_AC_CF/AHA/2011	Aronow WS. (red) et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation. 2011;123:2434-2506 http://circ.ahajournals.org/content/123/21/2434.full.pdf
rek_klin_AH_A_2010	Flack JM. et al. Management of High Blood Pressure in Blacks. An Update of the International Society on Hypertension in Blacks Consensus Statement. Hypertension 2010;56:00-00 http://www.ishb.org/pdfs/csHYPERTENSIONAHA-110-152892v1.pdf
rek_klin_argentina_2011	Ingaramo R.A. et al. Guías de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial para el diagnóstico, estudio, tratamiento y seguimiento de la hipertensión arterial http://www.ishonline.org/wp-content/uploads/2011/12/guia-saha-full.pdf
rek_klin_BC_MA_2008	British Columbia Medical Association Hypertension – Detection, Diagnosis and Management. Advisory Committee, February 15, 2008 http://www.bcguidelines.ca/pdf/hypertension.pdf
rek_klin_BS_H_1999	Ramsay LE. et al. BHS GUIDELINES. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. Journal of Human Hypertension (1999) 13, 569–592 http://www.bhsoc.org/pdfs/BHS_3rd_Full.pdf
rek_klin_BS_H_2004	Williams B. et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. BMJ 2004;328:634-640 http://www.bhsoc.org/pdfs/Summary%20Guidelines%202004.pdf
rek_klin_CH_EP_2011	Campbell NRC. et al. Position Statement. Canadian Hypertension Education Program: The Science Supporting New 2011 CHEP Recommendations With an Emphasis on Health Advocacy and Knowledge Translation. Canadian Journal of Cardiology 27 (2011) 407-414 http://www.hypertension.ca/images/stories/dls/2011_Resources_En/CHEP_2011_ScientificSummary_EN.pdf
rek_klin_ESH_ESC_2003	Cifkova R. (red). Practice Guidelines For Primary Care Physicians: 2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines. Journal of Hypertension 2003, Vol 21 No 10 http://www.irishheart.ie/iopen24/pub/positionstatements/ehs_2003_hypertension_practice_guidelines.pdf
rek_klin_ESH_ESC_2007	Mancia G., et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2007) 28, 1462–1536 http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-AH-FT.pdf
rek_klin_HAS_S	Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence. Lercapress 10 mg/10 mg, comprimés pellicules. Avis 7 janvier 2009 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/lercapress_10_mg_10_mg_-_ct-5908.pdf
rek_klin_HAS_S_2010	Haute Autorite de Sante, Evaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique. 2010 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/note_de_cadrage_evaluation_des_medicaments_antihypertenseurset_place_dans_la_strategie_therapeutique.pdf
rek_klin_HF_2010	National Heart Foundation of Australia (National Blood Pressure and Vascular Disease Advisory Committee). Guide to management of hypertension 2008. Updated December 2010 http://www.heartfoundation.org.au/SiteCollectionDocuments/HypertensionGuidelines2008to2010Update.pdf
rek_klin_HFS_A_2010	Lindenfeld J. et al. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. HEART FAILURE SOCIETY OF AMERICA. Journal of Cardiac Failure Vol. 16 No. 6 2010 http://www.heartfailureguideline.org/assets/document/2010_heart_failure_guideline_exec_summary.pdf
rek_klin_HG_WG_2011	Rahman ARA. et al. Management of Hypertension (3 rd edition) Training Module for Health Care Providers. First Revision (2011)
rek_klin_hispania_2007	Rotaeche del Campo R, Aguirrezabala Jaca J, Balagué Gea L, Gorroñoigoitia Iturbe A, Idarreta Mendiola I, Clínica sobre Hipertensión Arterial (actualización 2007). Osakidetza. GPC. Vitoria-Gasteiz. 2008 http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_07_04_ingles.pdf
rek_klin_NC_GC_2011	Higgins B. et al. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. National Clinical Guideline Centre, May 2011 http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12167/54727/54727.pdf
rek_klin_NHL_BI_2004	Chobanian AV. et al. The seventh Report of the Joint National Committee on. Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication No. 04-5230, August 2004 http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf
rek_klin_NIC_E_2006	Higgins B. et al. Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care. National Institute for Health and Clinical Excellence, June 2006 http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG034NICEguideline.pdf
rek_klin_NIC	National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in

leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

E_2011	adults. Londyn, August 2011 http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56008/56008.pdf
rek_klin_PFP	Tykowski A., et al. Wytyczne Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia dotyczący nadciśnienia tętniczego http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wyt_nadcisnienie
rek_klin_Prescire_2001	Prescrire International. Lercanidipine The 8 th dihydropyridine for hypertension in France. October 2001/Volume 10, N 55, quoted from Rev Prescr. May 2001; 21 (217): 337-339
rek_klin_PRescire_2010	La Revue Prescrire. Les copies du mois. Lercanidipine: preferer l'amlodopine, Avril 2010/Tome 20 No 318, page 265
rek_klin_PTNT_2011	Widecka K. (red). Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie tętnicze rok 2011, tom 15, nr 2
rek_klin_SIGN_2007	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline, February 2007 http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf
rek_klin_UC_CUH_2010	Brown M. et al. Guidelines for the Management of Hypertension. University of Cambridge. Cambridge University Hospitals, Oct 2010 http://www.clinpharm.medschl.cam.ac.uk/public/BPGuidelines.pdf
rek_klin_WHO_2007	World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk http://www.ish-world.com/Documents/71665_71665_OMS_INT-RETIRATION.PDF
rek_klin_WHO_ISH_2003	World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group, 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. Journal of Hypertension 2003, 21:1983-1992 http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/hypertension_guidelines.pdf

14. Załączniki

[Redacted content]