



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 41/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.  
w sprawie zasadności finansowania leku Egiramlon  
(ramipryl + amlodypina) (EAN: 59099909366809)  
we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze

*Rada uważa za zasadne finansowanie leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) (EAN: 59099909366809) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze, z [REDAKTOWANE] pod warunkiem, że cena preparatu złożonego nie będzie wyższa niż suma najniższych cen składników.*

**Uzasadnienie**

*Stosowanie tego złożonego preparatu zgodne jest aktualnymi eksperckimi zaleceniami. Jego przydatność potwierdzają minimalne wymagane wyniki badań ocenianej interwencji i komparatorów. Wobec nieprzekonywujących analiz ekonomicznych Rada proponuje [REDAKTOWANE]*

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Egiramlon (ramiprilum + amlodipinum) we wskazaniu: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę [REDAKTOWANE] następujących dawek i opakowań:

- Egiramlon, 5 mg + 10 mg (Ramiprilum + Amlodipinum), kapsułki twarde, podanie doustne, 30 kaps., w blisterach w tekturowym pudełku, EAN 59099909366809,
- Egiramlon, 5 mg + 5 mg (Ramiprilum + Amlodipinum), kapsułki twarde, podanie doustne, 30 kaps., w blisterach w tekturowym pudełku, EAN 5909990936779,
- Egiramlon, 10 mg + 5 mg (Ramiprilum + Amlodipinum), kapsułki twarde, podanie doustne, 30 kaps., w blisterach w tekturowym pudełku, EAN 5909990936854,
- Egiramlon, 10 mg + 10 mg (Ramiprilum + Amlodipinum), kapsułki twarde, podanie doustne, 30 kaps., w blisterach w tekturowym pudełku, EAN 5909990936885.

Wnioskodawca dopuszcza możliwość kwalifikacji preparatu odpowiednio do [REDAKTOWANE]

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Egiramlon (ramiprilum + amlodipinum), 5 + 10 mg, 30 kapsulek (EAN: 59099909366809).

**Problem zdrowotny**

Nadciśnieniem tętniczym określa się podwyższone ciśnienie krwi w układzie tętniczym krążenia dużego. Według zaleceń ESH/ESC, przyjętych w Polsce przez PTNT (Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego), ciśnienie tętnicze klasyfikuje się jako optymalne (<120 i <80), prawidłowe (120-129 i/lub 80-84), wysokie prawidłowe (130-139 i/lub 85-89), nadciśnienie 1. stopnia (140-159 i/lub 90-99),



nadciśnienie 2. stopnia (160-179 i/lub 100-109), nadciśnienie 3. stopnia ( $\geq 180$  i/lub  $\geq 110$ ), izolowane nadciśnienie skurczowe ( $\geq 140$  i  $< 90$ ).

Według badania NATPOL 2011, aktualnie na nadciśnienie tętnicze choruje 10,5 milionów Polaków (ok. 32%) w tym 9,5 mln w wieku 18-79 lat i prawie 1 mln osób powyżej 80 lat. Aż 3 mln (ok. 30%) Polaków nie zdaje sobie sprawy z choroby.

Nadciśnienie tętnicze należy do schorzeń o niejednorodnej etiologii. W ponad 90% nie udaje się ustalić przyczyny choroby i wówczas określa się je jako pierwotne. Nadciśnienie wtórne rozwija się na podłożu innych schorzeń, najczęściej chorób miększu nerek, zwężenia tętnicy nerkowej, schorzeń endokrynologicznych, z powodu przyjmowania niektórych leków, niektórych wad serca i chorób układu nerwowego.

Nadciśnienie pierwotne może mieć różny przebieg. U niektórych chorych ma charakter chwiejny i nie powoduje powikłań narządowych, u innych od początku ma charakter utrwalony i prowadzi do powikłań sercowo-naczyniowych. Podwyższone ciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej, niewydolności serca, choroby naczyniowo-mózgowej, choroby tętnic obwodowych, niewydolności nerek i migotania przedsionków.

Podstawowym celem prowadzonej terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinno być zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych poprzez doprowadzenie do obniżenia BP (ciśnienie tętnicze) do wartości prawidłowych lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych.

W przypadku stwierdzenia nadciśnienia 2. i 3. stopnia (BP  $\geq 160$  i/lub 100 mm Hg) należy niezwłocznie wdrożyć leczenie farmakologiczne. Przy niższych wartościach ciśnienia może wystarczyć postępowanie niefarmakologiczne: normalizacja masy ciała, zachowanie odpowiedniej diety, w tym ograniczenie spożycia alkoholu i soli, ograniczenie spożycia tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, a ponadto zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększenie aktywności fizycznej.

Decyzję o leczeniu farmakologicznym należy podjąć po przeprowadzeniu stratyfikacji ryzyka pacjenta i ocenie efektów postępowania niefarmakologicznego. Aktualne wytyczne PTNT nie sugerują rutynowego wdrażania farmakoterapii u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym i towarzyszącym zespołem metabolicznym, cukrzycą i/lub chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wybór leku/leków hipotensyjnych powinien uwzględniać: wcześniejsze doświadczenie lekarza w terapii, wpływ leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe, obecność powikłań sercowo naczyniowych a także innych chorób towarzyszących, wiek i preferencje chorego, możliwość interakcji lekowych i działań niepożądanych, koszt leków i możliwości finansowe pacjenta.

### Opis ocenianego świadczenia

Egiramlon (ATC: C09 BB07; Inhibitory konwertazy angiotensyny w połączeniach, Połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z antagonistami kanałów wapniowych) zawiera substancje czynne ramipryl oraz benzylan amlodypiny.

**Ramipryl:** Ramiprylat, aktywny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (enzym konwertujący angiotensynę; kinaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, aktywnej substancji obkurczającej naczynia, a także katalizuje rozkład bradykininy, aktywnej substancji rozszerzającej naczynia. Zmniejszone powstawanie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń. W związku z tym, że angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Podanie ramiprylu powoduje wyraźny spadek obwodowego oporu tętniczego.

**Amlodypina:** Jest antagonistą wapnia, który hamuje napływ jonów wapnia do komórek mięśnia serca i mięśni gładkich naczyń (wolno działający bloker kanału lub antagonistą jonów wapnia). Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego wynika z bezpośredniego działania zmniejszającego napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Wnioskowane wskazanie jest jedynym wskazaniem rejestracyjnym.

## Alternatywne świadczenia

Jako odpowiednie komparatory dla produktu leczniczego Egiramlon w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego, w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, wybrano: [REDACTED]

[REDACTED] Wybrane komparatory stanowią standard leczenia w świetle opublikowanych polskich i zagranicznych wytycznych. Są także szeroko stosowane w praktyce klinicznej w Polsce oraz refundowane ze środków publicznych. W opinii ekspertów, wnioskowana technologia będzie zastępować terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ramiprylu i amlodypiny, a także konkurować z innymi produktami złożonymi, zawierającymi ACEI (inhibitory konwertazy angiotensyny) i CCB (antagoniści kanału wapniowego). W świetle powyższego wybór komparatorów wydaje się więc zasadny.

Należy jednak mieć na uwadze, że zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, jedynym komparatorem, który będzie bezpośrednio zastępowany przez ocenianą technologię powinna być terapia skojarzona oddzielnymi preparatami amlodypiny i ramiprilu. Pacjenci przyjmujący monoterapię lub terapię dwuskładnikową, ale złożoną z innych substancji, przechodząc na jednotabletkowy schemat amlodypina + ramipril, powinni najpierw mieć ustalone dawki amlodypiny i ramiprilu w trakcie terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami.

## Skuteczność kliniczna

Analiza kliniczna wnioskodawcy, której celem była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Egiramlon w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego, została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny opracowań wtórnych i pierwotnych. Nie odnaleziono jednak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z prawidłowo wybranymi komparatorami (terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami, [REDACTED])

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono [REDACTED] z czego w analizie weryfikacyjnej uwzględniono jedynie dwa badania pierwotne, dotyczące podstawowego porównania produktu złożonego z terapią skojarzoną. Do analizy weryfikacyjnej włączono badanie RCT ATAR, ocenione na 4 punkty w skali Jadad i badanie Khan 2004 o niższej wiarygodności (badanie kliniczne bez randomizacji), ocenione na 1 punkt w skali Jadad. Zestawienia wyników dla pozostałych porównań, z uwagi na brak nowych kluczowych informacji dla problemu decyzyjnego, pominięto. Poza tym, w nieuwzględnionych w AWA porównaniach wnioskodawca przyjął nieuprawnione założenie o równoważności terapii złożonej i skojarzonej.

Na podstawie włączonych badań nie można wnioskować o wyższości interwencji ocenianej nad komparatorami. Można jedynie wysnuć wniosek, iż terapia dwuskładnikowa jest skuteczniejsza i bezpieczniejsza niż monoterapia, na co wskazują także wytyczne postępowania klinicznego i eksperci kliniczni. Badanie ATAR, w 18-tygodniowym okresie obserwacji, wykazało, że terapia preparatem złożonym RAM-AML wiązała się z istotnie statystycznie większą redukcją zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego, mierzonych w systemie 24h, a także mniejszym ryzykiem obrzęków obwodowych, w porównaniu do monoterapii amlodypiną. W badaniu Khan 2004 wykazano, że terapia skojarzona RAM+AML jest istotnie bardziej efektywna w obniżaniu ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego, niż ramipril w monoterapii w 6-tygodniowym okresie obserwacji.

Z opublikowanego przeglądu systematycznego Lv 2010, uwzględnionego w analizie wnioskodawcy, wynika, że leczenie skojarzone zawierające schemat AML + ACEI jest bardziej efektywne w kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem niż AML w monoterapii i wiąże się z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie dodatkowo odnalezionego przeglądu Gupta 2010 można wnioskować, iż leki hipotensyjne (szeroko rozumiane) w postaci preparatów złożonych mają znaczący wpływ na poprawę compliance oraz wykazują korzystne tendencje we wpływie na BP i działania niepożądane.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie oceniano.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W Charakterystyce Produktu leczniczego leku Egiramlon przedstawiono działania niepożądane osobno dla ramiprylu i amlodypiny. Jako często występujące po ramiprylu wymieniono: bóle i zawroty głowy, senność, kołatanie serca, hiperkaliemię, niedociśnienie, hipotonię ortostatyczną, omdlenia, kaszel, zapalenie oskrzeli i zatok przynosowych, duszność, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty, wysypka plamisto-grudkowa, skurcz mięśni, osłabienie mięśni, ból w klatce piersiowej, zmęczenie; po amlodypinie: bóle i zawroty głowy, senność, kołatanie serca, uderzenia gorąca, nudności, bóle brzucha, obrzęk kostek, zmęczenie.

Z badań uwzględnionych w analizie klinicznej, tylko badanie ATAR zawierało wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowanych leków: preparatu złożonego RAM-AML oraz AML. Na podstawie podanych w publikacji częstości zdarzeń niepożądanych oszacowano parametry względne RR (ryzyko względne), a w przypadku istotności statystycznej tego wyniku – także NNT (oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym).

Na podstawie wyników z badania ATAR, można stwierdzić, iż terapia nadciśnienia tętniczego preparatem złożonym RAM-AML wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, a także tych potencjalnie związanych z lekiem, w stosunku do monoterapii amlodypiną. Należy jednak zaznaczyć, że różnice nie osiągnęły w tej próbie istotności statystycznej.

Terapia Egiramlonem istotnie statystycznie zmniejszyła ryzyko wystąpienia obrzęków – o 58%, w porównaniu z amlodypiną. Niekorzystny trend, bez osiągnięcia istotności statystycznej, obserwowany był w przypadku innych, mniej poważnych i rzadkich zdarzeń niepożądanych, takich jak: bóle i zawroty głowy, suchy kaszel, zaczerwienienia twarzy.

Niemniej jednak, na podstawie odnalezionych badań nie można wnioskować na temat porównania profilu bezpieczeństwa preparatu złożonego RAM-AML i terapii skojarzonej RAM+AML.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy (AE) była ocena zasadności współfinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Egiramlon w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.

Przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności (CUA), analizę kosztów-efektywności (CEA) oraz analizę kosztów-minimalizacji (CMA) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej: płatnika publicznego oraz pacjenta,

Komparatorami dla interwencji wnioskowanej była terapia

W analizie uwzględniono istotnych zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i świadczeniobiorcy. Wśród wyodrębnionych kosztów

Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich

W AKL wnioskodawcy stwierdzono, że przeprowadzenie porównania bezpośredniego i pośredniego, z uwagi na zbyt dużą heterogeniczność badań, nie jest możliwe. Zatem wyznaczanie inkrementalnych współczynników kosztów/efektywności w AE było nieuprawnione, a przedstawione wyniki ICER i ICUR oraz oszacowania ceny progowej zbytu netto należy uznać za niewiarygodne.

Małą wiarygodnością cechują się także wyznaczone przez wnioskodawcę współczynniki CER i CUR, które w zachodzących okolicznościach art. 13 ust.3 Ustawy o refundacji powinny być uznane za wynik analizy ekonomicznej. Ich wiarygodność podważa zaimplementowanie wprost do modelu wyników wielu heterogenicznych badań. Niemniej jednak wartość CUR dla Egiramlonu oszacowano na [REDACTED] płatnika publicznego i [REDACTED] z perspektywy wspólnej. Wartości CUR dla głównego komparatora, tj. terapii skojarzonej AML+RAM skalkulowano na, odpowiednio: [REDACTED] i [REDACTED]

Ceny progowe, oszacowane w Agencji w oparciu o powyższe wskaźniki CUR, przy założeniu że Egiramlon zostanie zakwalifikowany do grupy limitowej [REDACTED] z perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] dla preparatów Egiramlonu zawierających 5 mg i 10 mg ramiprylu. Z perspektywy płatnika publicznego wartość progowa ceny zbytu netto będzie zależna od limitu dla amlodypiny w grupie [REDACTED]

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) wykazały, że stosowanie Egiramlonu z perspektywy płatnika publicznego jest [REDACTED] jednakowo kosztowne jak [REDACTED] i droższe od stosowania [REDACTED]

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta medyczne stosowanie Egiramlonu okazało się [REDACTED]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W analizie wpływu na budżet przedstawiono skutki wprowadzenia refundacji przedmiotowych produktów Egiramlon z perspektywy kosztów ponoszonych przez NFZ jak i pacjenta w 3 kolejnych latach, począwszy od 1 stycznia 2013 roku.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie [REDACTED]

W analizie uwzględniono koszty farmakoterapii [REDACTED]

[REDACTED] pominięto zaś [REDACTED]

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania z środków publicznych produktu Egiramlon, rozważana populacja zaś pozostaje na terapiach alternatywnych. W scenariuszu nowym wzięto pod uwagę włączenie Egiramlonu do grupy limitowej [REDACTED] z odpłatnością [REDACTED] albo do nowej grupy limitowej [REDACTED]. Rozważano także możliwość włączenia Egiramlonu do grupy [REDACTED] co jest jednak w świetle ustawy refundacyjnej nieuprawnione.

Ponadto, scenariusz nowy zróżnicowano na warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny ze względu na niepewność [REDACTED]

W przypadku objęcia preparatu Egiramlon refundacją ze środków publicznych i umieszczenia w grupie limitowej [REDACTED] wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem ocenianej technologii medycznej w kolejnych 3 latach analizy oszacowano na ok. [REDACTED] każdego roku, natomiast całkowite wydatki płatnika prawdopodobnie wyniosą ok. [REDACTED] w 2013 roku i ok. [REDACTED] w

2013 i 2015 roku. Na skutek zastąpienia terapii alternatywnych interwencją ocenianą, płatnik publiczny może jednak spodziewać się oszczędności sięgających [REDAKTOWANE]. Wyniki inkrementalne z perspektywy pacjenta sugerują dodatkowe wydatki rządu [REDAKTOWANE].

W przypadku scenariusza nowego [REDAKTOWANE] prognozowane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem ocenianej technologii wyniosą ok. [REDAKTOWANE] w każdym roku założonego horyzontu analizy, zaś całkowite sięgną prawdopodobnie [REDAKTOWANE] w 2013 roku i ok. [REDAKTOWANE] w 2013 i 2015 roku. Wyniki inkrementalne dla tego scenariusza wskazują na dodatkowe wydatki płatnika związane z objęciem Egiramlonu refundacją [REDAKTOWANE] (w wariantach skrajnych) zaś oszczędnościami dla pacjentów (ok. [REDAKTOWANE] w wariantcie podstawowym i ponad [REDAKTOWANE] w maksymalnym, ale dodatkowe wydatki [REDAKTOWANE] w wariantcie minimalnym).

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Wnioskodawca nie przedłożył analizy racjonalizacyjnej.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia**

Nie odnaleziono.

#### *Uwagi dodatkowe*

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Egiramlon jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (w Słowacji z odpłatnością [REDAKTOWANE] zależnie od dawki oraz na Węgrzech, z odpłatnością [REDAKTOWANE]).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-DS-4350-06/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze, 15 luty 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 25 lutego 2013r.