



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Dipperam (amlodypinum + valsartanum)**  
**we wskazaniu:**

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego,  
u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest  
odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii  
amlodypiną lub walsartanem

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.13.2018

Data ukończenia: 18 października 2018 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sandoz Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Sandoz Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACE – I</b>	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors)
<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AML</b>	Amlodypina
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>ARB</b>	Antagoniści receptora angiotensyny II (ang. angiotensin receptor blockers)
<b>AT<sub>1</sub></b>	Angiotensyna 1
<b>AW</b>	Analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>CCB</b>	Blokery wapnia (ang. calcium channel blockers)
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>CHD</b>	Choroba niedokrwienna serca (ang. chronic heart disease)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DD</b>	Dzienna dawka
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową (ang. Defined Daily Dose)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DBP</b>	Rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. diastolic blood pressure)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ESH</b>	European Society of Hypertension
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FDC</b>	Jednotabletkowy lek złożony (ang. fixed dose combination)
<b>FEC</b>	Leki stosowane w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. free equivalent combinations)
<b>HC</b>	Hypertension Canada's
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>ISH ASH</b>	International Society of Hypertension (ISH) i Society of Hypertension (ASH)
<b>JNC</b>	Joint National Committee
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDL-C</b>	Cholesterol związany z lipoproteinami o małej gęstości
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>MD</b>	Średnia różnica (ang. mean difference)
<b>MSDBP</b>	Zmiana średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej (ang. mean sitting diastolic blood pressure)

<b>MSSBP</b>	Zmiana średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej (ang. mean sitting systolic blood pressure)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHFA</b>	National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NT</b>	Nadciśnienie tętnicze
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PTK</b>	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>PTNT</b>	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>RAA</b>	Układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone)
<b>RAM</b>	Ramipril
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne
<b>RD</b>	Różnica ryzyk (ang. Risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. Analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. Wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka
<b>SBP</b>	Skurczowe ciśnienie krwi (ang. systolic blood pressure)
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SPC</b>	Kombinacja pojedynczej pigułki (ang. single pill combination),
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPLWMIpB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>VAL</b>	Valsartan
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMIT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. <b>Technologia wnioskowana .....</b>	<b>9</b>
3.1.1. <b>Informacje podstawowe .....</b>	<b>9</b>
3.1.1.1. <b>Charakterystyka wnioskowanej technologii .....</b>	<b>9</b>
3.1.1.2. <b>Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....</b>	<b>9</b>
3.1.1.3. <b>Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....</b>	<b>10</b>
3.1.2. <b>Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....</b>	<b>15</b>
3.1.2.1. <b>Wnioskowany sposób finansowania .....</b>	<b>15</b>
3.1.2.2. <b>Wnioskowane wskazanie .....</b>	<b>16</b>
3.1.2.3. <b>Ocena analityków Agencji .....</b>	<b>16</b>
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	25
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	27
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>28</b>
4.1. <b>Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....</b>	<b>28</b>
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	33
4.2. <b>Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>34</b>
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	39

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	39
4.3.	<b>Komentarz Agencji</b> .....	41
5.	<b>Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	43
5.1.	<b>Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy</b> .....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	43
5.2.	<b>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy</b> .....	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	<b>Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy</b> .....	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	49
5.4.	<b>Komentarz Agencji</b> .....	51
6.	<b>Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	52
6.1.	<b>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy</b> .....	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	52
6.2.	<b>Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy</b> .....	53
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	55
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji .....	56
6.3.	<b>Komentarz Agencji</b> .....	58
7.	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b> .....	59
8.	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	60
9.	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	61
10.	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	63
11.	<b>Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	64
12.	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych</b> .....	66
13.	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA</b> .....	68
14.	<b>Źródła</b> .....	69
15.	<b>Załączniki</b> .....	71

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopię wniosków wraz z analizami

21.08.2018 r.  
PLR.4600.1414.2018.2.MB  
PLR.4600.1416.2018.2.MB  
PLR.4600.1415.2018.2.MB

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Dipperam (amlodypinum + valsartanum) tabletki powlekane, 5 mg + 80 mg, 28 tabl., kod EAN 5907626708226;
- Dipperam (amlodypinum + valsartanum) tabletki powlekane, 5 mg + 160 mg, 28 tabl., kod EAN 5907626708257;
- Dipperam (amlodypinum + valsartanum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg, 28 tabl., kod EAN 5907626708288
- Wnioskowane wskazanie:

We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

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

- Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- Dipperam (amlodypinum + valsartanum) tabletki powlekane, 5 mg + 80 mg, 28 tabl. - [REDACTED] PLN
- Dipperam (amlodypinum + valsartanum) tabletki powlekane, 5 mg + 160 mg, 28 tabl. - [REDACTED] PLN
- Dipperam (amlodypinum + valsartanum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg, 28 tabl. - [REDACTED] PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

Wnioskodawca:

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50 c,  
02-672, Warszawa, Polska





### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Dipperam, tabletki powlekane, 5 mg + 80 mg, 28 tabl., EAN 5907626708226; Dipperam, tabletki powlekane, 5 mg + 160 mg, 28 tabl., EAN 5907626708257; Dipperam, tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg, 28 tabl., EAN 5907626708288.
<b>Kod ATC</b>	C09DB01
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki działające na układ renina-angiotensyna; preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i antagonistów wapnia.
<b>Substancja czynna</b>	Amlodypina + walsartan
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Produkt leczniczy Dipperam jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego Dipperam to 1 tabletkę na dobę. Produkt leczniczy Dipperam o mocy 5 mg + 80 mg, 10 mg + 160 mg lub 5 mg + 160 mg można stosować u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną w dawce odpowiednio 5 mg, 10 mg i 5 mg lub walsartanem odpowiednio w dawce 80 mg, 160 mg i 160 mg. Produkt leczniczy Dipperam można podawać podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Przed zmianą leczenia na stosowanie produktu złożonego, zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny i walsartanu). Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu złożonego. Dla wygody pacjentów przyjmujących oddzielnie walsartan i amlodypinę w tabletkach lub kapsułkach, można zastosować u nich produkt leczniczy Dipperam zawierający te same dawki składników.
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Produkt leczniczy Dipperam zawiera dwie substancje o działaniu przeciwnadciśnieniowym, o uzupełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia tętniczego u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypinę należącą do grupy antagonistów wapnia oraz walsartan należący do grupy antagonistów angiotensyny II. Skojarzenie tych substancji wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każdy ze składników osobno.

Źródło: ChPL Dipperam

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	19.09.2017 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Produkt leczniczy Dipperam jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.
<b>Status leku sierociego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

Źródło: ChPL Dipperam

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Dipperam, nie podlegał dotychczas bezpośredniej ocenie Agencji. Oceniane były natomiast inne produkty złożone zawierające amlodypinę lub walsartan w kombinacji z innymi lekami.

Dotychczasowe oceny Agencji preparatów złożonych dotyczyły możliwości zastosowania preparatu dwuskładnikowego w miejsce terapii tymi samym substancjami podawanymi oddzielnie w takich samych dawkach, pod warunkiem uzyskania wcześniejszej kontroli przy pomocy substancji zawartych w danym produkcie. Jedynie terapia lekiem Entresto, nie dotyczyła leczenia substytucyjnego (ChPL Entresto).

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowisk RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami.

Dotychczas Agencja oceniła 6 produktów złożonych zawierających w swoim składzie amlodypinę. Wskazania dla wszystkich produktów były zbliżone do ocenianego i dotyczyły leczenia nadciśnienia tętniczego.

Produkty te uzyskały pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji. Zarówno w stanowisku RP jak i w rekomendacji Prezesa stwierdzono, że stosowanie preparatów złożonych może sprzyjać przestrzeganiu przez pacjentów zaleceń lekarskich. Jednocześnie zwrócono uwagę, iż nie jest właściwe, aby wprowadzanie na rynek nowego preparatu złożonego wiązało się z wyższymi kosztami dla pacjenta. Prezes Agencji dotychczas rekomendował finansowanie preparatów złożonych pod warunkiem, że nie spowoduje to zwiększenia wydatków zarówno po stronie płatnika publicznego jak i pacjenta.

W 2015 roku produkt leczniczy Sobycombi (bisoprolol + amlodypina) uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości, ale negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Negatywna rekomendacja była związana z kwestią chronoterapii i uzasadniono ją tym, że podawanie bisoprololu i amlodypiny o tej samej porze może powodować słabszą kontrolę ciśnienia u pacjentów niż w przypadku podawania tych substancji o różnych porach dnia.

W 2015, 2016 i 2018 roku produkty złożone Entresto (sakubityryl + walsartan), Rosulip Plus (rozuwastatyna + ezetymib) oraz Valarox (walsartan + rozuwastatyna) uzyskały pozytywną rekomendację Prezesa Agencji oraz Rady Przejrzystości. Pozytywną rekomendację leku Entresto uzasadniono m.in. wynikami analizy klinicznej, która wykazała wyższość wnioskowanego produktu nad komparatorem (enalapril – substancja pojedyncza). W przypadku leku Rosulip Plus wykazano, że terapia złożona jest tańsza niż leczenie skojarzone i stanowi tańsze leczenie niż monoterapia ezetymibem. Natomiast ocenę leku Valarox poparto rekomendacjami, zgodnie z którymi w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone w postaci jednej tabletki, dzięki czemu można osiągnąć poprawę w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.

**Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji**

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
<b>Produkty lecznicze zawierające amlodypinę</b>	
<b>Teldipin (telmisartan + amlodypina)</b>	
<p><b>Stanowisko RP nr 65/2018 z dnia 25 czerwca 2018 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Teldipin we wskazaniu: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30% pod warunkiem, że cena preparatu złożonego będzie niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p><i>Przeprowadzone analizy wskazują, że wnioskowany złożony produkt leczniczy wykazuje skuteczność i bezpieczeństwo na poziomie porównywalnym z komparatorami. Natomiast jako preparat złożony może w większym stopniu sprzyjać przestrzeganiu przez pacjentów zaleceń lekarskich. Objęcie refundacją wnioskowanego produktu wiąże się z przewidywanymi oszczędnościami dla płatnika. Rada uważa za zasadne objęcie leku refundacją, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego będzie niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</i></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 64/2018 z dnia 6 lipca 2018 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Teldipin we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, pod warunkiem, że nie spowoduje to zwiększenia wydatków zarówno po stronie płatnika publicznego jak i pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wnioskowany lek składa się z dwóch substancji leczniczych: telmisartanu oraz amlodypiny. Obie te substancje są aktualnie refundowane w postaci pojedynczych produktów leczniczych. W ramach analizy klinicznej, nie przedstawiono badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność produktu złożonego telmisartan + amlodypina z telmisartanem i amlodypiną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, które są stałym połączeniem dwóch leków. Zgodnie z rekomendacjami pozwala to osiągnąć poprawę w skuteczności leczenia oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.</p>
<b>Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina)</b>	
<p><b>Stanowisko RP nr 110/2017, nr 111/2017 nr 112/2017, nr 113/2017 nr 114/2017, nr 115/2017 nr 116/2017, nr 117/2017 z dnia 30 października 2017 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Candezek Combi we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zarówno antagoniści angiotensyny II, jak i amlodypina są preparatami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W odniesieniu do leku Candezek Combi możliwe jego działania niepożądane, przeciwwskazania do jego stosowania oraz zasady nadzoru nad stanem zdrowia pacjentów przyjmujących ten preparat określone są w ChPL i nie odbiegają w istotny sposób od zaleceń dotyczących pojedynczych jego składników. Nie zidentyfikowano badań, w których porównywano by skuteczność kliniczną oraz efektywność ekonomiczną wnioskowanego preparatu złożonego w odniesieniu do pojedynczych jego składników. Nie ma podstaw, aby przypuszczać, że efekty takie mogą różnić się w sposób istotny. W różnego typu rekomendacjach zwraca się uwagę na fakt, że stosowanie preparatów złożonych może sprzyjać przestrzeganiu przez pacjentów przekazanych im zaleceń i lepszej współpracy na linii lekarz-pacjent. (...) Z ekonomicznego i etycznego punktu widzenia nie jest właściwe, aby wprowadzanie na rynek nowego preparatu złożonego wiązało się z wyższymi, jak w przypadku wnioskowanej technologii, kosztami dla pacjenta, gdyż to jego interesy należy przedkładać ponad interesy płatnika publicznego.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 65/2017 z dnia 31 października 2017 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za <b>zasadne</b> finansowanie wnioskowanej technologii we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach, w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 Antagoniści angiotensyny II produkty jednoskładnikowe i złożone, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Bangalore 2007, Gupta 2010 i Sherill 2011 porównujące efektywność kliniczną leków złożonych (FDC – ang. Fixed-Dose Combinations) z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (FEC – ang. Free Equivalent Combinations). Spośród badań włączonych do trzech przeglądów systematycznych wnioskodawca wybrał badania, które dotyczyły leków hipotensyjnych, uzupełnił o nowe badania, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach ww. przeglądów systematycznych, i przeprowadził własne metaanalizy.</p> <p>Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie FDC względem FEC statystycznie istotnie poprawia stosowanie się do zaleceń lekarza, ale nie wpływa na skuteczność samej terapii poprzez normalizację czy też redukcję ciśnienia.</p> <p>Jednakże należy mieć na uwadze, że nie ma badań klinicznych porównujących skuteczność produktu złożonego kandesartan + amlodypina z kandesartanem i amlodypiną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że stosowanie preparatu złożonego kandesartan + amlodypina w porównaniu z kandesartanem i amlodypiną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego, ale droższe z perspektywy wspólnej. Można więc wskazać, że oszczędności po stronie płatnika publicznego uzyskane są kosztem wzrostu wydatków pacjenta.</p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, które są stałym połączeniem dwóch leków. Zgodnie z rekomendacjami pozwala to osiągnąć poprawę w skuteczności leczenia oraz stosowaniu się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.</p> <p>Mając na uwadze powyższe Prezes Agencji rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii <b>pod warunkiem</b>, że nie spowoduje to zwiększenia wydatków zarówno po stronie płatnika publicznego jak i pacjenta.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Sobycombi (bisoprolol + amlodypina)</b>	
<p><b>Stanowisko RP</b> nr 40/2015, nr 41/2015 nr 42/2015, nr 43/2015 nr 44/2015, nr 45/2015 nr 46/2015, nr 47/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sobycombi (bisoprololi fumaras + <b>amlodipinum</b>), we wskazaniu: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0 (antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny) i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%, pod warunkiem określenia cen dla wszystkich typów opakowań produktu leczniczego Sobycombi w taki sposób, aby w żadnym przypadku nie powodowały one wzrostu wydatków świadczeniobiorców, w porównaniu ze stosowaniem osobno najtańszych preparatów amlodypiny i bisoprololu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Sobycombi w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia, w porównaniu ze stosowaniem skojarzonej terapii osobnymi preparatami <b>amlodypiny</b> i bisoprololu, potwierdzają słabej jakości dowody naukowe. <b>Amlodypina</b> i bisoprolol są jednak lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a łączenie preparatów jest rekomendowane w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych jako działanie poprawiające współpracę pomiędzy lekarzem a pacjentem. To z kolei ma istotny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe.</p> <p>Z perspektywy płatnika publicznego przeprowadzone analizy ekonomiczne wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia, w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, w przypadku refundacji produktu leczniczego w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0. Ponieważ zmniejszenie kosztów terapii z perspektywy świadczeniobiorcy (lub, co najmniej, brak wzrostu cen leków w porównaniu ze stosowaniem osobno najtańszych preparatów <b>amlodypiny</b> i bisoprololu) sprzyja poprawie przestrzegania zaleceń lekarskich, cena wszystkich opakowań preparatu złożonego nie powinna być wyższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</b> nr 28/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Nie ma wątpliwości co do skuteczności leczenia w obu wskazaniach <b>amlodypiny</b> i bisoprololu, ale w przypadku przyjmowania beta-adrenolityków oraz blokerów kanałów wapniowych ważna jest chronoterapia. W związku z odmiennym mechanizmem działania, podawanie tych leków o różnych porach dnia może zapewnić lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego przez cały dzień. Nie udowodniono (być może ze względu na brak badań) podobnej skuteczności wnioskowanej technologii w porównaniu do terapii skojarzonej podawanej w różnych porach dnia. Przedstawione dowody naukowe stanowią ograniczone źródło wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii złożonej zawartej w jednym produkcie.</p>
<b>Alortia (losartan + amlodypina)</b>	
<p><b>Stanowisko RP</b> nr 305/2014, nr 306/2014, nr 307/2014, nr 308/2014, nr 309/2014, nr 310/2014, nr 311/2014, nr 312/2014 z dnia 27 października 2014 r.</p>	<p>RP uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Alortia (losartan, <b>amlodypina</b>), 50 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105655, we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji*, jako lek dostępny w aptece na receptę w ramach istniejącej grupy limitowej (45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone) oraz wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Umiarkowanej/dobrej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Alortia w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia. Łączenie preparatów jest rekomendowane w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych, jako działanie poprawiające przestrzeganie zaleceń lekarskich. To z kolei ma istotny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe. Przeprowadzone analizy ekonomiczne wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia, w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej. Rada uważa za <b>zasadne</b>, aby w każdym czasie, cena preparatu złożonego była niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM</b> nr 232/2014 z dnia 27 października 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Alortia we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji*, jako lek dostępny w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej (45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone) oraz wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za <b>zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Alortia (losartan w połączeniu z <b>amlodypiną</b>) w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych zalecają stosowanie łączonych preparatów jako działanie wspomagające przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów. Ma to istotny wpływ na skuteczność prowadzonego leczenia. Przeprowadzone analizy ekonomiczna i finansowa wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej. Prezes Agencji, w ślad za Radą Przejrzystości, uważa za <b>zasadne</b>, stałe utrzymanie ceny preparatu złożonego poniżej sumy cen minimalnych poszczególnych składników.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Tertens-AM (indapamidum + amlodypina)</b>	
<p><b>Stanowisko RP</b> nr 255/2014, nr 256/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>RP uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i <b>amlodypinę</b> w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> <b>Amlodypina</b> (antagonista kanału wapniowego, CCB) oraz indapamid (diuretyk tiazydopodobny) są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Według wytycznych, połączenie leków z takich grup, jest jednym z zalecanych. Wskazują one również na to, że politerapia stosowana w jednej tabletkie, wiąże się z lepszą współpracą na linii lekarz-pacjent, co przekłada się na lepszą skuteczność leczenia. W związku z faktem, iż nie przeprowadzono badań klinicznych, w których porównywano skuteczność terapii przy pomocy oddzielnie stosowanych preparatów <b>amlodypiny</b> i indapamidu z lekiem złożonym zawierającym obie wymienione substancje czynne Rada uważa, że cena leku nie powinna być wyższa niż suma cen minimalnych dla poszczególnych składników.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM</b> nr 205/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i <b>amlodypinę</b> w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska RP, uważa za zasadne objęcie ww. produktu leczniczego w wymienionym wskazaniu, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością. Obie substancje czynne zastosowane w produkcie leczniczym Tertens-AM są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Odnalezione wytyczne zalecają skojarzone stosowanie diuretyka i antagonisty kanałów wapniowych. Wskazują one również na to, że politerapia stosowana w jednej tabletkie, wiąże się z lepszą współpracą na linii lekarz-pacjent co przekłada się na lepszą skuteczność leczenia.</p>
<b>Egiramlon (ramipryl + amlodypina)</b>	
<p><b>Stanowisko RP</b> nr 41/2013, nr 42/2013, nr 43/2013, nr 44/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p>	<p>RP uważa za <b>zasadne</b> finansowanie leku Egiramlon (ramipryl + <b>amlodypina</b>) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze z poziomem odpłatności 30%, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego nie będzie wyższa niż suma najniższych cen składników.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie tego złożonego preparatu zgodne jest z aktualnymi eksperckimi zaleceniami. Jego przydatność potwierdzają minimalne wymagane wyniki ocenianej interwencji i komparatorów. Wobec nieprzekonywujących analiz ekonomicznych Rada proponuje 30% odpłatność, jaką mają aktualnie preparaty amlodypiny.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM</b> nr 27/2013 z dnia 18 lutego 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Egiramlon (ramipryl + <b>amlodypinum</b>), zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym 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 preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska RP, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Egiramlon (ramipryl + <b>amlodypina</b>) w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności 30%. Jednocześnie, Prezes podtrzymuje sugestię Rady, iż cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jej składników.</p>
<b>Produkty lecznicze zawierające walsartan</b>	
<b>Valarox (walsartan + rozuwastatyna)</b>	
<p><b>Stanowisko RP nr 62/2018 z dnia 18 czerwca 2018 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Valarox, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji**, w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem obniżenia ceny co najmniej do poziomu sumy kosztów najtańszych dostępnych składników leku.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Argumentem uzasadniającym refundowanie produktu leczniczego Valarox jest fakt, że zastosowanie produktów FDC poprawia przestrzeganie zaleceń. Według wytycznych PTNT 2015 oraz ESH/ESC 2013 w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone (FDC), w postaci jednej tabletki. Pozwala to osiągnąć poprawę w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 61/2018 z dnia 19 czerwca 2018 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Valarox we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji**, pod warunkiem, że nie spowoduje to zwiększenia wydatków zarówno po stronie płatnika publicznego jak i pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa <b>za zasadne</b> finansowanie wnioskowanej technologii. Wnioskowany lek składa się z dwóch substancji leczniczych: walsartanu oraz rozuwastatyny. Obie te substancje są aktualnie refundowane w postaci pojedynczych produktów leczniczych. W ramach analizy klinicznej, nie przedstawiono badań klinicznych porównujących skuteczność produktu złożonego walsartan + rozuwastatyna z walsartanem i rozuwastatyną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, które są stałym połączeniem dwóch leków. Zgodnie z rekomendacjami pozwala to osiągnąć poprawę w skuteczności leczenia oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.</p>
<b>Entresto (sakubitryl + walsartan)</b>	
<p><b>Stanowisko RP nr 105/2016, nr 106/2016 nr 107/2016, z dnia 10 października 2016 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych Entresto (sakubitryl / <b>walsartan</b>): 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., EAN 5909991245443; 49 mg/51 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245467; 97 mg/103 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245498, we wskazaniu: <i>dorosli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACE-I (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca, na poziomie odpłatności ryczałtowej, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Rada nie akceptuje zaproponowanego RSS.</i></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p><i>Produkt leczniczy Entresto to preparat złożony będący połączeniem sakubitrylu i walsartanu. Analiza kliniczna oparta głównie na wynikach randomizowanego, wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania PARADIGM-HF, wykazała wyższość wnioskowanego produktu nad komparatorem w odniesieniu do śmiertelności ogółem, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości hospitalizacji. Wnioskowanie jest jednak ograniczone, ponieważ grupa pacjentów uczestniczących w badaniu składała się z osób młodszych, o mniej zaawansowanej chorobie i dłuższym oczekiwanym przeżyciu w porównaniu do populacji, której lek ma być dedykowany w ramach ocenianego wniosku. Stosowanie leku we wnioskowanym wskazaniu zalecają również wytyczne praktyki klinicznej (np. PTK 2015, SIGN 2016, CCS 2016, ESC 2016) oraz eksperci kliniczni. Istnieją podstawy do utworzenia dla przedmiotowej technologii odrębnej grupy limitowej, ponieważ lek daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do komparatorów oraz cechuje się odmiennym mechanizmem działania (...)</i></p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 63/2016 z dnia 14 października 2016 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p><i>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dane wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii względem enalaprilu. Dostępne jest jedno randomizowane badanie przeprowadzone na dużej populacji, gdzie Entresto wykazało istotną statystycznie przewagę względem enalaprilu między innymi dla takich punktów końcowych jak: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgony ogółem, pogorszenie objawów wg NYHA o ≥1 klasę, nasilenie HF prowadzące do intensyfikacji leczenia. Biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że stosowanie wnioskowanego leku w porównaniu z enalapilem, wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia (...)</i></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Rosulip Plus (rozuwastatyna + ezetymib)</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Stanowisko RP</b> nr 55/2015, nr 56/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rosulip Plus (<b>rozuwastatyna+ezetymib</b>): 10 mg+10 mg x 30 szt., kod EAN 5909991192365; 20 mg+10 mg x 30 szt., kod EAN 5909991192303, we wskazaniu: „<i>hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym</i>”. Lek powinien być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej (48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego), na poziomie odpłatności 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe wskazują, że terapia skojarzona <b>rozuwastatyną</b> i ezetymibem w porównaniu do monoterapii istotnie redukuje stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C i apolipoproteiny B. Pomimo braku badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem złożonym Rosulip Plus (rozuwastatyną+ezetymib) w porównaniu do komparatora (terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem podawanych w oddzielnych produktach leczniczych) we wnioskowanym wskazaniu, należy założyć, że w procesie rejestracji wykazano biorównoważność obu technologii. Na tej podstawie można wnioskować, że efektywność kliniczna wnioskowanej interwencji będzie porównywalna z komparatorem. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny (...)</p>
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTM</b> nr 34/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Rosulip Plus we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wskazuje, że objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii może być zasadne z uwagi na fakt, że oceniana technologia stanowi połączenie dwóch terapii o poznanej już skuteczności i stanowi opcję tańszą niż aktualnie finansowane leczenie. Jednocześnie przedstawione dowody naukowe nastrożają szereg wątpliwości, które rozstrzygnąć może jedynie weryfikacja stosowania terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Po pierwsze, nie udowodniono poprawy compliance, zatem połączenie obu substancji czynnych w jednym produkcie może nie wpłynąć na poprawę zachowań w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich. Terapia lekiem Rosulip Plus jest tańsza niż leczenie skojarzone i stanowi tańsze leczenie niż monoterapia ezetymibem, co z punktu widzenia kosztów terapii ponoszonych przez NFZ wydaje się być korzystną alternatywą. Niemniej z drugiej strony należy wskazać, że nie ma wytycznych i zaleceń określających po jakim czasie stosowania monoterapii należy rozważyć u pacjenta stosowanie leczenia skojarzonego (wskazuje się, że może to być indywidualna kwestia pacjenta), a ocena bezpieczeństwa terapii złożonej opiera się głównie na krótkoterminowych obserwacjach. Zatem nie można na chwilę obecną określić jaki może być stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego ocenianej terapii.</p>

\* W leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną i losartanem w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w oddzielnych preparatach.

\*\* Leczenie zastępcze u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie valsartanu i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (profilaktyka ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych), lub w przypadku współwystępowania jednej z poniższych chorób: - pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), - homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p><b>Proponowana cena zbytu netto</b></p>	<p>Dipperam:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg + 80 mg: <span style="background-color: yellow; border: 1px solid black; display: inline-block; width: 50px; height: 15px;"></span></li> <li>• 5 mg + 160 mg: <span style="background-color: yellow; border: 1px solid black; display: inline-block; width: 50px; height: 15px;"></span></li> <li>• 10 mg + 160 mg: <span style="background-color: yellow; border: 1px solid black; display: inline-block; width: 50px; height: 15px;"></span></li> </ul>
<p><b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b></p>	<p>Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń</p>
<p><b>Poziom odpłatności</b></p>	<p>30%</p>

<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca grupa limitowa 45.0 (Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone)
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Nie przedstawiono

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

**Tabela 5. Wnioskowane wskazanie**

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Nie dotyczy

\*Zgodnie z ChPL Dipperam oceniany produkt leczniczy wskazany jest jako leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Produkt leczniczy Dipperam jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie w pełni pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Dipperam.

Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Dipperam, będzie możliwe jego zastosowanie wyłącznie u pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni amlodypiną lub walsartanem.

W odróżnieniu od dotychczas ocenianych przez Agencję preparatów złożonych, przed zastosowanie leku Dipperam nie jest konieczne dostosowywanie dawek tymi samymi substancjami podawanymi oddzielnie, a jedynie zalecana zgodnie z ChPL Dipperam: „przed zmianą leczenia na stosowanie produktu złożonego, zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. amlodypiny i walsartanu). Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu złożonego”.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Dipperam, będzie on dostępny w aptece na receptę przy poziomie odpłatności 30%. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskowany lek wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a jednocześnie miesięczny koszt jego stosowania, przy odpłatności 30% dla świadczeniobiorcy, nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

#### Grupa limitowa

Lek Dipperam kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej „45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone”, w ramach której finansowane są preparaty złożone m.in. Candezek Combi oraz Alortia zawierające amlodypinę i statynę, zarejestrowane w analogicznym wskazaniu. Przyjęte przez wnioskodawcę założenie o kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej jest zgodne z zapisem art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętej grupy limitowej.

#### Proponowana cena

Zaproponowane CZN poszczególnych prezentacji leku Dipperam są tożsame z odpowiednimi minimalnymi i maksymalnymi CZN uzyskanymi na terytorium RP w okresie roku przed złożeniem wniosku zadeklarowanymi przez wnioskodawcę. Na portalu Medycyna Praktyczna odnaleziono informacje dot. cen detalicznych leku Dipperam. Ceny detaliczne aktualnie nier refundowanych preparatów różnią się od zaproponowanych przez wnioskodawcę (refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0) – w przypadku prezentacji 5 mg + 80 mg wnioskowana cena jest o ok. [ ] niższa, natomiast wnioskowane ceny prezentacji 5 mg + 160 mg oraz 10 mg + 160 mg są o ok. [ ] wyższe niż funkcjonujące obecnie. Należy zwrócić uwagę, że Dipperam jest lekiem generycznym względem preparatu Exforge, którego podmiotem odpowiedzialnym jest Novartis Europharm Limited. Zaproponowane ceny są niższe od cen poszczególnych preparatów Exforge o od ok. [ ] do ok. [ ]. Na polskim rynku znajdują się również produkty Avasart Plus firmy Polfarmex, stanowiące skojarzenie amlodypiny i walsartanu w dawkach analogicznych do wnioskowanych, których ceny detaliczne są od ok. [ ] do [ ] niższe od zaproponowanych przez wnioskodawcę dla leku Dipperam.



Ponadto, zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na Terytorium Rzeczypospolitej Polskiej z 16 kwietnia 2018 r., do obrotu dopuszczone są również następujące produkty zawierające walsartan i amlodypinę w dawkach analogicznych do wnioskowanych: Amlodipine/Valsartan Mylan (Mylan S.A.S.), Asbima (Zentiva, k.s.), Amlodipine + Valsartan Sandoz (Sandoz GmbH), Bespres Plus (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.), Copalia (Novartis Europharm Limited), Sarpin (Vitama S.A., tylko 10 mg + 160 mg), Sartesta (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.), Valsamix (Apotex Europe B.V.), Wamlox (Krka, d.d., Novo mesto), Dafirol (Novartis Europharm Limited). Nie odnaleziono danych nt. cen ww. leków.

**Tabela 6. Porównanie cen detalicznych preparatów Dipperam, Exforge i Avasart Plus**

Dawka (opak. 28 tabl.)	Dipperam [PLN]		Exforge [PLN]	Avasart Plus [PLN]
	Zgodnie z wnioskiem*	Na podstawie portalu mp.pl		
5 mg +80 mg		19,59	66,90	10,63
5 mg +160 mg		29,59	76,56	17,22
10 mg +160 mg		33,59	83,53	17,22

\*Przy założeniu refundacji w ramach grupy limitowej 45.0

Źródło: <https://bazalekow.mp.pl/lek/93062,Dipperam-tabletki-powlekane>, <https://bazalekow.mp.pl/lek/63968,Exforge-5-mg/80-mg-tabletki-powlekane>, <https://bazalekow.mp.pl/lek/63969,Exforge-5-mg/160-mg-tabletki-powlekane>, <https://bazalekow.mp.pl/lek/63970,Exforge-10-mg/160-mg-tabletki-powlekane> Data dostępu: 01.10.2018 r.

### Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Samoistne (pierwotne) nadciśnienie tętnicze: ICD-10 I10

#### Definicja

Nadciśnienie tętnicze (NT) to stan podwyższonego ciśnienia tętniczego skurczowego o wartości  $\geq 140$  mm Hg i/lub ciśnienia tętniczego rozkurczowego  $\geq 90$  mm Hg. Nadciśnienie tętnicze dzieli się na pierwotne (ok. 90% przypadków) i wtórne (ok. 10% przypadków).

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

Źródło: OT.4350.6 Sobycombi (bisoprolol + amlodypina), OT.4330.6.2018 Valarox (valsartanum+rosuvastatinum)

#### Epidemiologia

Według badań NATPOL 2011, nadciśnienie tętnicze występuje u 32% dorosłych Polaków poniżej 80 lat. Opisywana choroba jest częściej spotykana u mężczyzn niż u kobiet (35% do 29%), a wykrywalność NT wynosi 70%. Odsetek chorych z kontrolowanym NT wynosi 26%.

Źródło: Szczekliak 2017

#### Etiologia i obraz kliniczny

Przyjmuje się, że patogenezą 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.

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

Źródło: AWA.OT.4350.6. Sobycombi (bisoprolol + amlodypina)

#### Leczenie

Sposób leczenia NT jest zależny od kilku czynników:

- wysokości ciśnienia tętniczego
- rodzaju powikłań narządowych

- wieku chorego
- chorób współistniejących.

Leczenie nefarmakologiczne opiera się na zmianie stylu życia. Zaleca się zmniejszenie i normalizację masy ciała, modyfikację diety, zwiększenie aktywności fizycznej oraz ograniczenie spożycia soli, alkoholu i palenia papierosów.

Leczenie farmakologiczne sprowadza się do leków przeciwnadciśnieniowych, do najważniejszych zalicza się: diuretyki, beta-blokery, blokery kanału wapniowego, inhibitory konwerazy angiotensyny oraz blokery receptora angiotensynowego. W zależności od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, wyjściowej wysokości ciśnienia tętniczego i jego wartości docelowych, leczenie farmakologiczne można rozpocząć od zastosowania 1 leku (jeden z leków wymienionych wyżej) w małej dawce lub od terapii skojarzonej (w przypadku znacznie podwyższonego NT lub ryzyka sercowo-naczyniowego). Większość leków hipotensyjnych wywołuje pełny efekt hipotensyjny po kilku tygodniach stosowania. W przypadkach, gdy leczenie jednym lekiem nie przynosi rezultatów, należy zmodyfikować leczenie. Pierwszą opcją jest dodanie drugiego leku (postępowanie preferowane). Pozostałe opcje to zmiana leku na inny (w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub występowaniu zdarzeń niepożądanych) oraz zwiększenie dawki stosowanego leku. Gdy stosowanie terapii skojarzonej również nie jest skuteczne, należy zwiększyć dawkę stosowanych leków lub dodać trzeci lek w małej dawce.

Źródło: Szczeklik 2017

### Rokowania

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

Podwyższone ciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych. Ciśnienie skurczowe wyższe o 20 mm Hg lub rozkurczowe wyższe o 10 mm Hg wiąże się z blisko 2-krotnie większym ryzykiem zgonu z przyczyn naczyniowych – nieco większym u osób młodszych, a mniejszym u starszych. Zależność ta utrzymuje się w zakresie od bardzo wysokiego ciśnienia tętniczego aż do 115/75 mm Hg, czyli wartości uznanych za optymalne. Obniżenie ciśnienia tętniczego (nawet niewielkie) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu.

Źródło: AWA.OT.4350.6.Sobycombi (bisoprolol + amlodypina)

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do NFZ z prośbą o dane dotyczące liczebności wnioskowanej populacji. W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane dane nt. liczby pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powyżej 18 r.ż. stosujących jednocześnie produkty jednoskładnikowe zawierające walsartan i amlodypinę na przestrzeni lat 2015 – I poł. 2018 r. Zgodnie z informacją w piśmie NFZ, jednoczesne stosowanie ww. preparatów uznawano w przypadku tych samych lub zbliżonych dat realizacji recept.

**Tabela 7. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów powyżej 18 r.ż. stosujących jednocześnie jednoskładnikowe produkty lecznicze zawierające walsartan i amlodypinę**

Rok	Liczba pacjentów
2015	192 360
2016	196 647
2017	195 498
2018*	180 136

\*dane dla I poł 2018 r.

### Komentarz analityków Agencji:

Zgodnie z przedstawionymi powyżej danymi, liczebność populacji docelowej na przestrzeni 3 lat, dla których dostępne są dane za pełen okres, wahała się w granicach ok. 192,4 tys. – 196,6 tys. Należy mieć jednak na uwadze, że powyższych danych nie zawężano do dawek walsartanu i amlodypiny odpowiadających dawkom wnioskowanych preparatów Dipperem. Na liście leków refundowanych znajdują się również produkty zawierające walsartan w dawce 320 mg oraz amlodypinę w dawce 2,5 mg.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 24 września 2018 r. analitycy Agencji przeszukali następujące źródła w celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>);
- Tripdatabase, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto przeszukano strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie, w tym: Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, ([https://nadcisnienietetnicze.pl/ptnt/strona\\_glowna](https://nadcisnienietetnicze.pl/ptnt/strona_glowna)) i Kardiologii Polskiej (<https://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/index>). W wyszukiwaniu posłużono się słowem kluczowym: *hypertension*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji i wytycznych postępowania klinicznego oraz stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego ws. stosowania leków złożonych.

Wszystkie odnalezione wytyczne wymieniają antagonistów receptora angiotensyny II AT1, do których należy walsartan oraz blokery kanału wapniowego, do których zaliczana jest amlodypina jako podstawowe leki hipotensyjne. Do możliwości zastosowania jednotabletkowych połączeń tych leków odnoszą się wszystkie odnalezione rekomendacje poza NICE 2016. Jako korzyści ze stosowania takich połączeń wskazano możliwość zwiększenia poziomu stosowania się pacjentów do zaleceń lekarza. Konsensus ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2017 r. również podkreślił wpływ preparatów jednotabletkowych na poprawę w zakresie *compliance* i *persistence* pacjentów. W amerykańskich wytycznych JNC 2014 stwierdzono brak dowodów na poprawę wyników związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi, naczyń mózgowych, nerek lub śmiertelność w wyniku stosowania jednotabletkowych połączeń leków.

Należy zwrócić uwagę, że najnowsze wytyczne europejskie ESC/ESH 2018 rekomendują rozpoczynanie leczenia od terapii skojarzonej w przypadku większości pacjentów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTNT/PTK 2017</b> (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><b><u>Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego ws. stosowania leków złożonych</u></b></p> <p>Dokument stanowi konsensus ekspercki popierający stosowanie jednotabletkowych połączeń leków hipotensyjnych. Przede wszystkim podkreślono wpływ preparatów jednotabletkowych na poprawę w zakresie <i>compliance</i> i <i>persistence</i> pacjentów. Wskazano również, że stosowanie takich preparatów może zmniejszać inercję terapeutyczną lekarzy poprzez zmniejszenie obaw związanych ze stosowaniem kilku leków hipotensyjnych jednocześnie. Ponadto zaproponowano zmianę algorytmu leczenia hipotensyjnego uwzględniającą rozpoczynanie leczenia od terapii skojarzonej u większości pacjentów, z preferencją form jednotabletkowych.</p>
<p><b>PTNT 2015</b> (Polska)</p>	<p><b><u>Wytyczne dot. nadciśnienia tętniczego</u></b></p> <p>Stosuje się 5 głównych grup leków hipotensyjnych, należą do nich: - diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>- beta adrenolityki (preferowane wazodylatacyjne)  <b>- antagoniści wapnia (CCB, calcium channel blockers, preferowani dihydropirydynowi)</b>  - inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>)  <b>- leki blokujące receptor AT1 (sartany, (ARB, angiotensin receptor blockers))</b></p> <p>Leki te można stosować w monoterapii lub w terapii skojarzonej.</p> <p><u>Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego</u></p> <p>Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia krwi wymaga dwóch leków hipotensyjnych.</p> <p>Do podstawowych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ACE-I + antagonistą wapnia,</li> <li>- ACE-I + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,</li> <li>- ARB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,</li> <li><b>- ARB + antagonistą wapnia,</b></li> <li>- ACE-I + b-adrenolityk,</li> <li>- antagonistą wapnia + b-adrenolityk,</li> <li>- antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny</li> </ul> <p>W leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia (badania STITCH i ACCOMPLISH), uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (metaanalizy).</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>ESC/ESH 2018</b> <b>(Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów, szczegóły znajdują się na stronie:  <a href="https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of">https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of</a></p>	<p><b><u>Rekomendacje dot. postępowania w nadciśnieniu tętniczym</u></b></p> <p>Leczenie farmakologiczne</p> <p>Spośród leków antyhipertensyjnych w badaniach RCT wykazano efektywną redukcję ciśnienia krwi i zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku ACE-I, ARB, beta-blokerów, CCB i diuretyków (tiazydowych i tiazydopodobnych, tj. chlortalidon i indapamid), dlatego leki te są wskazywane jako podstawa schematów leczenia nadciśnienia. (Siła rekomendacji I, poziom dowodów A)</p> <p><b>Leczenie skojarzone jako terapia początkowa jest rekomendowane w przypadku większości pacjentów.</b> Preferowane połączenia powinny obejmować blokery RAS (ACE-I lub <b>ARB</b>) i <b>CCB</b> lub diuretyk. Inne połączenia pięciu głównych klas leków również mogą być stosowane. (Siła rekomendacji I, poziom dowodów A)</p> <p>Rekomenduje się połączenia beta-blokerów z jakimkolwiek innym lekiem należącym do głównych klas leków w przypadku szczególnych sytuacji klinicznych, tj. dusznica, przebyte zawał mięśnia sercowego, kontrola tętna. (Siła rekomendacji I, poziom dowodów A)</p> <p><b>Zaleca się rozpoczęcie leczenia antyhipertensyjnego od skojarzenia dwóch leków, przy czym preferowane są połączenia jednotabletkowe (SPC – ang. <i>single-pill combination</i>).</b> Wyjątek stanowią osłabieni pacjenci w podeszłym wieku oraz pacjenci z niskim ryzykiem i nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia (zwłaszcza jeśli ciśnienie skurczowe &lt; 150 mmHg). (Siła rekomendacji I, poziom dowodów B).</p> <p>Jeśli ciśnienie krwi nie jest kontrolowane za pomocą skojarzenia dwóch leków, rekomenduje się intensyfikację leczenia do skojarzenia trzech leków, zwykle w postaci blokera RAS i CCB oraz diuretyka tiazydowego/tiazydopodobnego, przy czym preferowane jest stosowanie SPC. (Siła rekomendacji I, poziom dowodów A)</p> <p>Jeśli ciśnienie krwi nie jest kontrolowane za pomocą skojarzenia trzech leków, zaleca się intensyfikację leczenia poprzez dodanie spironolaktonu lub w przypadku jego nietolerancji innego diuretyku, np. amiloridu lub wyższych dawek innych diuretyków, beta-blokeru lub alfa-blokeru. (Siła rekomendacji I, poziom dowodów B)</p> <p>Nie zaleca się łączenia dwóch blokerów RAS. (Siła rekomendacji III, poziom dowodów A)</p> <p><i>Skala siły rekomendacji:</i></p> <p><i>I - Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (jest zalecane / jest wskazane);</i></p> <p><i>II – Sprzeczne dowody z badań naukowych i / lub rozbieżność opinii na temat przydatności / skuteczności danego leczenia lub zabiegu;</i></p> <p><i>Ila – Dowody / opinie przemawiające w większości za przydatnością / skutecznością (należy rozważyć)</i></p> <p><i>IIb – Przydatność / skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody / opinie (można rozważyć);</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>III – Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne / skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.</p> <p>Skala jakości dowodów:</p> <p>A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz;</p> <p>B – Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych;</p> <p>C – Uzgodniona opinia ekspertów i / lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</p> <p>Źródło finansowania: ESC, ESH</p>
<p><b>HC 2018</b> <b>(Kanada)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Zgłoszono konflikt interesów, szczegóły znajdują się na stronie: <a href="https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(18)30183-1/addons">https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(18)30183-1/addons</a></p>	<p><b><u>Wytuczne dot. diagnozy, oceny ryzyka, prewencji i leczenia nadciśnienia u pacjentów dorosłych i dzieci</u></b></p> <p>Wskazania do stosowania leków u pacjentów z nadciśnieniem rozkurczowym z lub bez nadciśnienia skurczowego, bez chorób współistniejących</p> <p>1. Początkowa terapia powinna być monoterapią lub <b>leczeniem skojarzonym w postaci SPC</b>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane opcje monoterapii to: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tiazydy/analogi tiazydowe (stopień A), z preferowanymi długo działającymi lekami moczopędnymi (stopień B);</li> <li>○ beta-bloker (u pacjentów młodszych niż 60 lat, stopień B);</li> <li>○ ACE-I (u pacjentów rasy innej niż czarna; stopień B);</li> <li>○ ARB (stopień B);</li> <li>○ długodziałający bloker kanału wapniowego (CCB) (stopień B).</li> </ul> </li> <li>• <b>Zalecane opcje SPC:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ACE-I z CCB (stopień A),</li> <li>○ <b>ARB z CCB (stopień B)</b>,</li> <li>○ ACE-I lub ARB z diuretykiem (stopień B).</li> </ul> </li> <li>• Należy unikać hipokaliemii u pacjentów leczonych monoterapią diuretykami tiazydowymi /tiazydopodobnymi (stopień C).</li> </ul> <p>2. Jeśli poziom docelowy ciśnienia tętniczego nie jest osiągnięty monoterapią w standardowej dawce powinno się stosować dodatkowo leki przeciwnadciśnieniowe (klasa B). Lek dodatkowo należy wybierać spośród opcji pierwszego wyboru. Przydatne opcje obejmują diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne lub CCB z ACE-I, ARB lub beta-blokerem (Stopień B dla kombinacji diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego i CCB dihydropirydynowego; stopień A dla połączenia CCB dihydropirydynowego i ACE-I oraz stopień D dla wszystkich innych kombinacji). Należy zachować ostrożność przy łączeniu CCB niebędących pochodną dihydropirydyny oraz beta-blokerów (klasa D). Połączenie ACE-I i ARB nie jest zalecane (stopień A).</p> <p>3. Jeśli ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane przez 2 lub więcej leków pierwszego rzutu lub występują działania niepożądane, można dodać inne leki przeciwnadciśnieniowe (Klasa D).</p> <p>4. Należy rozważyć możliwe przyczyny złej odpowiedzi na leczenie (Klasa D).</p> <p>5. Alfa-blokery nie są rekomendowane jako leki pierwszej linii w przypadku niepowikłanego nadciśnienia (Klasa A); beta-blokery nie są zalecane jako leczenie pierwszej linii w przypadku pacjentów <math>\geq 60</math> r.ż. z niepowikłanym nadciśnieniem (Klasa A); ACE-I nie są zalecane jako terapia pierwszej linii w przypadku czarnych pacjentów z nadciśnieniem niepowikłanym (Klasa A). Lek może być jednak stosowany w przypadku współwystępowania pewnych chorób lub w skojarzeniu.</p> <p><b>Klasa rekomendacji</b></p> <p><b>A</b> Rekomendacja oparta na randomizowanych badaniach klinicznych (lub przeglądzie systematycznym) z wysokim poziomem wiarygodności wewnętrznej i precyzji statystycznej, których wyniki badań mogą być bezpośrednio przełożone na pacjentów z powodu podobnych cech klinicznych i klinicznego znaczenia punktów końcowych.</p> <p><b>B</b> Rekomendacje oparte na badaniach randomizowanych, przeglądach systematycznych lub wcześniej określonych analizach w podgrupach randomizowanych badań, które mają mniejszą precyzję lub istnieje potrzeba ekstrapolacji z badań ze względu na różne populacje lub raportowanie zwalidowanych surogatowych punktów końcowych, zamiast klinicznie istotnych punktów końcowych.</p> <p><b>C</b> Rekomendacje oparte na badaniach o niższym poziomie wewnętrznej wiarygodności i/lub precyzji, lub badaniach oceniających niezwalidowane surogatowe punkty końcowe lub wynikach nierandomizowanych badań obserwacyjnych.</p> <p><b>D</b> Rekomendacje oparte wyłącznie na opinii ekspertów.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>ACC 2017</b> <b>(Stany Zjednoczone)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów (załącznik do ACC 2017)</p>	<p><i>Źródło finansowania: Hypertension Canada</i></p> <p><b><u>Rekomendacje dot. profilaktyki, wykrywania i postępowania w przypadku wysokiego ciśnienia krwi u pacjentów dorosłych</u></b></p> <p>Wytyczne dot. farmakoterapii nadciśnienia bez chorób towarzyszących:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jednoczesne stosowanie ACE-I, ARB i/lub inhibitorów reniny jest potencjalnie szkodliwe i nie jest zalecane w celu leczenia dorosłych pacjentów z nadciśnieniem. (Siła rekomendacji III: Harm; poziom dowodów: A)</li> <li>2. Zaleca się rozpoczęcie terapii od diuretyków tiazydowych, CCB, ACE-I lub ARB. (Siła rekomendacji: I; poziom dowodów: ASR)</li> <li>3. Rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej dwóch leków pierwszej linii należących do różnych klas w postaci osobnych tabletek lub <b>jednej tabletki</b> jest zalecane w przypadku dorosłych z nadciśnieniem 2. stopnia i średnim ciśnieniem &gt; 20 mmHG powyżej ich ciśnienia docelowego. (Siła rekomendacji: I; poziom dowodów: C-EO)</li> <li>4. Rozpoczęcie terapii od pojedynczego leku jest właściwe w przypadku dorosłych pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia i docelowym ciśnieniem krwi &lt;130/80 mmHg, z zastosowaniem dostosowania dawki i dodaniem kolejnego leku w celu osiągnięcia docelowej wartości ciśnienia. (Siła rekomendacji: IIa; poziom dowodów: C-EO)</li> </ol> <p>Wytyczne dot. zwiększania <i>adherence</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jednorazowe podawanie leku w ciągu dnia jest korzystne dla zwiększenia stopnia zastosowania się pacjentów do zaleceń lekarza w porównaniu z kilkukrotnym podawaniem leku. (Siła rekomendacji: I; poziom dowodów: B-R)</li> <li>2. <b>Zastosowanie jednej tabletki w porównaniu do skojarzenia kilku tabletek może być pomocne w zwiększaniu stopnia zastosowania się pacjentów do zaleceń lekarza.</b> (Siła rekomendacji: IIa; poziom dowodów: B-NR)</li> </ol> <p><i>Siła rekomendacji</i></p> <p><i>I:</i> silna rekomendacja, korzyści &gt;&gt;&gt; ryzyko</p> <p><i>IIa:</i> umiarkowana rekomendacja, korzyści &gt;&gt; ryzyko</p> <p><i>IIb:</i> słaba rekomendacja, korzyści ≥ ryzyko</p> <p><i>III: No benefit:</i> umiarkowana rekomendacja, korzyści = ryzyko</p> <p><i>III: Harm:</i> silna rekomendacja, ryzyko &gt; korzyści</p> <p><i>Poziom dowodów</i></p> <p>A Wysokiej jakości dowody, pochodzące z &gt; 1 RCT; metaanalizy wysokiej jakości RCT; jedno lub więcej RCT potwierdzonej wysokiej jakości badaniami opartymi na rejestrach.</p> <p>B-R Dowody umiarkowanej jakości pochodzące z 1 lub więcej RCT; metaanalizy umiarkowanej jakości badań RCT.</p> <p>B-NR Dowody umiarkowanej jakości pochodzące z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych badań nierandomizowanych, obserwacyjnych lub przeprowadzonych w oparciu o rejestry; metaanalizy takich badań.</p> <p>C-LD Badania randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub badania oparte na rejestrach cechujące się ograniczeniami związanymi z projektem lub przeprowadzeniem badania; metaanalizy takich badań; badania fizjologiczne lub mechanistyczne na ludziach.</p> <p>C-EO Konsensus opinii eksperckich w oparciu o doświadczenia kliniczne.</p>
<p style="text-align: center;"><b>NHFA 2016</b> <b>(Australia)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b><u>Wytyczne dot. diagnozowania i postępowania w przypadku nadciśnienia u dorosłych pacjentów</u></b></p> <p>Wytyczne dot. farmakoterapii nadciśnienia niepowikłanego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem lekami I linii są: ACE-I, ARB, CCB i diuretyki tiazydowe stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu, jeśli nie ma przeciwwskazań. (Silna rekomendacja, poziom dowodów: I)</li> <li>• Równowaga pomiędzy skutecznością i bezpieczeństwem beta-blokerów jest mniej korzystna niż w przypadku innych leków I linii, zatem beta-blokery nie powinny być podawane jako pierwsza linia leczenia pacjentów nadciśnieniem tętniczym niepowikłanym chorobami współistniejącymi. (Silna rekomendacja, poziom dowodów: I)</li> <li>• Nie zaleca się skojarzenia ACE-I i ARB z uwagi na zwiększone ryzyko działań niepożądanych. (Silna rekomendacja, poziom dowodów: I)</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pacjentów z bardzo wysokim ciśnieniem (ciśnienie skurczowe &gt; 20 mmHg i ciśnienie rozkurczowe &gt; 10 mmHg powyżej wartości docelowej) można rozważyć rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem więcej niż jednego leku. (Słaba rekomendacja, brak poziomu dowodów)</li> </ul> <p>W wytycznych preparaty złożone pojawiają się jedynie przy wskazaniu potencjalnych ograniczeń związanych z rozpoczynaniem leczenia nadciśnienia tętniczego dwoma lekami stosowanymi w skojarzeniu. Jako ograniczenie wskazano, że preparaty złożone (SPC) mogą nie być refundowane w ramach Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) w leczeniu początkowym nadciśnienia tętniczego.</p> <p><i>Siła rekomendacji</i></p> <p><i>Silna</i> Korzyści znacznie przewyższają efekty uboczne</p> <p><i>Słaba</i> Nie jest oczywiste czy korzyści przewyższają efekty uboczne</p> <p><i>Poziom dowodów</i></p> <p><i>I</i> Przegląd systematyczny badań z poziomem II</p> <p><i>II</i> RCT</p> <p><i>III-1</i> Badanie kontrolowane pseudorandomizowane</p> <p><i>III-2</i> Badanie kontrolowane z jednoczesną grupą kontrolną, badanie nierandomizowane, badanie kohortowe, badanie kliniczno-kontrolne, szeregi czasowe z grupą kontrolną</p> <p><i>III-3</i> Badania kontrolowane bez jednoczesnej grupy kontrolnej, badania z historyczną grupą kontrolną, dwa lub więcej badań jednoramiennych, szeregi czasowe bez równoległej grupy kontrolnej</p> <p><i>IV</i> Serie przypadków z wynikami zbieranymi po lub przed i po zastosowaniu interwencji</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p>
<p><b>ISH ASH 2014</b> (Świat/USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego</u></b></p> <p>Wybór leczenia:</p> <p>W przypadku białych pacjentów z nadciśnieniem bez chorób współtowarzyszących leczenie zależy od wieku. Pacjentom &lt; 60 r.ż. jako leki I linii zaleca się ARB lub ACE-I, natomiast w II linii rekomendowane jest dodanie CCB lub diuretyku tiazydowego. U osób &gt; 60 r.ż. zaleca się odwrotny schemat. W przypadku konieczności dołączenia trzeciego leku, proponuje się połączenie CCB + ACE-I/ARB + diuretyk tiazydowy.</p> <p>Leki długodziałające wymagające przyjmowania raz dziennie preferowane są względem leków wymagających wielokrotnego podawania, gdyż pacjenci z większym prawdopodobieństwem będą przestrzegać uproszczonego schematu leczenia. Z tego samego powodu w przypadku przepisania więcej niż jednego leku, zastosowanie <b>preparatu złożonego</b> z dwoma odpowiednimi substancjami w jednej tabletkie może uprościć leczenie dla pacjentów, mimo że w niektórych przypadkach preparaty złożone mogą być droższe niż indywidualne leki stosowane w skojarzeniu.</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p> <p>W komentarzu autorzy wytycznych przyznają, że opublikowane dane pochodzące z badań klinicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego są niewystarczające do stworzenia wytycznych całkowicie opartych na dowodach naukowych, co wiąże się z tym, że część wytycznych odzwierciedla opinie i doświadczenie ekspertów.</p>
<p><b>JNC 2014</b> (Stany Zjednoczone)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów, szczegóły zawarto w publikacji JNC 2014</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego</u></b></p> <p>W populacji ogólnej (dotyczy pacjentów ras innych niż czarna), w tym wśród chorych na cukrzycę, leczenie powinno się rozpocząć od: diuretyku tiazydopodobnego, CCB, ACE-I lub ARB. (rekomendacja umiarkowana – poziom B).</p> <p>Głównym celem leczenia jest osiągnięcie i utrzymanie docelowego BP. Jeśli docelowy poziom BP nie zostanie osiągnięty w ciągu miesiąca od momentu rozpoczęcia leczenia, należy zwiększyć dawkę leku lub dołączyć drugi lek spośród wymienionych wcześniej leków. Jeśli docelowy poziom BP nie zostaje osiągnięty, należy dołączyć trzeci lek. Nie należy stosować jednocześnie ACE-I i ARB. Jeśli wciąż nie udaje się osiągnąć docelowych wartości BP (w tym z powodu przeciwwskazań), można zastosować leki z innych klas (opinia ekspertów – poziom E).</p> <p>Wytyczne wyróżniają 3 strategie dawkowania leków hipotensyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>maksymalizacja dawki pierwszego leku przed dołączeniem drugiego leku;</li> <li>dołączenie drugiego leku przed osiągnięciem maksymalnej dawki leku pierwszego;</li> <li>rozpoczęcie terapii od razu dwoma lekami w tym samym czasie w postaci dwóch osobnych preparatów a bo w postaci preparatu złożonego.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Nie ma dowodów na to, by któraś z ww. strategii wpływała na poprawę wyników związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi, naczyń mózgowych, nerek lub śmiertelność.</p> <p><i>Siła rekomendacji</i></p> <p><b>A</b> <i>Silna rekomendacja. Duża pewność opiera się na dowodach, że korzyść netto jest znaczna</i></p> <p><b>B</b> <i>Umiarkowana rekomendacja. Istnieje umiarkowana pewność w oparciu o dowody świadczące o tym, że korzyść netto jest umiarkowana do znacznej lub istnieje duża pewność, że korzyść netto jest umiarkowana.</i></p> <p><b>C</b> <i>Słaba rekomendacja. Istnieje przynajmniej umiarkowana pewność oparta na dowodach świadczących o niewielkiej korzyści netto.</i></p> <p><b>D</b> <i>Rekomendacja przeciwko. Istnieje co najmniej umiarkowana pewność w oparciu o dowody, że nie przynosi ona żadnych korzyści netto lub że ryzyko / szkody przewyższają korzyści.</i></p> <p><b>E</b> <i>Opinia ekspercka. Korzyści netto są niejasne. Bilans korzyści i szkód nie może zostać ustalony z powodu braku dowodów, niewystarczających dowodów, niejasnych dowodów lub sprzecznych dowodów, ale komisja uznała, że ważne jest, aby zapewnić wskazówki kliniczne i wydać zalecenie. W tym obszarze zaleca się dalsze badania.</i></p> <p><b>N</b> <i>Brak rekomendacji za lub przeciw. Korzyści netto są niejasne. Bilans korzyści i szkód nie może zostać ustalony ze względu na brak dowodów, niewystarczające dowody, niejasne dowody lub sprzeczne dowody, a komitet uważał, że nie należy wydawać żadnych zaleceń. W tym obszarze zaleca się dalsze badania.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: National Heart, Lung, and Blood Institute</i></p>
<p><b>NICE 2011 (zaktualizowane w 2016)*</b> (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono inf.</p>	<p><b><u>Wytyczne dot. postępowania w nadciśnieniu</u></b></p> <p><u>Nadciśnienie tętnicze i leczenie hipotensyjne</u></p> <p><u>Zmiana stylu życia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdrowa dieta</li> <li>- regularne ćwiczenia</li> <li>- ograniczenie stresu</li> <li>- ograniczenie spożycia a alkoholu, soli oraz produktów bogatych w kofeinę</li> <li>- ograniczenie palenia tytoniu</li> </ul> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <p><u>I linia leczenia</u></p> <p>Dla pacjentów poniżej 55 roku życia zaleca się stosowanie inhibitorów enzymu konwertazy (ACE-I) lub antagonistów receptora angiotensynowego (<b>ARB</b>). (<i>offer</i>)</p> <p>Nie zaleca się stosowania skojarzenia ACE-I z <b>ARB</b> w leczeniu nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Dla pacjentów powyżej 55 roku życia i dla Afroamerykanów i osób o pochodzeniu karaibskim w każdym wieku, jako lek pierwszego wyboru zaleca się stosowanie antagonistów wapnia (CCB). W przypadku, gdy CCB nie jest tolerowany lub jeśli występuje niewydolność serca lub jej ryzyko zaleca się zastosowanie diuretyków tiazydowych. (<i>offer</i>)</p> <p>Diuretyki zalecane to chlortalidon lub indapamid (<i>offer</i>), ale standardowe diuretyki (bendroflumetiazyd/hydrochlorotiazyd) mogą być również skuteczne. W przypadku, gdy standardowe diuretyki (bendroflumetiazyd/hydrochlorotiazyd) skutecznie obniżają ciśnienie, należy kontynuować terapię.</p> <p>Beta-blokery nie są rekomendowane jako leczenie pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego.</p> <p>W przypadku, gdy beta-bloker jest lekiem pierwszego wyboru, i jest potrzebny drugi lek, należy dodać CCB, nie diuretyki tiazydowe.</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>Gdy terapie uwzględnione w I linii leczenia okazują się nieskuteczne, należy zastosować <b>CCB</b> w kombinacji z ACE-I lub <b>ARB</b>. (<i>offer</i>)</p> <p>Gdy występuje nietolerancja na CCB lub jeśli występuje niewydolność serca lub jej ryzyko, należy zastosować diuretyki tiazydowe. (<i>offer</i>)</p> <p><u>III linia leczenia</u></p> <p>Zaleca się kombinację ACE-I lub <b>ARB</b> z CCB i diuretykiem tiazydowym.</p> <p><u>IV linia leczenia</u></p> <p>W przypadku opornego nadciśnienia tętniczego, należy rozważyć czwarty lek hipotensyjny i/lub zasięgnięcie opinii ekspertów.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania preparatów złożonych.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Siła rekomendacji</i></p> <p><i>Must/must not</i> Istnieje prawny obowiązek/zakaz zastosowania danej interwencji lub postępowanie wbrew rekomendacji niesie ze sobą skutki niezwykle poważne lub zagrażające życiu</p> <p><i>Offer/refer/advise</i> Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. <i>do not offer</i>) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.</p> <p><i>Consider</i> Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

\*Zgodnie z informacją na stronie NICE, przedstawione wytyczne wymagają aktualizacji.

ACC – American College of Cardiology; AT1 – angiotensyna 1, ACE-I – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme inhibitors), SPC-kombinacja pojedynczej pigułki (ang. single pill combination), ARB -antagonistów receptora angiotensyny II (ang. angiotensin receptor blockers), BP – ciśnienie krwi (ang. blood pressure), CCB - blokery kanałów wapniowych (ang. calcium channel blockers), SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. systolic blood pressure), DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. diastolic blood pressure); ESC – European Society of Cardiology; RAS – układ renina-angiotensyna; ESH – European Society of Hypertension; ISH/ASH – International Society of Hypertension and American Society of Hypertension; HC – Hypertension Canada; JNC – Joint National Committee; PTNT/PTK – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego/Polskie Towarzystwo Kardiologiczne; NHFA – National Heart Foundation of Australia; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBS – Pharmaceutical Benefits Scheme;

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do czasu zakończenia prac Agencja nie otrzymała opinii eksperckiej, którą można by wykorzystać w niniejszym opracowaniu.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 2018.67), spośród leków rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej do stosowania w samoistnym nadciśnieniu tętniczym obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje w ramach następujących grup limitowych:

- 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone
  - eprosartan
  - irbesartan,
  - kandesartan cyleksetylu + amlodypina (preparat złożony)
  - kandesartan cyleksetylu + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
  - kandesartan cyleksetylu,
  - losartan + amlodypina (preparat złożony),
  - losartan + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
  - losartan,
  - telmisartan
  - telmisartan + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
  - walsartan
  - walsartan + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone
  - benazepril
  - cilazapril + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),

- cilazapril,
- enalapril,
- imidapril
- lisinopril + amlodypina (preparat złożony),
- lisinopril + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
- lisinopril,
- perindopril + amlodypina (preparat złożony)
- perindopril + indapamid (preparat złożony),
- perindopril,
- quinapril,
- ramipril + felodypina (preparat złożony),
- ramipril + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
- ramipril,
- 43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny – diltiazem
- 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil
- 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny
  - amlodypina,
  - felodypina,
  - lacydypina,
  - nitrendypina,
  - ramipril + amlodypina (preparat złożony)
- 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego
  - acebutolol
  - atenolol,
  - bisoprolol,
  - karwedilol
  - metoprolol,
  - nebiwolol,
- 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego
  - propranolol
  - sotalol
- 36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe
  - amilorid + hydrochlorotiazyd (preparat złożony)
  - clopamid,
  - indapamid
  - indapamid + amlodypina (preparat złożony)

W związku z faktem, że produkt leczniczy Dipperam jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem, w tabeli poniżej przedstawiono ceny (wartość minimalna i maksymalna) dla obu substancji czynnych w przeliczeniu na DDD.

**Tabela 9. Ceny za DDD dla amlodypiny i walsartanu**

Substancja	DDD (zgodne z WHO)	UCZ [zł] dla DDD (zakres)	CHB [zł] dla DDD (zakres)	CD [zł] dla DDD (zakres)	WLF [zł] dla DDD (zakres)	PO	WDŚ [zł] dla DDD (zakres)
amlodypina	5 mg	0,099 – 0,355	0,104-0,372	0,151 – 0,433	0,151-0,212	30%	0,003 – 0,020
walsartan	80 mg	0,251 – 0,714	0,263 – 0,750	0,342 – 0,875	0,406	30%	0,103 – 0,570

DDD – określona dawka dzienna (ang. *defined daily dose*); UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy;

Źródło: obwieszczenie MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla leku Dipperam (amlodypiną + walsartan) we wnioskowanym wskazaniu wskazał amlodypinę + walsartan stosowane w osobnych tabletkach, w takich samych dawkach co w ocenianym produkcie leczniczym. Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego (rozdział 4. APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

**Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Amlodypiną + walsartan stosowane w osobnych tabletkach, w tych samych dawkach co w produkcie leczniczym Dipperam</b>	<p>Preparat Dipperam stanowi jednotabletkowe połączenie amlodypiny i walsartanu wskazane do stosowania u osób, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.</p> <p>Zgodnie z zapisami ChPL Dipperam, zamiana terapii na produkt złożony powinna być poprzedzona dostosowaniem dawki tychże substancji, tj. amlodypiny i walsartanu.</p> <p>Wdrożenie wnioskowanej technologii jest odpowiedzią na polskie wytyczne (PTNT 2015), które wskazują na możliwość terapii preparatami złożonymi w miejsce terapii oddzielnymi substancjami, za pomocą których uzyskano dobrą kontrolę ciśnienia.</p>	<p>Analitycy Agencji uważają, że wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest prawidłowy.</p> <p>Wg odnalezionych wytycznych klinicznych, w tym polskich PTNT 2015 oraz europejskich ESH/ESC 2018 w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone (FDC), w postaci jednej tabletki. Pozwala to osiągnąć poprawę w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.</p>

#### Komentarz Agencji

Zarówno antagoniści receptora angiotensyny II AT1, do których należy walsartan, jak i blokery kanału wapniowego, do których zalicza się amlodypinę, stanowią jedno z podstawowych leków hipotensyjnych. Odnalezione wytyczne wskazują jednak na możliwość stosowania innych połączeń leków, np. inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów kanału wapniowego, czy antagonistów receptora AT1 i diuretyków, co mogłoby znacznie poszerzyć wachlarz komparatorów dla ocenianej interwencji. Dodatkowo, badanie rynku BRASS, na które wnioskodawca powołuje się w analizie wpływu na budżet wykazało, że w praktyce sartany (antagoniści receptora AT1) częściej łączy się z diuretykiem tiazydowym ( ) niż z blokerem kanału wapniowego ( ). Z uwagi jednak na zapis w ChPL produktu leczniczego Dipperam o zalecanym dostosowaniu dawkowania przy pomocy pojedynczych preparatów zawierających walsartan i amlodypinę przed rozpoczęciem leczenia, wybór wnioskodawcy można uznać za prawidłowy.

Źródło: [http://brass.com.pl/badania\\_rynku\\_pliki/badanie\\_30\\_3.pdf](http://brass.com.pl/badania_rynku_pliki/badanie_30_3.pdf)

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego zawierającego amlodypinę (AML) i walsartan (VAL) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

Kwalifikację badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższych tabelach.

**Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym. Populacja kaukaska <sup>1</sup> (lub większość populacji).	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Badania, w których populacja kaukaska stanowi <50% uczestników.	Mimo przyjęcia w kryteriach wykluczenia, że do analizy nie będą włączane badania dotyczące populacji z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku, wnioskodawca włączył badania EXALT oraz Phillip 2007 z populacją szerszą niż wnioskowana, tj. nie zastosowano ograniczenia do chorych z nadciśnieniem po niepowodzeniu monoterapii amlodypiną lub walsartanem.
Interwencja	Dwuskładnikowy preparat złożony: amlodypina + walsartan, 5 mg + 80 mg; amlodypina + walsartan, 5 mg + 160 mg; amlodypina + walsartan, 10 mg + 160 mg.	Terapia prowadzona lekami wchodzącymi w skład preparatu złożonego, lecz podawanymi oddzielnie. Brak informacji dotyczącej sposobu prowadzenia leczenia (czy poprzez preparat złożony czy w lekach podawanych oddzielnie). Amlodypina i walsartan, wchodzące w skład preparatu złożonego, w dawkach innych niż wnioskowane.	W toku przygotowywania analizy wnioskodawca odstąpił od kryterium wykluczenia terapii lekami podawanymi oddzielnie, aby wykonać porównanie pośrednie.
Komparatory	Amlodypina i walsartan podawane jednocześnie w oddzielnych preparatach, w takich samych dawkach jak te wchodzące w skład wnioskowanego preparatu złożonego. Inne leki hipotensyjne i ich połączenia w przypadku braku badań porównujących wnioskowaną interwencję z jej składowymi w oddzielnych preparatach.	Brak komparatora innego niż preparat analogiczny do wnioskowanej interwencji, ale o innych dawkach amlodypiny i walsartanu (np. porównanie z preparatem złożonym amlodypina/walsartan 5/320 mg) <sup>2</sup> . Porównanie dwóch dawek wnioskowanej interwencji.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Redukcja ciśnienia: – zmiany wartości ciśnienia tętniczego;	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Brak uwag.

<sup>1</sup> Ograniczenie do populacji kaukaskiej wynika z odmiennej farmakokinetyki amlodypiny, która jest metabolizowana przez CYP3A4, którego ekspresja jest zróżnicowana etnicznie. Dodatkowo amlodypina jest substratem dla P-gp, produktu ekspresji genu ABCB1, którego polimorfizm jest również skorelowany z pochodzeniem etnicznym. [AKL wnioskodawcy]

<sup>2</sup> Wykluczane były badania, w których komparator stanowiła AML/VAL w dawkach innych niż wnioskowane

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- udział pacjentów, u których zaobserwowano redukcję ciśnienia o określonej wartości, np. 10 mmHg, 20 mmHg.</li> </ul> Punkty świadczące o powikłaniach i pozwalające na ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>- przerost lewej komory,</li> <li>- m kroalbuminuria,</li> <li>- sztywność tętnic,</li> <li>- grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej.</li> </ul>	Badania ukierunkowane na ocenę efektów innych niż hipotensyjne, np. wpływu na profil metaboliczny, poziom lipidów itp.  Brak wyników wydzielonych dla wnioskowanej interwencji.	
Typ badań	Badania prospektywne Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Komentarze/odpowiedzi na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Badania jednoramienne. Badania obserwacyjne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowej traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji. Badania opublikowane w języku innym niż polski lub angielski.	Brak uwag.

W toku prac nad analizą, w związku z nieodnalezieniem badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z amlodypiną i walsartanem podawanymi jednocześnie w oddzielnych preparatach, na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego, wnioskodawca odstąpił od włączania do analizy jedynie badań, w których komparatorem były amlodypina i walsartan podawane jednocześnie w oddzielnych preparatach, w takich samych dawkach jak te wchodzące w skład wnioskowanego preparatu złożonego. Szczegółowe informacje podane są w Tab. 3. na str. 11 AKL wnioskodawcy.

W odniesieniu do badań efektywności praktycznej, kryteria włączenia były zgodne z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych. Szczegółowe informacje dostępne są w Tab. 4. na str. 12. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia dowodów naukowych, dokonano przeszukania w bazach Medline (via PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Poszukiwano też niezależnych raportów HTA, jednak nie sprecyzowano w jakich bazach danych. Dodatkowo, przeszukiwano bibliografie prac przeglądowych i oryginalnych w poszukiwaniu kontrolowanych badań klinicznych oraz korzystano z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) oraz materiałów własnych wnioskodawcy.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 11.09.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia i wykluczenia, w których lek złożony AML/VAL zostałby bezpośrednio porównany z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami zawierającymi AML i VAL.

W związku z powyższym wnioskodawca zdecydował się włączyć do przeglądu systematycznego badania kliniczne dotyczące porównania jednorolekowej terapii skojarzonej AML/VAL z:

- amlodypiną skojarzoną z atenololem (badanie EXPLOR)
- losartanem (badanie EXALT)
- walsartanem (badanie NCT01001572)
- amlodypiną skojarzoną z indapamidem (badanie CL3-05520-006)

oraz badania dotyczące terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami AML i VAL porównanej z walsartanem w monoterapii (badanie Philipp 2007, badanie Sinkiewicz 2009).

Przedstawione w badaniach EXPLOR, EXALT oraz CL3-05520-006 komparatory dla jednorolekowego leczenia skojarzonego AML/VAL nie są tożsame z zastosowanym przez wnioskodawcę komparatorem w analizie ekonomicznej (walsartanem i amlodypiną w postaci preparatów jednoskładnikowych), wyniki tych badań nie wnoszą istotnych informacji do ocenianego problemu decyzyjnego, w związku z czym nie zostały uwzględnione w niniejszej AWA.

Należy również zwrócić uwagę, że we włączonych przez wnioskodawcę badaniach EXALT oraz Philipp 2007, charakterystyki badanych populacji nie odpowiadają populacji objętej wnioskowanym wskazaniem. Zarejestrowane i oceniane wskazanie leku Dipperam obejmuje dorosłych pacjentów z samoistnym nadciśnieniem, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem, podczas gdy populacja włączana do badania EXALT oraz Philipp 2007 nie musiała mieć niepowodzenia terapii przeciwnadciśnieniowej. W świetle istnienia innych dowodów, pochodzących z randomizowanych badań przeprowadzonych w obrębie populacji zgodnej z wnioskowaną, analitycy Agencji uznali za niezasadne przedstawianie wyników badań EXALT oraz Philipp 2007 w niniejszej analizie oraz uwzględnianie badania Philipp 2007 w ramach porównania pośredniego.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wyniki badań EXPLOR, EXALT, CL3-05520-006 oraz Philipp 2007 nie zostały przedstawione w niniejszej AWA (z przyczyn przedstawionych w rozdziale 4.1.3). Ich szczegółowa charakterystyka dostępna jest na stronach 21-25 oraz 84-99 AKL wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono opis badań, których wykorzystanie w ramach porównania pośredniego analitycy Agencji uznają za zasadne.

Badanie NCT01001572 porównywało skojarzoną jednorolekową terapię AML/VAL z monoterapią VAL u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem. Wyniki badania pochodzą z internetowego rejestru badań klinicznych, ponieważ nie powstała jeszcze żadna opisująca je publikacja.

Badanie Sinkiewicz 2007 porównywało terapię skojarzoną AML i VAL podawanymi w osobnych tabletkach w dwóch schematach dawkowania: 5/160 oraz 10/160 z monoterapią walsartanem (wyniki dla ramienia AML/VAL 10/160 nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie).

Tabela 12. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
NCT01001572 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals	<u>Typ badania:</u> prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z aktywną kontrolą <u>Typ hipotezy:</u> brak danych <u>Interwencja:</u> AML/VAL 160/5 mg <u>Komparator:</u> VAL 160 mg <u>Okres obserwacji:</u> 8 tyg	<u>Kryteria włączenia:</u> – wiek $\geq 18$ lat < 85 lat; – zdiagnozowane nadciśnienie rozkurczowe: MSDBP $\geq 95$ mmHg i < 100 mmHg podczas drugiej wizyty badania oraz MSDBP $\geq 90$ mmHg i < 110 mmHg podczas rozpoczęcia podwójnie zaślepionej fazy badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> – ciężka postać nadciśnienia tętniczego; – dowody na obecność wtórnej postaci nadciśnienia (koarkcja aorty, hiperaldosteronizm, jednostronne lub obustronne zwężenie tętnicy nerkowej, choroba Cushinga, pheochromocytoma lub zespół policystycznych nerek); – nadciśnienie złośliwe; – podawanie jakichkolwiek leków wskazanych w leczeniu nadciśnienia po pierwszej wizycie badania; – umiarkowana lub złośliwa retinopatia; – znane lub podejrzewane przeciwwskazania, w tym alergia lub nadwrażliwość na blokery receptora angiotensyny II, blokery kanału wapniowego lub leki o podobnych strukturach chemicznych; – choroby przebyte w przeszłości: encefalopatia nadciśnieniowa, incydent naczyniowo-mózgowy lub przemijający atak niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego lub dowolny rodzaj procedury rewaskularyzacji, dławica piersiowa dowolnego typu, w tym niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca li-IV klasa wg NYHA; – blok serca drugiego i trzeciego stopnia niezależnie od zastosowania rozrusznika, jednocześnie z potencjalnie zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu lub objawami arytmii; <u>Liczebność populacji:</u> Grupa badana: 329 Grupa kontrolna: 325 <u>Pacjenci utraceni z badania:</u> • grupa badana: 10 • grupa kontrolna: 19	<u>Pierwszorzędowe:</u> - zmiana BP (MSSBP, MSDBP) w stosunku do wartości wyjściowych <u>Drugorzędowe:</u> - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie względem DBP (definiowaną jako osiągnięcie DBP < 90 mmHg lub redukcja DBP $\geq 10$ mmHg w porównaniu do poziomu wyjściowego) -odsetek pacjentów z kontrolą ciśnienia względem DBP (definiowaną jako ciśnienie skurczowe < 90 mmHg)
Sinkiewicz 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	<u>Typ badania:</u> prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z aktywną kontrolą <u>Typ hipotezy:</u> nie określono – badanie zaprojektowano tak, by uzyskać 3 mmHg różnicy pomiędzy grupami w ocenie zmiany MSDBP względem wartości wyjściowej <u>Interwencja:</u> AML/VAL 5/160 mg <u>Komparator:</u> VAL 160 mg Badano także grupę otrzymującą AML/VAL 10/160	<u>Kryteria włączenia:</u> – wiek $\geq 18$ lat – łagodne do umiarkowanego pierwotne nadciśnienie tętnicze (średnie DBP $\geq 95$ i < 110 mmHg) – kobiety w wieku postmenopauzalnym przez rok przed włączeniem do badania lub po zabiegu sterylizacji chirurgicznej lub stosujące skuteczną metodę antykoncepcji inną niż hormonalne środki antykoncepcyjne <u>Kryteria wykluczenia:</u> – ciężka postać nadciśnienia (średnie DBP $\geq 110$ mmHg i/lub średnie SBP $\geq 180$ mmHg) – nadciśnienie wtórne – choroby przebyte w przeszłości: encefalopatia nadciśnieniowa, incydent naczyniowo-mózgowy, przemijający atak niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego lub dowolny rodzaj procedury rewaskularyzacji, niewydolność	<u>Pierwszorzędowe:</u> -zmiana BP (MSSBP, MSDBP) w stosunku do wartości wyjściowych <u>Drugorzędowe:</u> -odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (definiowaną jako osiągnięcie DBP < 90 mmHg lub redukcja DBP $\geq 10$ mmHg w porównaniu do poziomu wyjściowego) -odsetek pacjentów z kontrolą DBP (definiowaną jako ciśnienie skurczowe < 90 mmHg)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>mg, jednak ze względu na inną dawkę niż wnioskowana interwencja, wyników nie uwzględniono w niniejszej analizie.</p> <p>Na początku badania wszyscy włączeni do niego chorzy otrzymywali VAL 160 mg przez 4 tygodnie, następnie pacjenci którzy nie uzyskali kontroli ciśnienia zostali zrandomizowani do grupy interwencji, komparatora lub placebo.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 8 tyg.</p>	<p>serca, blok serca drugiego lub trzeciego stopnia, dławica piersiowa, znacząca arytmia lub choroba zastawkowa serca, znacząca choroba nerek, wątroby lub trzustki, cukrzyca wymagająca leczenia insuliną lub źle kontrolowana cukrzyca typu 2 (hemoglobina glikolowana na czczo &gt; 7% w momencie włączenia do badania);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- znane lub podejrzewane przeciwwskazania lub nadwrażliwość na ARB lub CCB</li> <li>- kobiety w ciąży lub karmiące</li> <li>- jednoczesne stosowanie leków, o których wiadomo, że znacząco wpływają na BP</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u></p> <p>Grupa badana: 322 Grupa kontrolna: 308</p> <p><u>Pacjenci utraceni z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa badana: 12</li> <li>• grupa kontrolna: 11</li> </ul>	

SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. systolic blood pressure); DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. diastolic blood pressure); MSSBP – średnie ciśnienie skurczowe mierzone w warunkach ambulatoryjnych (ang. mean in-office sitting systolic blood pressure); MSDBP – średnie ciśnienie rozkurczowe mierzone w warunkach ambulatoryjnych (ang. mean in-office sitting diastolic blood pressure); BP – ciśnienie krwi (ang. blood pressure); NYHA – New York Heart Association; ARB – antagonisty receptora angiotensyny (ang. angiotensin II receptor blockers); CCB – antagonisty kanału wapniowego (ang. calcium channel blockers)

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wyniki przeprowadzonej oceny znajdują się w tabeli 43. Aneksu 10 AKL.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu w badaniu NCT01001572 oraz w badaniu Sinkiewicz 2009 w domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów” jako niskie. W przypadku nieopublikowanego badania NCT01001572, informacje dostępne na stronie internetowej clinicaltrials.gov dotyczące tego badania nie pozwalają na określenie czy zaślepienie uczestników badania i badaczy przebiegało w sposób prawidłowy i czy w związku z tym ryzyko błędu jest niskie. Dlatego też w ocenie analityków Agencji ryzyko to należy określić jako nieznanne. W przypadku badania Sinkiewicz 2009, oprócz informacji, że było to podwójnie zaślepienie badanie, w publikacji nie podano informacji w jaki sposób przebiegło zaślepienie badaczy i uczestników badania, w związku z tym ryzyko błędu również należy określić jako nieznanne.

Analitycy nie zgłaszają innych zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny jakości badań.

Wyniki oceny jakości badań za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration**

Oceniany element	NCT01001572	Sinkiewicz 2009
Metoda randomizacji	nieznane	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane*	nieznane*
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	nieznane
Niekompletne dane	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie
Inne czynniki**	nieznane	nieznane
Ogólna jakość	nieznane	nieznane

\* według wnioskodawcy ryzyko to było niskie

\*\* ocena wg analityków Agencji, wnioskodawca nie przedstawił oceny ryzyka błędu w odniesieniu do innych czynników



Analitycy Agencji odstąpili od oceny jakości badań obserwacyjnych, ze względu na fakt, że przedstawione w nich populacje odbiegają od populacji wnioskowanej (brak kryterium niepowodzenia monoterapii amlodypiny lub walsartanu).

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- *Dwa z uwzględnionych w analizie badań są nieopublikowane, co negatywnie rzutuje na ich jakość i wiarygodność.*

Zidentyfikowane przez wnioskodawcę ograniczenia dotyczące badań, które nie zostały przedstawione w niniejszej AWA dostępne są na stronie 54-55 AKL wnioskodawcy.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W przypadku badania Sinkiewicz 2009 zidentyfikowano różnicę w wynikach zmiana średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej pomiędzy publikacją a raportem ze strony [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu).

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *Nie zidentyfikowano badań, które w sposób bezpośredni porównywałyby lek skojarzony składający się z amlodypiny i walsartanu z preferowanym schematem opcjonalnym, tj. amlodypiną i walsartanem podawanymi w dwóch oddzielnych preparatach, z tego względu zdecydowano się przedstawić wszystkie zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia, w których interwencje stanowiło leczenie skojarzone amlodypiną i walsartanem, a dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie z amlodypiną i walsartanem podawanymi w dwóch oddzielnych preparatach przy użyciu wspólnego komparatora w postaci walsartanu w monoterapii. Należy mieć na uwadze, że porównanie pośrednie cechuje mniejsza wiarygodność niż porównanie typu head-to-head.*
- *W publikacji do badania Sinkiewicz 2009 wykorzystanego na użytek porównania pośredniego nie raportowano średniej wartości zmiany zmiennych ciągłych w poszczególnych grupach ani parametrów zmienności, a jedynie wartość średniej najmniejszych kwadratów dla różnicy pomiędzy grupami i na tej wartości oparto analizę.*
- *Badanie dla interwencji uwzględnione w ramach porównania pośredniego jest badaniem nieopublikowanym, co dodatkowo negatywnie rzutuje na jakość porównania pośredniego, które i tak cechuje niższa wiarygodność niż w przypadku porównania bezpośredniego.*

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- okres obserwacji w obu włączonych do porównania pośredniego badaniach wynosił jedynie 8 tygodni, co nie pozwala na ustosunkowanie się do wpływu terapii na punkty istotne klinicznie takie jak czas przeżycia pacjentów, częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (Psaty 1996) czy liczbę zgonów oraz jest czasem stosunkowo krótkim biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby,
- nie dokonano oceny heterogeniczności badań pod kątem możliwości przeprowadzenia na ich podstawie porównania pośredniego.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z preferowanym komparatorem, wnioskodawca przedstawił analizę opartą na porównaniu pośrednim skuteczności leczenia przy użyciu metody Buchera.

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W porównaniu pośrednim oceniane były jedynie zastępcze punkty końcowe, wnioskodawca nie odnosił się istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak przeżycie czy jakość życia chorych. W publikacji Sinkiewicz 2009, oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej terapii AML i VAL w osobnych tabletkach, nie wystąpił żaden zgon podczas okresu obserwacji. W badaniu NCT01001572 (dla skojarzonej terapii jednotabletkowej AML/VAL) brak informacji na temat liczby zgonów pacjentów.

Wnioskodawca do porównania pośredniego włączył badania:

- dla preparatu skojarzonego amlodypina z walsartanem – nieopublikowane badanie NCT01001572,
- dla amlodypiny i walsartanu w 2 oddzielnych preparatach – badanie Philipp 2007 oraz Sinkiewicz 2009.

Wnioskodawca przeprowadził metaanalizę danych pochodzących z badania Philipp 2007 i Sinkiewicz 2009, należy jednak zwrócić uwagę, że populacja w badaniu Philipp 2007 była szersza niż wnioskowana (nie zastosowano ograniczenia do chorych z nadciśnieniem po niepowodzeniu monoterapii amlodypiną lub walsartanem). Według publikacji Philipp 2007, jedynie < 10% uczestników badania (N=1911) stosowało terapię lekiem z grupy ARB (np. walsartan) przed rozpoczęciem badania (nie podano informacji czy był to walsartan czy inny lek z tej grupy), terapia lekami z grupy CCB (np. amlodypiną) nie jest wymieniona, co świadczy o tym, że nie była stosowana w ogóle lub była stosowana jeszcze rzadziej. W związku z tym, że wnioskowanym i zarejestrowanym wskazaniem preparatu Dipperam jest leczenie nadciśnienia po niepowodzeniu monoterapii walsartanem lub amlodypiną, uwzględnianie w porównaniu pośrednim badania Philipp 2007, którego populacja nie odpowiada wnioskowanej, przy jednoczesnym istnieniu dowodów naukowych dla populacji odpowiadającej wnioskowanej jest w opinii Agencji nieuzasadnione. Mimo zwrócenia uwagi na powyższą kwestię w piśmie do wnioskodawcy w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca nie uwzględnił jej w przedłożonych zaktualizowanych analizach, w związku z czym analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia dla porównania pośredniego wyników uzyskanych z badania NCT01001572 oraz Sinkiewicz 2009 przy użyciu metody Buchera, z pominięciem wyników z badania Philipp 2007.

W porównaniu pośrednim uwzględniono te punkty końcowe, które były wspólne dla wnioskowanej interwencji i technologii opcjonalnej. Uwzględniono więc następujące punkty końcowe:

- odpowiedź pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP ang. *diastolic blood pressure*)
- kontrola pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP ang. *diastolic blood pressure*)
- zmiana średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej (MSDBP, ang. *mean sitting diastolic blood pressure*)
- zmiana średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej (MSSBP, ang. *mean sitting systolic blood pressure*)

Zarówno odpowiedź na leczenie pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi jak i kontrola pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi w obu badaniach definiowane były tak samo: za odpowiedź na leczenie uznawano ciśnienie skurczowe < 90 mmHg lub redukcję o  $\geq 10$  mmHg wartości ciśnienia w porównaniu z poziomem wyjściowym, a ciśnienie uznawano za kontrolowane, jeśli jego wartość była < 90 mmHg.

---

Nie odnaleziono informacji jaką redukcję wartości DBP uznaje się za istotną klinicznie, jednak metaanaliza<sup>3</sup> badań klinicznych przywołana w wytycznych<sup>4</sup> ESC/ESH 2018 wykazała, że redukcja DBP < 90 mmHg powoduje redukcję wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

---

<sup>3</sup> Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:613–622.

<sup>4</sup> 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104

Tabela 14. Porównanie pośrednie - zmienne binarne

Punkt końcowy	NCT01001572				Sinkiewicz 2009				Porównanie pośrednie	
	AML/VAL n/N	VAL n/N	OR/RD (95% CI)		AML+VAL n/N	VAL n/N	OR/RD (95% CI)		OR/RD (95% CI)*	p-wartość*
odpowiedź pod względem DBP– 8. tydzień	230/328	170/323	OR	2,11 (1,53; 2,91)	219/322	175/308	OR	**1,62 (1,17;2,24)	1,30 (0,82; 2,06)	0,2570
			RD	0,17 (0,1; 0,25)			RD	0,11 (0,04; 0,19)		
kontrola pod względem DBP – 8. tydzień	216/328	164/323	OR	1,87 (1,36;2,56)	201/322	162/308	OR	***1,50 (1,09;2,06)	1,25 (0,80; 1,95)	0,3355
			RD	0,15 (0,08; 0,23)			RD	0,1 (0,02; 0,18)		

\*Obliczenia własne analityków Agencji

\*\* W publikacji dotyczącej badania na stronie clinicaltrials.gov podana wartość OR (95% CI) dla tej różnicy wynosi 1,74 (1,23; 2,47), p=0,0018. Nie zidentyfikowano przyczyny rozbieżności.

\*\*\* W publikacji dotyczącej badania na stronie clinicaltrials.gov podana wartość OR dla tej różnicy wynosi 1,59 (1,13; 2,24), p= 0,0074. Nie zidentyfikowano przyczyny rozbieżności.

AML/VAL – jednotabletkowe połączenie amlodypiny i walsartanu

AML+VAL – amlodypina i walsartan przyjmowane w osobnych preparatach

^W AKL wnioskodawcy wyniki dla parametru RD przedstawione są w postaci punktów procentowych.

Tabela 15. Porównanie pośrednie - zmienne ciągłe

Punkt końcowy	NCT01001572					Sinkiewicz 2009					Porównanie pośrednie	
	AML/VAL		VAL		MD (95% CI)	AML+VAL		VAL		MD (95% CI)	MD*(95% CI)	p-wartość*
	N	ŚR ± SD	N	ŚR ± SD		N	ŚR ± SD#	N	ŚR ± SD#			
zmiana średniej wartości DBP mierzonego w pozycji siedzącej	328	-10,30 ± 7,06	323	-6,60 ± 7,19	-3,70 (-4,79; -2,61)	322	-9,6 ± b.d.	308	-6,6 ± b.d.	-2,93 (-4,13; -1,72)	-0,77 (-2,39; 0,85)	0,3530
<b>zmiana średniej wartości SBP mierzonego w pozycji siedzącej</b>	328	-14,90 ± 11,05	323	-7,00 ± 10,96	-7,90 (-9,59; -6,21)	322	-12,0** ± b.d.	308	-8,2 ± b.d.	-3,94 (-5,89; -1,99)	-3,96 (-6,54; -1,38)	<b>0,0026</b>

DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*), SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*)

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*);

\*Obliczenia własne analityków Agencji

\*\*Wartość pochodzi z publikacji na temat badania na stronie clinicaltrialsregister.eu, wartość w publikacji Sinkiewicz 2009 wynosi -12,2 (nie podano 95% przedziałów ufności)

\*Wartości z raportu ze strony clinicaltrialsregister.eu, nieuwzględnione w AKL wnioskodawcy

AML/VAL – jednotabletkowe połączenie amlodypiny i walsartanu

AML+VAL – amlodypina i walsartan przyjmowane w osobnych preparatach

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie:

- odsetka pacjentów, osiągających odpowiedź pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi w 8. tygodniu, OR (95% CI): 1,30 (0,82; 2,06), p=0,2570
- odsetka pacjentów, osiągających kontrolę pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi w 8. tygodniu, OR (95% CI): 1,25 (0,80; 1,95), p=0,3355
- zmiany średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej w 8. tygodniu, MD (95% CI): -0,77; (-2,39; 0,85), p=0,3530

Odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie:

- zmiany średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi, mierzonej w pozycji siedzącej w 8. tyg. (według wnioskodawcy wynik ten był nieistotny statystycznie) MD (95% CI): -3,96 (-6,54; -1,38), p= 0,0026

### Badania obserwacyjne

Do analizy efektywności praktycznej wnioskodawca włączył 10 publikacji, jednak wszystkie przeprowadzone były w populacji szerszej niż wnioskowana (brak kryterium niepowodzenia monoterapii amlodypiną lub walsartanem).

Wnioskodawca w AKL zwrócił uwagę na korzyści związane z zastosowaniem leczenia skojarzonego w postaci 1 tabletki w porównaniu do stosowania 2 oddzielnych preparatów, związane z lepszym zastosowaniem do zaleceń lekarskich oraz dłuższym czasem leczenia, powołując się na badania Baser 2011, Khan 2014, Kizilirmak 2014. Należy jednak zwrócić uwagę, że badanie Kizilirmak 2014, w którym zastosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich wyniosło około 99%, było jednoramienne i obejmowało jedynie pacjentów przyjmujących jednotabletkowe połączenie AML/VAL (160/5 mg), nie wiadomo więc jak wynik ten wyglądałby w grupie przyjmującej AML i VAL w postaci oddzielnych tabletek. Podobnie sytuacja wygląda w badaniu Khan 2014, w którym nie porównywano stosowania się do zaleceń pacjentów otrzymujących jednotabletkową terapię złożoną z terapią skojarzoną w postaci oddzielnych preparatów (w badaniu porównywano jednotabletkowe skojarzenie AML/VAL do jednotabletkowego połączenia AML/VAL/HCT). W badaniu Baser 2011 jednotabletkową terapią skojarzoną AML/VAL porównywano z przyjmowaniem ARB + CCB (ARB – antagonistą receptora dla angiotensyny II, ang. *angiotensin II receptor blocker*; CCB – antagonistą kanału wapniowego ang. *calcium channel blocker*) w oddzielnych preparatach. Wykazano lepsze zastosowanie do zaleceń lekarskich i dłuższe trwanie leczenia jednotabletkowego w porównaniu z terapią ARB + CCB FC (FC - oddzielne tabletki, ang. *free-drug combination*) pomiędzy grupami występowała jednak znaczna różnica w liczebności, więc wynik ten należy interpretować z ostrożnością.

Jednotabletkowe połączenie amlodypiny i walsartanu stosowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniane na podstawie włączonych przez wnioskodawcę badań obserwacyjnych charakteryzowało się dobrym profilem tolerancji i stanowiło skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Jedynie wnioski z publikacji Ulusoy 2012 wskazują, że AML i VAL w oddzielnych tabletkach zapewniają skuteczniejsze kontrolowanie SBP i DBP w porównaniu z terapią AML/VAL w postaci jednej tabletki. W badaniu tym porównywano wpływ jednotabletkowej terapii AML/VAL do AML i VAL przyjmowanych w osobnych preparatach na 24h zmiany ciśnienia tętniczego. Zasadniczą różnicą między dwoma schematami leczenia była pora przyjmowania leku. Przyjęcie walsartanu i amlodypiny w postaci preparatów jednoskładnikowych zostało rozdzielone w czasie – pacjenci przyjmowali walsartan (160 mg) rano, amlodypinę (10 mg) zaś wieczorem. Jednotabletkowe połączenie walsartanu i amlodypiny przyjmowano rano. Okres obserwacji wynosił 24 godziny.

Obserwowane zdarzenia lub działania niepożądane zazwyczaj dotyczyły od ok. 3,2% (Kizilirmak 2014) do 12,5% (Assaad-Khalil 2016) chorych i najczęściej dotyczyły powstawania obrzęków, nudności, bólów głowy, wymiotów.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu EXALT grupą kontrolną był losartan, który nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii, nie przedstawiano więc wyników uzyskanych dla tego ramienia. Należy podkreślić, że wyniki dla grupy interwencji AML/VAL należy traktować z ostrożnością, ze względu na fakt, że obejmują one okres po dodaniu do terapii hydrochlorotiazynu (w 3. tygodniu badania), co może znacząco wpływać na wnioskowanie na temat bezpieczeństwa połączenia AML/VAL. Dodatkowo, włączona do badania populacja nie musiała doświadczyć niepowodzenia leczenia amlodypiną lub walsartanem, co stanowi wskazanie dla terapii wnioskowanej.

Grupy kontrolne w badaniu EXPLOR (amlodypina w skojarzeniu z atenololem) oraz CL3-05520-006 (amlodypina skojarzona z indapamidem) również nie stanowią komparatora dla wnioskowanej terapii, w związku z czym zdecydowano o przedstawieniu jedynie wyników dla ramienia ocenianej interwencji (AML/VAL).

W badaniu NCT01001572 grupa badana poddana była leczeniu skojarzonemu AML/VAL, a grupa kontrolna VAL w monoterapii. Raportowano jedynie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u >5% populacji badanej. Jedynym raportowanym poważnym zdarzeniem niepożądanym były polipy macicy (1/325) 0,5%, które wystąpiły w grupie komparatora (walsartanu). Nie odnotowano innych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Philipp 2007 analizowano kilka schematów terapeutycznych, na użytek analizy bezpieczeństwa zaprezentowano jedynie wynik dla amlodypiny oraz walsartanu (stosowanych w osobnych tabletkach), natomiast należy mieć na uwadze, że włączona do badania populacja nie musiała doświadczyć niepowodzenia leczenia amlodypiną lub walsartanem, co stanowi wskazanie dla terapii wnioskowanej.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla zdarzeń niepożądanych których częstość przekraczała 5%. Szczegółowy wykaz zdarzeń niepożądanych wraz z ich częstością znajduje się na str. 43-44 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 16. Zestawienie zdarzeń niepożądanych AML/VAL vs AML+VAL**

Punkt końcowy	AML/VAL n/N (%)			AML+VAL n/N (%)		
	EXALT	EXPLOR	CL3-05520-006	Philipp 2007	Sinkiewicz 2009	
					10/160	5/160
Ogólne zdarzenia niepożądane						
Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane	104/241 (43,2%)	-	48/236 (20,3%)	634/1437 (44,1%)	120/317 (37,9%)	78/322 (24,2%)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	33/241 (13,7%)	-	-	-	-	-
Jakiegolwiek poważne zdarzenia niepożądane	1/241 (0,4%)	4/193 (2,1%)	2/236 (0,8%)	-	-	-
Szczegółowe zdarzenia niepożądane						
Zawroty głowy	13/241 (5,4%)	-	5/236 (2,1%)	30/1437 (2,1%)	6/317 (1,9%)	2/322 (0,6%)
Obrzęki obwodowe	7/241 (2,9%)	30/193 (15,5%)	3/236 (1,3%)	77/1437 (5,4%)	29/317 (9,1%)	3/322 (0,9%)
Hipokaliemia	-	-	12/236 (5,1%)	-	-	-

AML/VAL – jednotabletkowe połączenie amlodypiny i walsartanu

AML+VAL – amlodypina i walsartan przyjmowane w osobnych preparatach

W badaniach klinicznych włączonych do analizy wnioskodawcy, jakiegolwiek zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących amlodypinę i walsartan wystąpiły z częstością od 24,2% (Sinkiewicz 2009) do 44,1% (Philipp 2007).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oceniano tylko w badaniu EXALT i odsetek pacjentów, u których wystąpiły wyniósł 13,7%.

Do działań niepożądanych, których częstość występowania przekraczała 5% należą: zawroty głowy (badanie EXALT), obrzęki obwodowe (badanie EXPLOR, publikacja Philipp 2007, Sinkiewicz 2009) oraz hipokaliemia (nieopublikowane badanie CL3-05520-006).

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Dipperam:

Do działań niepożądanych występujących najczęściej, najbardziej istotnych lub najcięższych należą: zapalenie nosowej części gardła, objawy grypopodobne, nadwrażliwość, ból głowy, omdlenie, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęk, obrzęk z tworzeniem dołka pod wpływem ucisku, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, zmęczenie, nagłe zaczerwienienie skóry, osłabienie i uderzenia gorąca.

Baza WHO Uppsala Monitoring Centre

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess nie odnaleziono zestawienia liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Dipperam. Odnaleziono takie zestawienie dla innego preparatu zawierającego połączenie AML+VAL – preparatu Exforge. Ze względu na to, że prezentowane w bazie wyniki dotyczą substancji aktywnych leków, a nie konkretnego preparatu, zdecydowano o przedstawieniu ich w niniejszej analizie. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17. Podejrzewane działania niepożądane leku amlodypina + walsartan wg WHO Uppsala Monitoring Centre**

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1912
Zaburzenia układu nerwowego	1215
Zaburzenia naczyniowe	825
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	743
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	699
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	592
Zaburzenia serca	468
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	456
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	430
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	367
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	326
Zaburzenia psychiatryczne	323
Choroby nerek i układu moczowego	295
Zakażenia i zarażenia	226
Choroby oczu	202
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	139
Zaburzenia ucha i błędnika	127
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	91
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	74
Zaburzenia układu immunologicznego	61
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	56
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	51
Problemy z produktem	50
Zaburzenia endokrynologiczne	19

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Funkcjonowanie społeczne	14
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	11
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	10

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> dostęp: 3.10.2018 r.

#### **EMA, URPL, FDA, MHRA**

Analicyści nie odnaleźli na stronach EMA, URPL, FDA i MHRA dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Dipperam.



### 4.3. Komentarz Agencji

Ze względu na brak badań *head-to-head* porównujących złożony lek AML/VAL z terapią skojarzoną osobnymi preparatami AML i VAL, wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie korzystając z wyników dla wnioskowanej interwencji pochodzących z badania NCT01001572 oraz wyników dla komparatora, za które przyjął wyniki przeprowadzonej przez siebie metaanalizy danych z badania Philipp 2007 oraz Sinkiewicz 2009.

Ze względu na zastrzeżenia Agencji odnośnie włączenia przez wnioskodawcę do analizy badania Philipp 2007 (którego populacja była szersza niż wnioskowana, tj. nie zastosowano ograniczenia do chorych z nadciśnieniem po niepowodzeniu monoterapii amlodypiną lub walsartanem), Agencja przeprowadziła własne obliczenia dla porównania pośredniego na podstawie badań NCT01001572 i Sinkiewicz 2009, z użyciem metody Buchera.

W porównaniu pośrednim oceniane były jedynie zastępcze punkty końcowe, wnioskodawca nie odnosił się istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak przeżycie, liczba zgonów czy jakość życia chorych.

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego zastosowano kryteria odpowiedzi oraz kontroli ciśnienia krwi względem DBP. Odpowiedź na leczenie rozumiano jako osiągnięcie DBP < 90 mmHg lub  $\geq 10$  mmHg redukcję wartości ciśnienia w porównaniu z poziomem wyjściowym, a ciśnienie uznano za kontrolowane jeśli wartość DBP była < 90 mmHg, co jest zgodne z aktualnymi wytycznymi<sup>5</sup>, które określają ogólny cel terapeutyczny (bez względu na choroby współistniejące) jako <140/90 mmHg. Wytyczne podają, że dotychczas nie wykazano korzyści dalszej redukcji ciśnienia do 130/80 mmHg, a redukcja SBP do wartości poniżej 120 mmHg zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmierci. Metaanaliza badań klinicznych przywołana w ww. wytycznych wykazała, że redukcja DBP < 90 mmHg powoduje redukcję wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych<sup>6</sup>.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim zaobserwowano istotną statystycznie różnicę odnośnie zmiany średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej w 8. tygodniu (według wnioskodawcy różnica ta nie była istotna statystycznie). Nie odnaleziono informacji czy zaobserwowaną w porównaniu pośrednim różnicę można uznać za istotną klinicznie. Dla pozostałych porównywanych punktów końcowych nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie (odsetka pacjentów, osiągających odpowiedź pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi w 8. tygodniu, odsetka pacjentów, osiągających kontrolę pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi w 8. tygodniu, zmiany średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej w 8. tygodniu).

Porównanie pośrednie cechuje mniejsza wiarygodność niż porównanie bezpośrednie, dodatkowo, badanie NCT01001572, na którym opiera się analiza wnioskodawcy, pozostaje nieopublikowane, mimo że od ostatniej daty aktualizacji wyników na stronie clinicaltrials.gov minęło 7 lat (data ostatniej aktualizacji 24 maja 2011 r.), co sprawia, że wiarygodność płynących z niego wniosków jest dyskusyjna.

W ramach analizy skuteczności praktycznej, wnioskodawca powołał się na wyniki badań potwierdzających lepsze zastosowanie się do zaleceń terapeutycznych pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną jednotabletkową w porównaniu do terapii skojarzonej osobnymi preparatami. Należy wziąć jednak pod uwagę, że wnioski te oparte są na badaniach w populacji szerszej niż wnioskowana (tj. bez ograniczenia do chorych z wcześniejszym niepowodzeniem terapii amlodypiną lub walsartanem) i cechują je liczne ograniczenia.

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu obserwacyjnym Ulusoy 2012, prowadzonym w ciągu 24h, w którym oceniano wahania ciśnienia krwi w ciągu dnia oraz nocy, wykazano przewagę terapii skojarzonej osobnymi preparatami podawanymi z zachowaniem 12-godzinnej przerwy w porównaniu do preparatu jednotabletkowego w odniesieniu do redukcji SBP oraz DBP. Z opisu zawartego w publikacji wnioskować można, że badanie to również dotyczy populacji szerszej niż wnioskowana.

Leczenie skojarzone staje się standardem skutecznego leczenia nadciśnienia i aktualnie wydawane wytyczne podkreślają, że debatuje się już nie nad celowością stosowania schematów skojarzonych, a nad celowością monoterapii przed zastosowaniem leczenia skojarzonego<sup>7</sup>. Szczegółnej uwadze powinni podlegać jednak

<sup>5</sup> 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104

<sup>6</sup> Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2016;34:613–622.

<sup>7</sup> Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, 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). J Hypertens 2007;25:1105–1187

pacjenci z nadciśnieniem tętniczym opornym, gdyż w ich przypadku zaleca się ściśle monitorowanie dodawania kolejnych leków i w przy braku odpowiedzi lub niewielkiej odpowiedzi na leczenie, stosowany lek należy zastąpić innym, a nie dodawać kolejne preparaty do terapii<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension; European Heart Journal (2013) 34, 2159–2219

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena zasadności finansowania preparatu Dipperam w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowany produkt leczniczy, tj. Dipperam (VAL+AML) porównano z terapią skojarzoną VAL i AML w równoważnych dawkach stosowanymi w oddzielnych preparatach.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 28-dniowym horyzoncie czasowym.

##### Dyskontowanie

Ze względu na krótki horyzont czasowy CMA nie dyskontowano efektów i kosztów.

##### Model

W ramach CMA uwzględniono wyłącznie koszty leków (koszt terapii skojarzonej VAL + AML oraz koszty leku Dipperam).

Ze względu na porównywalną skuteczność interwencji i komparatora założono taki sam efekt leczenia interwencją wnioskowaną i komparatorem.

Dodatkowo, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych, przeprowadzono analizę ilorazu kosztów i efektów.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

W CMA nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, ponieważ na podstawie wyników analizy klinicznej przyjęto porównywalną skuteczność interwencji i komparatora.

##### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków. Pozostałe koszty (działań niepożądanych, podania leków, monitorowania leczenia) uznano za nieróżnicujące. Niezależnie od dawki, model zakłada przyjmowanie jednej tabletki złożonej lub po jednej tabletkie produktów pojedynczych dziennie.

##### Koszt leku Dipperam

W ramach analizy założono, że lek Dipperam będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone, z poziomem odpłatności równym 30%. Liczbę DDD w opakowaniu poszczególnych prezentacji wyznaczono w oparciu o zawartość walsartanu.

Koszty poszczególnych dawek preparatu Dipperam (28 tabl.) przedstawiono w Tabeli 18.

**Tabela 18. Koszty produktu Dipperam uwzględnione w AE wnioskodawcy [PLN]**

Kategoria	80 mg + 5 mg	160 mg + 5 mg	160 mg + 10 mg
CZN (PLN)	■	■	■
UCZ (PLN)	■	■	■
CHB (PLN)	■	■	■
Cena detaliczna (PLN)	■	■	■
WLF (PLN)	■	■	■
WDŚ (PLN)	■	■	■
Koszt NFZ (PLN)	■	■	■

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

#### Koszt politerapii

Uwzględniono średnie koszty refundowanych preparatów zawierających walsartan oraz amlodypinę ważne udziałami w rynku wyznaczonymi na podstawie danych DGL za styczeń 2018 r. W scenariuszach skrajnych, uwzględniono koszty minimalne i maksymalne za dawkę leku, wynikające z zastosowania odpowiednio najtańszego i najdroższego refundowanego produktu zawierającego daną substancję (w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej). W wariantcie podstawowym analizy koszty poszczególnych produktów leczniczych przyjęto na podstawie danych DGL za styczeń 2018 r. (również w przypadku perspektywy wspólnej – koszt stanowił sumę kosztu NFZ na podstawie DGL oraz dopłaty świadczeniobiorcy na podstawie obwieszczenia MZ), natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono ceny poszczególnych leków zaczerpnięte z obwieszczenia MZ (w CMA wnioskodawcy nie wskazano obwieszczenia, z którego korzystano, w AWB było to obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r., koszty przyjęte w obu analizach są takie same).

#### Użyteczności stanów zdrowia

W ramach analizy ilorazu kosztów i efektów przyjęto założenie, że pacjent reprezentatywny dla rozpatrywanego problemu jest w wieku ok. 56 lat, co odpowiada medianie średniego wieku populacji z badań klinicznych EXALT, EXPLORE, NCT01001572 i CL3-05520-006, włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy. Wartości użyteczności zaczerpnięto z publikacji Golicki 2015. Wyróżniono stan wyrównanego i niewyrównanego ciśnienia tętniczego. Pacjentom z wyrównanym ciśnieniem tętniczym przypisano wartości użyteczności populacji ogólnej dla przedziału wiekowego 55 – 64 (0,8610), natomiast w przypadku niewyrównanego ciśnienia na podstawie badania przeprowadzonego w szwedzkiej populacji założono obniżenie wartości użyteczności o 0,0407 (Burstrom 2001). Odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia tętniczego w trakcie terapii VAL i AML w jednej tabletkie wyznaczono jako średnią ważoną liczebnością próby z badań EXALT, EXPLORE i NCT01001572. Wartość użyteczności wykorzystana w analizie, uwzględniająca prawdopodobieństwo uzyskania kontroli ciśnienia wynosi 0,8398.

W ramach analizy wrażliwości testowano minimalny i maksymalny odsetek chorych o wyrównanym ciśnieniu tętniczym oraz wartości użyteczności dla innych grup wiekowych. Szczegóły zostały przedstawione w rozdziale 2.3 CMA wnioskodawcy.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej dla porównania Dipperam vs substancje czynne w leczeniu skojarzonym: walsartan i amlodypina podawane osobno**

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Dipperam	VAL + AML	Dipperam	VAL + AML
<b>80 mg + 5 mg</b>				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■		■	
<b>160 mg + 5 mg</b>				
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Dipperam	VAL + AML	Dipperam	VAL + AML
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
<b>160 mg + 10 mg</b>				
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	

VAL – walsartan, AML – amlodypina

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Dipperam we wnioskowanym wskazaniu w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami VAL i AML powoduje [redacted] kosztów na jednego pacjenta dla płatnika publicznego w wysokości [redacted] odpowiednio w przypadku prezentacji 80 mg + 5 mg, 160 mg + 5 mg, 160 mg + 10 mg w 28-dniowym horyzoncie czasowym.

Z perspektywy wspólnej, w przypadku prezentacji 80 mg + 5 mg oraz 160 mg + 10 mg, stosowanie produktu Dipperam powoduje [redacted] kosztów odpowiednio o [redacted] w porównaniu do leczenia preparatami jednoskładnikowymi. Natomiast w przypadku prezentacji 160 mg + 5 mg następuje [redacted] kosztów o [redacted].

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu dla porównania preparatu Dipperam z terapią VAL i AML stosowanymi oddzielnie we wnioskowanym wskazaniu. Wnioski płynące z tej analizy są spójne z wnioskami z analizy minimalizacji kosztów, której wyniki zaprezentowano powyżej. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 3.1 CMA wnioskodawcy.

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca nie ustosunkował się do prośby Agencji zawartej w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych o przedstawienie wyników z perspektywy pacjenta, analitycy Agencji wykonali stosowne obliczenia. Niezależnie od prezentacji leku Dipperam, leczenie tym preparatem jest [redacted] niż stosowanie produktów jednoskładnikowych.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną – analiza minimalizacji kosztów (CMA), wyznaczenie ceny progowej należy zastąpić oszacowaniem ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, dla której koszt jej stosowania jest równy kosztowi stosowania technologii alternatywnej. W analizie wnioskodawcy przeprowadzono również analizę ilorazu kosztu i efektu (CER), jednak ze względu na brak różnic w efektach pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorem, ceny progowe wyznaczone w ramach CMA i CER są takie same.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższej skuteczności produktu leczniczego Dipperam nad terapią skojarzoną VAL i AML w osobnych preparatach, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, zgodnie z którym urzędową cenę zbytu należy wyznaczyć w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanego leku nie był wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W tym przypadku oznacza to konieczność oszacowania ceny poszczególnych preparatów Dipperam w taki sposób by koszt ich stosowania nie był wyższy niż suma minimalnych kosztów walsartanu i amlodypiny w analogicznych dawkach. W poniższej tabeli przedstawiono jedynie oszacowania zgodne z art. 13, na podstawie wariantu analizy wrażliwości wnioskodawcy zakładającego minimalne koszty preparatów osobnych.

**Tabela 20. Wyniki analizy progowej dla różnych prezentacji produktu leczniczego Dipperam – ceny zbytu netto**

Prezentacja leku	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]	Zaproponowana CZN [PLN]
80 mg + 5 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
160 mg + 5 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
160 mg + 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*Urzędowa cena zbytu

Niezależnie od prezentacji cena zbytu netto z perspektywy wspólnej oszacowana zgodnie z art. 13 jest [redacted] niż zaproponowana przez wnioskodawcę.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano zmianę wartości parametrów uznanych za krytyczne dla wyników analizy, tj. danych kosztowych dla amlodypiny i walsartanu. Rozpatrzono trzy warianty:

- minimalne koszty preparatów jednoskładnikowych na podstawie danych DGL;
- maksymalne koszty preparatów jednoskładnikowych na podstawie danych DGL;
- średnie koszty preparatów jednoskładnikowych ważone udziałami w rynku poszczególnych preparatów (DGL) na podstawie obwieszczenia MZ.

Ponadto, w przypadku analizy ilorazu kosztów i efektów testowano alternatywne wartości użyteczności poprzez zmianę parametrów tj. przedział wiekowy populacji docelowej, odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę ciśnienia.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla CMA w postaci kosztów inkrementalnych.

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości – koszty inkrementalne

Wariant	80 mg + 5 mg		160 mg + 5 mg		160 mg + 10 mg	
	p. NFZ	p. wspólna	p. NFZ	p. wspólna	p. NFZ	p. wspólna
Podstawowy						
Koszty minimalne						
Koszty maksymalne						
Koszty na podstawie obwieszczenia MZ						

#### Perspektywa NFZ

Z perspektywy NFZ jedynie wariant zakładający maksymalne koszty preparatów jednoskładnikowych powoduje kosztów inkrementalnych w zależności od prezentacji. W pozostałych wariantach następuje kosztów inkrementalnych, największy przy przyjęciu założenia o minimalnych kosztach preparatów jednoskładnikowych ( ). Żaden z wariantów nie powoduje zmiany wnioskowania.

#### Perspektywa wspólna

Z perspektywy wspólnej, tak jak z perspektywy płatnika publicznego kosztów inkrementalnych występuje w wariantcie zakładającym maksymalne koszty preparatów jednoskładnikowych, który jednocześnie w przypadku prezentacji leku Dipperam 160 mg + 5 mg – względem komparatora. Spośród pozostałych wariantów, kosztów inkrementalnych generuje założenie o minimalnych kosztach osobnych produktów VAL i AML – . W wariantcie tym następuje w przypadku dwóch prezentacji leku Dipperam – 80 mg + 5 mg oraz 160 mg + 10 mg – .

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Nd	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Nd	Z uwagi na wyniki analizy klinicznej wskazujące na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo technologii wnioskowanej i komparatora, jako technikę analityczną przyjęto analizę minimalizacji kosztów. Dodatkowo zgodnie z wymaganiami Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, ze względu na okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji, wnioskodawca przeprowadził również analizę ilorazu kosztów i efektów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK/?	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną. Wnioskodawca nie ustosunkował się do prośby o przedstawienie wyników z perspektywy pacjenta, zawartej w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych. Zdaniem analityków Agencji z uwagi na współpłacenie oraz fakt, że podstawę limitu we wskazanej grupie limitowej wyznacza inny lek, prezentacja wyników z perspektywy pacjenta jest istotna.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przeprowadził przegląd systematyczny dowodów pozwalających na ocenę porównawczą skuteczności wnioskowanej interwencji i komparatora.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 28-dniowy horyzont czasowy. Przyjęcie tak krótkiego horyzontu czasowego w obliczu założenia o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych technologii nie wpływa na wyniki analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nd	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Nd	Ze względu na przyjęcie 28-dniowego horyzontu czasowego, nie przeprowadzono dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

Nd – nie dotyczy

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ze względu na wyniki analizy klinicznej wskazujące na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo technologii ocenianej i komparatora, wnioskodawca zdecydował się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. Analitycy Agencji zgadzają się z wyborem techniki analitycznej, choć jak wskazuje również wnioskodawca, wybór ten został oparty na wynikach porównania pośredniego, które cechuje się mniejszą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Należy przy tym wskazać, że po weryfikacji wyników analizy klinicznej przez analityków Agencji, stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanego leku w przypadku oceny zmiany średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej (MSSBP). Z uwagi jednak na surogatowy charakter tego punktu końcowego oraz brak jednoznacznie określonej minimalnej istotnej klinicznie zmiany, analizę minimalizacji kosztów uznano za podejście prawidłowe.

Należy również podkreślić, że wyżej opisane porównanie pośrednie z uwagi na dostępne badania zostało przeprowadzone jedynie dla połączenia VAL i AML w dawkach 160 mg + 5 mg.

Wnioskodawca jako ograniczenie analizy ekonomicznej wskazał również krótki horyzont czasowy, który jednak pozostaje bez wpływu na wyniki analizy. W przypadku analizy ilorazu kosztów i efektów, zwrócono uwagę na założenie, że wartości użyteczności pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem odpowiadają wartościom użyteczności populacji ogólnej. Wnioskodawca jako podstawę takiego założenia podał powszechny i przewlekły charakter nadciśnienia tętniczego, wskazał również inne modele ekonomiczne, o podobnym podejściu.

W analizie wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego nie uwzględniono, że część pacjentów (chorzy powyżej 75 r.ż.) otrzymuje produkty zawierające VAL i AML bezpłatnie zgodnie z art. 43a ustawy o świadczeniach.

Objęcie refundacją wnioskowanego leku może również skutkować jego dostępnością w ramach ww. zapisu. Wg danych NFZ przedstawionych w AWA Candezek, pacjenci powyżej 75 r.ż. stanowią 27 – 30% populacji, u której jednocześnie refundowane są produkty zawierające kandesartan i amlodypinę. Ponieważ walsartan i kandesartan należą do tej samej grupy leków należy spodziewać się, że w przypadku populacji docelowej dla wnioskowanego leku stosunek ten będzie podobny. W związku z tym, wyniki analizy ekonomicznej pomijają koszty ponoszone przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń w tym zakresie.

W przypadku produktów leczniczych Dipperam zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tzn. analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości wnioskowanego leku nad terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami VAL i AML. W piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, Agencja zwróciła się do wnioskodawcy o przedstawienie wynikających z zapisów ustawy o refundacji stosownych oszacowań urzędowej ceny zbytu w ramach podstawowego wariantu analizy. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że oszacowania zgodne z zapisami art. 13 przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości. W rozdziale 5.2.2 analitycy Agencji przedstawili poprawne oszacowania.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca rozpatrzył jedynie wariant, w którym oceniana interwencja zostanie włączona do istniejącej grupy limitowej 45.0, przy czym liczbę DDD w opakowaniu poszczególnych prezentacji wyznaczono w oparciu o zawartość walsartanu. Zgodnie z zapisami art. 5 ustawy o refundacji za podstawę obliczeń należy przyjąć liczbę DDD substancji czynnej zawartej w leku złożonym o najwyższym koszcie DDD, co oznacza, że w przypadku prezentacji Dipperam 160 mg + 5 mg, liczbę DDD w opakowaniu należałoby wyznaczyć w oparciu o zawartość amlodypiny. Po przeanalizowaniu wysokości podstawy limitu i zawartości DDD poszczególnych substancji w produktach złożonych w grupie 45.0, uznano, że podejście wnioskodawcy nie odbiega od stosowanego obecnie w tej grupie. Należy jednak zwrócić uwagę na możliwość dołączenia wnioskowanego leku do innej grupy limitowej – 41.0. Z uwagi na fakt, że wnioskodawca nie przedstawił takiego wariantu, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w tym zakresie.

Wątpliwości analityków Agencji budzi sposób oszacowania kosztów preparatów osobnych VAL i AML z perspektywy wspólnej. W wariantcie podstawowym analizy wnioskodawca koszty te obliczył poprzez zsumowanie kosztów płatnika publicznego wyznaczonych na podstawie danych DGL i wysokości dopłaty świadczeniobiorcy zaczerpniętej z obwieszczenia MZ. Przede wszystkim, wykorzystano dane DGL za styczeń 2018 r., jednocześnie posługując się obwieszczeniem MZ obowiązującym w okresie maj – czerwiec 2018 r. Porównując obwieszczenie obowiązujące w styczniu 2018 r. oraz obwieszczenie wykorzystane przez wnioskodawcę, stwierdzono różnicę w produktach wyznaczających podstawę limitu w grupie 45.0, co wpływa na zmianę wysokości odpłatności świadczeniobiorcy, jak i koszt ponoszony przez płatnika. Ostatecznie, w przypadku produktów zawierających amlodypinę koszty z perspektywy wspólnej wg DGL są niższe niż wynikające z obwieszczenia. Natomiast, w przypadku walsartanu koszty te są wyższe. Testowany w ramach analizy wrażliwości wariant, w którym koszty przyjęte są jedynie na podstawie obwieszczenia MZ powoduje [redacted] kosztów inkrementalnych, a w przypadku prezentacji 160 mg + 10 mg również [redacted] Dipperam staje się technologią [redacted]. W związku z tym w obliczeniach własnych wykorzystano jedynie dane z obwieszczenia MZ.

W analizie klinicznej wnioskodawcy wykorzystano badania przeprowadzone w obrębie populacji szerszej niż wnioskowana, tj. m.in. w badaniu EXALT udział wzięli pacjenci, którzy nie spełniają kryterium nieodpowiedniej kontroli nadciśnienia podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem. Mimo uwag Agencji zawartych w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca zdecydował o niewykluczeniu wspomnianych badań. Dane z badania EXALT zostały również wykorzystane do wyznaczenia wieku i odsetka osób uzyskujących kontrolę ciśnienia podczas terapii ocenianą interwencją w analizie ilorazu kosztów i efektów, co zdaniem analityków nie jest podejściem prawidłowym.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazał, że model wykorzystany w analizie został poddany walidacji wewnętrznej przez podstawienie zerowych wartości dla składowych kosztowych. W ten sposób potwierdzono poprawność modelu.

W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.



Przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających koszty i efekty zdrowotne jednotabletkowej terapii skojarzonej walsartanu z amlodypiną w porównaniu do kosztów i efektów zdrowotnych terapii amlodypiną i walsartanem w osobnych tabletkach. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych.

W kalkulatorze elektronicznym modelu CMA analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w formułach służących obliczeniu kosztów za miligram dla walsartanu 160 mg. W jego wyniku w obliczaniu średniej ważonej nie uwzględniono prezentacji posiadającej 15% udziałów w rynku. Błąd został skorygowany w obliczeniach własnych analityków.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji zdecydowali się przeprowadzić obliczenia własne dla wariantu podstawowego wnioskodawcy związane ze zmianą podstawy limitu w grupie 41.0 względem obwieszczenia wykorzystanego w obliczeniach wnioskodawcy (aktualnego na dzień złożenia wniosku), co spowodowało zmiany cen detalicznych oraz zmiany dopłat pacjenta dla poszczególnych produktów zawierających amlodypinę. Doszło również do obniżenia UCZ jednego preparatu. Ponadto, refundacją zostały objęte dwa nowe produkty amlodypiny, jednak z uwagi na dostępność danych DGL służących do wyznaczenia udziałów w rynku, nie będzie miało to wpływu na wyniki analizy. Dodatkowo, rozpatrzono wariant zakładający włączenie produktów Dipperam do grupy limitowej 41.0, dla którego przyjęto sposób wyznaczania wysokości podstawy limitu zgodny z art. 5 ustawy o refundacji.

W obliczeniach własnych zaimplementowano dane kosztowe z obowiązującego obwieszczenia MZ. Z uwagi na niewielkie zmiany w strukturze udziałów, odstąpiono od aktualizacji danych DGL. Zachowano 28-dniowy horyzont czasowy obrany przez wnioskodawcę. Poniżej przedstawiono wyniki dwóch wariantów rozpatrywanych przez Agencję.

- a) aktualizacja wyników względem nowego obwieszczenia MZ – Tabela 23,
- b) refundacja leku Dipperam w ramach grupy limitowej 41.0 – Tabela 24.

Odstąpiono od obliczeń własnych dla analizy ilorazu kosztów i efektów.

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji, stosowanie produktu leczniczego Dipperam w ramach grupy limitowej 45.0 we wnioskowanym wskazaniu jest [redacted] od terapii skojarzonej osobnymi preparatami VAL i AML z perspektywy NFZ w 28-dniowym horyzoncie czasowym przy uwzględnieniu średnich cen ważonych udziałami w rynku. Cena zbytu netto zgodna z art. 13 (tj. względem najtańszych cen preparatów) istnieje jedynie dla prezentacji 160 mg + 5 mg i wynosi [redacted], co oznacza, że jest [redacted] od zaproponowanej. Z perspektywy wspólnej prezentacje leku Dipperam są od ok. [redacted] od preparatów jednoskładnikowych. Ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji oszacowane zgodnie z art. 13 są [redacted] od wnioskowanych. Z perspektywy pacjenta lek Dipperam jest [redacted].

W przypadku włączenia wnioskowanego leku do grupy limitowej 41.0 koszty leczenia preparatami Dipperam w 28-dniowym horyzoncie czasowym są [redacted] niż koszty stosowania oddzielnych preparatów z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji z perspektywy wspólnej oszacowane zgodnie z art. 13 są [redacted] od wnioskowanych. Z perspektywy pacjenta stosowanie wnioskowanej technologii jest [redacted] od VAL i AML w oddzielnych tabletkach.

Obliczenia własne analityków Agencji, niezależnie od wariantu, powodują [redacted] z perspektywy wspólnej dla prezentacji 160 mg + 5 mg – lek ten staje się [redacted] od komparatora.

**Tabela 23. Wyniki obliczeń własnych Agencji dla porównania Dipperam vs terapia skojarzona pojedynczymi preparatami walsartanu i amlodypiny na podstawie nowego obwieszczenia MZ – grupa 45.0**

Prezentacja leku Dipperam	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna				Perspektywa pacjenta		
	Koszt Dipperam [PLN]	Koszt VAL + AML [PLN]	Różnica kosztów	CZN wg art. 13 [PLN]*	Koszt Dipperam [PLN]	Koszt VAL + AML [PLN]	Różnica kosztów	CZN wg art. 13 [PLN]*	Koszt Dipperam [PLN]	Koszt VAL + AML [PLN]	Różnica kosztów
80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\*W nawiasie podano UCZ

**Tabela 24. Wyniki obliczeń własnych Agencji dla porównania Dipperam vs terapia skojarzona pojedynczymi preparatami walsartanu i amlodypiny na podstawie nowego obwieszczenia MZ – grupa 41.0**

Prezentacja leku Dipperam	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna				Perspektywa pacjenta		
	Koszt Dipperam [PLN]	Koszt VAL + AML [PLN]	Różnica kosztów	CZN wg art. 13 [PLN]	Koszt Dipperam [PLN]	Koszt VAL + AML [PLN]	Różnica kosztów	CZN wg art. 13 [PLN]*	Koszt Dipperam [PLN]	Koszt VAL + AML [PLN]	Różnica kosztów
80 mg + 5 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 5 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
160 mg + 10 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\*W nawiasie podano UCZ

## 5.4. Komentarz Agencji

Analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona przez wnioskodawcę w 28-dniowym horyzoncie czasowym wykazała [redacted] dla płatnika publicznego w wysokości [redacted] w przeliczeniu na pacjenta, płynące z objęcia refundacją preparatów Dipperam we wnioskowanym wskazaniu w ramach grupy limitowej 45.0. Obliczenia własne analityków Agencji, uwzględniające aktualne obwieszczenie MZ potwierdziły kierunek zmian, a ich wyniki wskazują [redacted] – [redacted]. Z perspektywy wspólnej wg analizy wnioskodawcy prezentacje 80 mg + 5 mg oraz 160 mg + 10 mg generują [redacted] kosztów odpowiednio o [redacted] natomiast w przypadku prezentacji 160 mg + 5 mg następuje [redacted] kosztów o [redacted]. Wyniki uzyskane przez analityków Agencji wskazują na [redacted] kosztów niezależnie od prezentacji leku Dipperam [redacted]. Stosowanie wnioskowanego leku powoduje [redacted] kosztów pacjenta [redacted] zgodnie z aktualnymi danymi kosztowymi.

Wariant zakładający włączenie leku Dipperam do grupy limitowej 41.0 powoduje [redacted] względem wariantu podstawowego (grupa 45.0) zarówno z perspektywy płatnika, jak i wspólnej, przy [redacted] pacjenta.

W analizie wykazano, że w przypadku wszystkich prezentacji ceny zbytu netto oszacowane zgodnie z art. 13 są [redacted] od zaproponowanych przez wnioskodawcę.

Największym ograniczeniem przedłożonej analizy ekonomicznej jest nieuwzględnienie odsetka pacjentów uprawnionych do bezpłatnego zaopatrzenia w leki zgodnie z art. 43a ustawy o świadczeniach (populacja 75+), który zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji może wynosić ok. 30%. W związku z tym, zarówno po stronie komparatora, jak i po stronie interwencji wnioskowanej nie uwzględniono kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktów leczniczych Dipperam (AML+VAL) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem. Analizę kosztów terapii lekiem Dipperam przeprowadzono na tle kosztów obecnie refundowanych preparatów amlodypiny i walsartanu.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (styczeń 2019 r. – grudzień 2020 r.).

##### Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji produktów leczniczych Dipperam w ocenianym wskazaniu,
- nowy – podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktów Dipperam ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

W analizie uwzględniono jedynie koszty leków. Przejęcie rynku preparatów jednoskładnikowych zawierających AML i VAL założono w oparciu o udział preparatów Alortia w rynku losartanu.

Przeprowadzono również analizę wrażliwości, w ramach której testowano minimalne i maksymalne koszty amlodypiny i walsartanu.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Do wyznaczenia liczebności populacji docelowej wykorzystano dane zaczerpnięte z komunikatów DGL za rok 2017 dotyczące refundacji produktów leczniczych zawierających VAL i AML oraz odsetek pacjentów stosujących terapię dwuskładnikową w nadciśnieniu tętniczym na podstawie opinii ekspertów AOTMiT wykorzystanych w analizie weryfikacyjnej dla produktu złożonego Egiramlon (ramipryl + amlodypina), a także dane literaturowe w zakresie odsetka osób stosujących terapię złożoną z antagonistów wapnia i sartanów.

Natomiast oszacowanie populacji stosującej Dipperam w scenariuszu nowym w kolejnych latach analizy przeprowadzono na danych refundacyjnych dotyczących leku Alortia w momencie jego wchodzenia na rynek refundacyjny, przy oszacowaniu udziału w rynku losartanu na podstawie danych dot. liczby zrefundowanych opakowań wszystkich produktów leczniczych zawierających losartan i na tej podstawie wyznaczono współczynnik regresji logarytmicznej. Następnie w oparciu o rynek refundacji (DGL) produktów złożonych z walsartanu i hydrochlorotiazydu (styczeń 2018 r.) przeprowadzono analizę udziału poszczególnych prezentacji leku Dipperam. Na podstawie danych dot. refundacji walsartanu z danych NFZ-DGL (luty 2017 – styczeń 2018) przeprowadzono prognozę rynku walsartanu w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym.

Wnioskodawca oszacowania rocznej liczebności populacji przeprowadził przy założeniu, że preparat Dipperam jest stosowany 1x dziennie przez 365 dni oraz przy założeniu *compliance* 100%.

## Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty leków.

Koszty wnioskowanych prezentacji leku Dipperam wyznaczono zakładając zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone, w której podstawę limitu wyznacza preparat złożony z walsartanu i hydrochlorotiazydu, przyjmując za podstawę obliczeń liczbę DDD dla walsartanu.

Perspektywa płatnika publicznego w analizie podstawowej została oszacowana w oparciu o koszty amlodypiny i walsartanu pochodzące z komunikatów DGL. W przypadku perspektywy wspólnej koszt stanowił sumę kosztu NFZ na podstawie DGL oraz dopłaty świadczeniobiorcy na podstawie obwieszczenia MZ. W analizie wrażliwości uwzględniono koszty z obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r.

Testowano także trzy warianty analizy w zależności od przyjętych kosztów amlodypiny i walsartanu: najbardziej prawdopodobny (średnia ważona udziałem w rynku wg danych DGL), minimalny (koszt minimalny AML i VAL), maksymalny (koszt maksymalny AML i VAL).

Szczegółowe informacje na temat kosztu preparatów Dipperam oraz kosztu politerapii przedstawiono w rozdz. 5.1.2.

## Udziały w rynku

Udział prezentacji leku Dipperam 5 mg + 80 mg w całkowitej wielkości refundacji ocenianego produktu leczniczego oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe produktu złożonego z walsartanu i hydrochlorotiazydu (DGL, styczeń 2018). Natomiast udział dwóch pozostałych prezentacji leku oparto o udział dawek 5 mg i 10 mg amlodypiny w grupie limitowej 45.0. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 25. Udziały poszczególnych prezentacji w całkowitej potencjalnej refundacji produktu leczniczego Dipperam**

Prezentacja	Analiza podstawowa
Dipperam 5 mg + 80 mg	
Dipperam 5 mg + 160 mg	
Dipperam 10 mg + 160 mg	

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max)		

Liczebność populacji stosującej Dipperam w wariantcie podstawowym scenariusza istniejącego analizy wynosi osoby w I roku oraz osoby w II roku. Minimalną i maksymalną liczebność populacji kwalifikującą się do leczenia preparatem Dipperam testowano odpowiednio w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego.

**Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym: oszacowania wnioskodawcy (PLN)**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

\*Wartości w tabeli dotyczą wariantu obliczeń opartego na danych DGL.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują [ ] wydatków płatnika publicznego [ ] PLN w I roku refundacji oraz [ ] PLN w II roku refundacji. Z perspektywy wspólnej objęcie refundacją preparatów Dipperam generuje [ ] odpowiednio ok [ ] i [ ] PLN.

Natomiast zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji z perspektywy świadczeniobiorcy [ ] ten wynosi [ ] PLN w I roku oraz [ ] PLN w II roku refundacji.

## 6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych sprzedażowych (komunikaty DGL-NFZ), co zdaniem analityków Agencji jest podejściem słusznym.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że przyjęty horyzont czasowy wynika z czasu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Dane źródłowe: komunikaty DGL oraz obwieszczenie MZ wykorzystane do oszacowania kosztów komparatorów VAL i AML w analizie podstawowej lub wrażliwości są aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oparł swoje założenia na podstawie udziału produktu złożonego Alortia w rynku losartanu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane NFZ dot. jednoczesnego stosowania walsartanu i amlodypiny są zbliżone do górnego zakresu liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w ramach oszacowań wnioskodawcy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Zadeklarowana we wnioskach liczba opakowań, jaka zostanie dostarczona w I i II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej jest niewystarczająca na pokrycie zużycia poszczególnych prezentacji leku oszacowanego w wariancie podstawowym (wariant najbardziej prawdopodobny i maksymalny).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń co do wyznaczonego poziomu odpłatności preparatów Dipperam. Niezależnie od przyjętego założenia dot. grupy limitowej, poziom odpłatności dla wnioskowanej interwencji wynosi 30%.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Podstawowy wariant analizy zakłada włączenie wnioskowanej interwencji do grupy limitowej 45.0 – Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe. Wnioskodawca nie przetestował jednak możliwości zakwalifikowania leku Dipperam do grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów uznanych przez wnioskodawcę za kluczowe.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca założył, że lek Dipperam zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej 45.0, przyjmując za podstawę obliczeń liczbę DDD dla walsartanu. Zgodnie z art. 5 ustawy o refundacji, w przypadku złożonych produktów leczniczych za podstawę obliczeń, należy przyjąć cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD. Artykuł ten nie ma swojego zastosowania w przypadku dwóch prezentacji leku Dipperam, ponieważ cena za DDD jest jednakowa dla obu substancji czynnych. Różnica jest jednak widoczna dla trzeciej prezentacji leku walsartan+amlodypina 160 mg + 5 mg, dla której cena za DDD jest wyższa dla amlodypiny. Niemniej jednak, po dogłębnej analizie kalkulacji cen preparatów złożonych z grupy limitowej 45.0 należy stwierdzić, że zapisy art. 5 nie mają tutaj swojego odzwierciedlenia.

W związku z nieustosunkowaniem się przez wnioskodawcę do prośby skierowanej w piśmie OT.4330.13.2018.JW.3 o przedstawienie wariantu, w którym preparat Dipperam zostanie zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w tym zakresie dla którego przyjęto sposób wyznaczania wysokości podstawy limitu zgodny z art. 5 ustawy o refundacji.

W analizie podstawowej dane nt. kosztów komparatorów VAL i AML zaczerpnięto z danych sprzedażowych. Na ich podstawie oszacowano średnią ważoną kwotę refundacji NFZ dla produktów jednoskładnikowych, która została wykorzystana w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym. Pomimo że dane pochodzące z komunikatów DGL odzwierciedlają rzeczywiste zużycie leków, to na dzień złożenia wniosku najbardziej aktualne dane obejmowały styczeń 2018 r. Wnioskodawca wykorzystał także dane z obwieszczenia MZ (z dn. 26 kwietnia 2018 r.) do oszacowania kosztów w ramach analizy wrażliwości. W związku z faktem, że po dniu złożenia wniosku opublikowano nowe obwieszczenie MZ analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne związane ze zmianą podstawy limitu w grupie 41.0, co wpłynęło na zmiany cen detalicznych oraz zmiany dopłat pacjenta dla poszczególnych produktów. Doszło również do obniżenia UCZ jednego z produktów zawierających amlodypinę. Ponadto, refundacją zostały objęte dwa nowe produkty amlodypiny, jednak z uwagi na brak danych DGL służących do wyznaczenia udziałów w rynku, nie będzie miało to wpływu na wynik analizy.

Koszty w perspektywie wspólnej wnioskodawca oszacował poprzez zsumowanie kosztów VAL i AML podawanych oddzielnie z komunikatów DGL ponoszone przez płatnika publicznego oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy z obwieszczenia MZ. Należy mieć na uwadze, że dane źródłowe pochodzą z różnych okresów, a tym samym dane sprzedażowe nie obejmują zmian jakie miały miejsce w obwieszczeniu MZ o których wspomniano powyżej, m.in. zmiana podstawy limitu w grupie limitowej 41.0 (amlodypina). W związku z tym, przyjęta metodyka oszacowania kosztów komparatorów VAL i AML budzi pewne wątpliwości.

Biorąc pod uwagę fakt, że na wykazie leków bezpłatnych (część D obwieszczenia MZ) dotyczącym osób  $\geq 75$  r.ż. uprawnionych do bezpłatnego zaopatrzenia w leki zgodnie z art. 43a ustawy z dn. 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.) znajdują się amlodypina jak i walsartan wnioskodawca nie przeprowadził analizy zużycia leków w tej grupie wiekowej. Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ do zlecenia OT.4350.16.2017 odsetek osób uprawnionych do bezpłatnego zaopatrzenia w leki z wszystkich osób z nadciśnieniem tętniczym, stosujących łącznie kandesartan i amlodypinę wynosi 27-30%. Należy przypuszczać, że odsetek ten będzie analogiczny jak dla pacjentów  $\geq 75$  r.ż. przyjmujących jednocześnie walsartan i amlodypinę.

W ramach BIA wnioskodawca założył, że dostosowywanie się pacjentów do zaleceń lekarza (ang. *compliance*) będzie wynosiło 100%. Przeprowadzone badanie kliniczne (Bangalore 2007), w którym porównywano leki złożone z jednakowymi kombinacjami tych samych leków podawanych oddzielnie u osób z nadciśnieniem tętniczym wskazują, że stosowanie preparatów złożonych zwiększa *compliance*. Natomiast w innym przeglądzie systematycznym Mallat 2016, w których oceniano połączenia leków przeciwnadciśnieniowych, tylko w jednym z trzech badań wykazano zwiększone *compliance* na rzecz terapii złożonej w porównaniu do terapii skojarzonej. Wytyczne praktyki klinicznej w postępowaniu z chorymi z nadciśnieniem tętniczym wskazują, że stosowanie leków złożonych może stanowić jedną z metod kontroli ciśnienia tętniczego poprzez uproszczenie schematu leczenia. W związku z powyższym analitycy Agencji uznali, że założenie przyjęte przez wnioskodawcę jest słuszne i odstąpiono od modyfikowania wyników analizy wnioskodawcy w tym zakresie.

W trakcie weryfikacji oszacowań wnioskodawcy, analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w arkuszu kalkulacyjnym dotyczący szacunku kosztów walsartanu za miligram w dawce 160 mg. Błąd polegał na nieprawidłowym wskazaniu zakresu komórek, służących do wyliczenia wartości średniej ważonej udziałami w rynku, wartości minimalnej i maksymalnej w każdej z analizowanych perspektyw. W obliczeniach własnych Agencji, zaimplementowane prawidłowe zakresy danych.

### 6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano alternatywne wartości kosztu dawek preparatów jednoskładnikowych:

- minimalne koszty preparatów jednoskładnikowych na podstawie danych DGL;
- maksymalne koszty preparatów jednoskładnikowych na podstawie danych DGL;
- średnie koszty preparatów jednoskładnikowych ważne udziałami w rynku poszczególnych preparatów (DGL) na podstawie obwieszczenia MZ.

Maksymalny wzrost wydatków zarówno płatnika publicznego, jak i płatnika i pacjentów generuje wariant, w którym przyjęto minimalny koszt preparatów jednoskładnikowych, stanowiący koszt stosowania najtańszych preparatów zawierających VAL i AML. Koszty inkrementalne z p. NFZ wynoszą wówczas [redacted] PLN w I roku oraz [redacted] PLN w II roku, [redacted] względem wariantu podstawowego wynosi [redacted] Wydatki z perspektywy wspólnej [redacted] I i II roku analizy.

Przyjęcie maksymalnego kosztu dawek preparatów jednoskładnikowych [redacted] w perspektywie NFZ w I i II roku analizy [redacted]. Natomiast z perspektywy wspólnej dochodzi [redacted].

**Tabela 29 Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ i wspólnej**

Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min. koszt dawek preparatów jednoskładnikowych*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maks. koszt dawek preparatów jednoskładnikowych*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* oszacowania na podstawie obwieszczenia MZ z 26 kwietnia 2018 r.

### 6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na opublikowanie nowego obwieszczenia MZ z dn. 29 sierpnia 2018 r. tj. po dacie złożenia wniosku, analitycy Agencji postanowili przeprowadzić obliczenia własne z wykorzystaniem aktualnych cen preparatów VAL i AML. Z uwagi na fakt, że lek miałby być dostępny dla świadczeniobiorcy z odpłatnością 30%, przedstawiono także koszty z perspektywy pacjenta.

W aktualnym obwieszczeniu MZ nastąpiła zmiana grupy limitowej 41.0 co spowodowało zmiany cen detalicznych oraz zmiany dopłat pacjenta dla poszczególnych produktów. Doszło również do obniżenia UCZ jednego z produktów zawierających amlodypinę. Ponadto, refundacją zostały objęte dwa nowe produkty amlodypiny.



**Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym – obliczenia analityków Agencji (PLN)**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Analiza podstawowa wnioskodawcy</b>						
Koszty sumaryczne inkrementalne*						
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						

\*Wariant podstawowy wnioskodawcy oszacowany na podstawie DGL

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, wprowadzenie aktualnych danych kosztowych dla komparatorów powoduje [redacted] z perspektywy płatnika publicznego [redacted] względem wyników analizy wnioskodawcy. Natomiast przyjęcie aktualnych kosztów w perspektywie wspólnej powoduje [redacted], odpowiednio w I i II roku analizy. W perspektywie pacjenta wykazano [redacted] w kolejno analizowanych latach.

W celu kompleksowego rozpatrzenia problemu decyzyjnego, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dot. kwalifikacji leku Dipperam do grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny, przyjmując zgodnie z art. 5 ustawy za podstawę obliczeń wartość DDD amlodypiny. Oszacowania oparto o aktualne dane kosztowe komparatorów.

**Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant podstawowy, koszty inkrementalne (PLN) – obliczenia analityków Agencji**

Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Wariant podstawowy wnioskodawcy</b>						
<b>Gr. Limitowa 45.0</b>						
Koszty sumaryczne inkrementalne*						
<b>Gr. Limitowa 41.0</b>						
Koszty sumaryczne inkrementalne*						

\*Wariant podstawowy wnioskodawcy oszacowany na podstawie DGL

Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji, stosowanie produktu leczniczego Dipperam w ramach grupy limitowej 41.0 w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami AML i VAL w perspektywie NFZ powoduje [redacted] zarówno w I jak i II roku analizy. [redacted] względem wariantu podstawowego wnioskodawcy dotyczy perspektyw wspólnej, dla której wykazano [redacted] w analizowanym horyzoncie czasowym.

Natomiast w perspektywie pacjenta wykazano, że kwalifikacja leku Dipperam do grupy limitowej 41.0 wiąże się [redacted] co jest konsekwencją obniżeniem limitu finansowania w analizowanej grupie limitowej.

### 6.3. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej interwencji niezależnie od przyjętej metodyki wyliczania kosztów (dane DGL lub obwieszczenie MZ) lub kwalifikacji do grup limitowych wygeneruje [REDACTED].

W wariantcie wskazanym przez wnioskodawcę jako podstawowy, preparaty Dipperam (AML + VAL) będą refundowane w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 (grupa walsartanu), przyjmując za podstawę obliczeń wielkość DDD walsartanu. Po uwzględnieniu kosztów preparatów jednoskładnikowych AML i VAL zgodnych z najnowszym obwieszczeniem MZ przez analityków Agencji, [REDACTED] perspektywy NFZ wynoszą [REDACTED] PLN w I roku i ok. [REDACTED] w II roku, a z perspektywy wspólnej [REDACTED] w I roku [REDACTED] PLN w roku następnym. Natomiast w perspektywie pacjenta wykazano [REDACTED] w I i II roku analizy.

Wg przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości, przyjęcie minimalnych kosztów dawek preparatów jednoskładnikowych [REDACTED] następuje w przypadku uwzględnienia maksymalnych cen komparatorów AML i VAL w perspektywie wspólnej, [REDACTED].

W opinii analityków Agencji, kluczowym ograniczeniem przedłożonej analizy wpływu na budżet jest pominięcie odsetka pacjentów (populacja 75+), uprawnionych do bezpłatnego zaopatrzenia w leki zgodnie z art. 43a ustawy o świadczeniach. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez analityków Agencji, odsetek ten może wynieść nawet 30%.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Analiza racjonalizacyjna, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, musi być przedłożona w przypadku, gdy wykonana analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji płatnika.

W związku z powyższym wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej ze względu na wykazanie w analizie oszczędności z perspektywy płatnika publicznego.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Dipperam (amlodypina / walsartan) we wskazaniu: leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego, u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMM – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- Gezondheidsraad – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT–CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia;
- HSAC – Health Services Assessment Collaboration – Nowa Zelandia.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.09.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: amlodipine, valsartan, Dipperam. W wyniku wyszukiwania nie znaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Dipperam.

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące amlodypiny i walsartanu w preparacie złożonym Exforge. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące tego produktu.

**Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla leków zawierających amlodypinę i walsartan**

Organizacja, rok, kraj/region	lek	Decyzja	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2017 (Francja)</b>	Exforge (Amlodypina z walsartanem)	Exforge	<b>Treść:</b> HAS rekomenduje tak jak i w latach poprzednich refundacje leku Exforge z poziomem odpłatności 65%. <b>Uzasadnienie:</b> HAS ocenił wartość terapeutyczną preparatu złożonego jako ważną (fr. important).
<b>PBS 2008 (Austaria)</b>	Exforge (Amlodypina z walsartanem)	Pozytywna	<b>Treść:</b> PBAC rekomenduje objęcie refundacją preparatu Exforge (amlodipine/valsartan). <b>Uzasadnienie:</b> Rekomendacja PBAC została parta na przeprowadzonej analizie minimalizacji kosztów preparatu złożonego vs amlodypiną i walsartan podawany oddzielnie w równoważnych dawkach.
<b>SMC 2007 (Szkocja)</b>	Exforge (Amlodypina z walsartanem)	Pozytywna	<b>Treść:</b> Produkt Exforge (amlodipine/valsartan) jest zaakceptowany do użycia w ramach NHS Scotland u pacjentów, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii amlodypiną lub walsartanem. <b>Uzasadnienie:</b> U pacjentów, u których odpowiednie jest jednoczesne stosowanie tych leków w postaci ustalonej kombinacji dawek, można podawać pojedynczą tabletkę bez większych kosztów niż sam walsartan (Diovan). Blokery receptora angiotensyny stanowią alternatywę dla inhibitorów ACE, gdy nie są one tolerowane. Produkt złożony stanowi jedną z tańszych opcji terapeutycznych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

ACE - inhibitory konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*)

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Estonia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Grecja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Litwa</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Rumunia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Węgry</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2017 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 10.08.2018 r.

Zgodnie z powyższym zestawieniem, oceniana interwencja nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu w żadnym kraju UE i EFTA.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 21 sierpnia 2018 r., znak PLR.4600.1414.2018.2.MB, PLR.4600. 1416.2018.2.MB, PLR.4600. 1415.2018.2.MB (data wpływu do AOTMiT 21 sierpnia 2018 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Dipperam (amlodypinum + valsartanum) we wskazaniu: leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Produkt leczniczy Dipperam jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

### Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze to stan podwyższonego ciśnienia tętniczego skurczowego o wartości  $\geq 140$  mm Hg i/lub ciśnienia tętniczego rozkurczowego  $\geq 90$  mm Hg. Nadciśnienie tętnicze dzieli się na pierwotne (ok. 90% przypadków) i wtórne (ok. 10% przypadków).

### Alternatywne technologie medyczne

Preparat Dipperam stanowi jednotabletkowe połączenie amlodypiny i walsartanu wskazane do stosowania u osób, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem. Jako technologię alternatywną wnioskodawca wskazał skojarzenie amlodypiny z walsartanem stosowane w osobnych tabletkach, w tych samych dawkach co w produkcie leczniczym Dipperam.

Zgodnie z zapisami w ChPL produktu leczniczego Dipperam o zalecanym dostosowaniu dawkowania przy pomocy pojedynczych preparatów zawierających walsartan i amlodypinę przed rozpoczęciem leczenia, wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę uznano za prawidłowy.

Wg odnalezionych wytycznych klinicznych, w tym polskich PTNT 2015 oraz europejskich ESH/ESC 2018 w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone (FDC), w postaci jednej tabletki. Pozwala to osiągnąć poprawę w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z preferowanym komparatorem, wnioskodawca przedstawił analizę opartą na porównaniu pośrednim. Oceniane były jedynie zastępcze punkty końcowe, wnioskodawca nie odnosił się istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak czas przeżycia czy jakość życia chorych.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, osiągających odpowiedź oraz kontrolę pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi oraz zmiany średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi.

Odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie zmiany średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi można uznać za istotną klinicznie.

Do analizy efektywności praktycznej wnioskodawca włączył 10 publikacji, jednak wszystkie przeprowadzone były w populacji szerszej niż wnioskowana (brak kryterium niepowodzenia monoterapii amlodypiny lub walsartanem).

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych włączonych do analizy wnioskodawcy, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących amlodypinę i walsartan wystąpiły z częstością od 24,2% (Sinkiewicz 2009) do 44,1% (Philipp 2007).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach włączonych do analizy przez wnioskodawcę były zawroty głowy, obrzęki obwodowe oraz hipokaliemia.

Według ChPL Dipperam do działań niepożądanych występujących najczęściej, najbardziej istotnych lub najcięższych należą: zapalenie nosowej części gardła, objawy grypopodobne, nadwrażliwość, ból głowy, omdlenie, niedociśnienie ortostatyczne, obrzęk, obrzęk z tworzeniem dołka pod wpływem ucisku, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, zmęczenie, nagłe zaczerwienienie skóry, osłabienie i uderzenia gorąca.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa



Analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona w 28-dniowym horyzoncie czasowym wykazała, że w przeliczeniu na jednego pacjenta stosowanie leku Dipperam refundowanego w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 jest z perspektywy NFZ [redacted] niż terapia skojarzeniem preparatów jednoskładnikowych o [redacted] wyznaczona w oparciu o średni ważony udziałami w rynku koszt tych preparatów. Cena zbytu netto obliczona zgodnie z art. 13 (tj. względem najtańszych preparatów) istnieje jedynie dla prezentacji 160 mg + 5 mg i jest [redacted] od wnioskowanej. Z perspektywy wspólnej wnioskowany lek jest [redacted] a ceny zbytu netto oszacowane zgodnie z art. 13 są [redacted] od zaproponowanych przez wnioskodawcę. W przypadku pacjentów terapia wnioskowaną interwencją oznacza [redacted]

Wnioskodawca w modelu nie uwzględnił populacji pacjentów powyżej 75 r.ż., dla których refundowane produkty jednoskładnikowe zawierające walsartan i amlodypinę dostępne są bezpłatnie, zgodnie z zapisami art. 43a ustawy o refundacji. W wyniku tego model nie oddaje rzeczywistego rozkładu kosztów, nie uwzględnia również możliwości objęcia refundacją na takich zasadach wnioskowanego leku.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że po objęciu refundacją produktu leczniczego Dipperam i włączeniu do grupy limitowej 45.0 z 30% poziomem odpłatności, zgodnie z oszacowania Agencji, [redacted] z perspektywy NFZ wyniosą [redacted] PLN w I roku i ok. [redacted] w II roku, a z perspektywy wspólnej [redacted] w I roku [redacted] PLN w roku następnym. Natomiast w perspektywie pacjenta wykazano [redacted] w I i II roku analizy.

Zgodnie z danymi Agencji ok. 30% pacjentów jest uprawnionych do bezpłatnego zaopatrzenia w leki zgodnie z art. 43a ustawy z dn. 27 sierpnia 2004 r. (populacja  $\geq$  75 r.ż.), w tym m.in. do pełnej refundacji AML i VAL stosowanych w oddzielnych preparatach. Wnioskodawca przy kalkulacji kosztu komparatorów nie uwzględnił takich oszacowań.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono trzy rekomendacje dotyczące stosowania amlodypiny i walsartanu w preparacie złożonym Exforge. Wszystkie opowiedziały się pozytywnie odnośnie refundacji terapii złożonej z dwóch substancji w jednej tabletkie. Szkołą decyzję uzasadniono tym, że terapia złożona może być tańsza niż terapia samym walsartanem.

#### **Uwagi dodatkowe**

Nie dotyczy.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W przeglądzie systematycznym zastosowano kryterium populacji umożliwiające włączenie badań przeprowadzonych w populacji szerszej niż wnioskowana, tzn. nie zastosowano ograniczenia do chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną i walsartanem. W związku z powyższym do przeglądu włączono badania EXALT oraz Philipp 2007, przeprowadzone w obrębie populacji szerszej niż wnioskowana, co w obliczu dostępności dowodów dla populacji docelowej w opinii Agencji jest niezasadne. Uwaga nie dotyczy badania EXPLOR, które pomimo kryterium włączenia uwzględniającego nieskuteczność terapii dwoma lekami przeciwnadciśnieniowymi należącymi do dwóch różnych klas, obejmowało okres czterech tygodni leczenia amlodypiną w dawce 5 mg, a do dalszego etapu badania włączano jedynie chorych z niewyrównanym ciśnieniem.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo dot. niespełnienia wymagań minimalnych wyjaśnił wybór badań włączonych do analizy klinicznej. Jednak wnioskodawca nie wykluczył badań z przeglądu o których pisze Agencja w piśmie.</p> <p>Agencja nadal podtrzymuje swoje stanowisko, ponieważ mimo przyjęcia w kryteriach wykluczenia, że do analizy nie będą włączane badania dotyczące populacji z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku, wnioskodawca włączył badania EXALT oraz Philipp 2007 z populacją szerszą niż wnioskowana, tj. nie zastosowano ograniczenia do chorych z nadciśnieniem po niepowodzeniu monoterapii amlodypiną lub walsartanem.</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyny wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> zidentyfikowano niespójności na diagramach przedstawionych na rys. 1 i rys. 2 na str. 17 i 18 analizy klinicznej, pod względem liczby włączonych i wykluczonych badań.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił stosowne wyjaśnienie.</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>W analizie nie przedstawiono wyników dot. bezpieczeństwa w ramach porównania pośredniego walsartan + amlodypina w jednej tabletkie vs. skojarzenie walsartanu i amlodypiny w osobnych tabletkach. Pomimo braku możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania wyników, w opinii Agencji zasadne jest jakościowe zestawienie wyników.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił stosowne uzupełnienie.</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie przedstawione dane na temat zgłaszanych podejrzewanych działań niepożądanych pochodzących z bazy ADRR aktualnych na dzień 7 listopada 2017 r., podczas gdy wniosek o refundację wpłynął 16 maja 2018 r.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił stosowne uzupełnienie.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w przypadku braku randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologiami dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, należy w taki sposób skalkulować cenę wnioskowanego leku, aby koszt jego stosowania nie był wyższy niż koszt technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W związku z tym oszacowania te w wersji podstawowej analizy powinny zostać przeprowadzone w oparciu o minimalne koszty jednoskładnikowych preparatów walsartanu i amlodypiny.</p>	TAK/?	Oszacowania ceny ocenianego leku względem najtańszych cen komparatora WAL i AML wnioskodawca przedstawił w analizie wrażliwości.
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1 –3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> dane dotyczące prognozy rynku walsartanu przedstawione w arkuszu „Dipperam – prognoza” nie posiadają odwołania do innego miejsca w załączonym kalkulatorze i odbiegają od danych dla tego samego okresu znajdujących się w arkuszu „VAL – prognoza”. Ponadto z uwagi na brak stosownego opisu danych DGL w zakresie okresu za jaki zostały sprawozdane, weryfikacja tych danych jest utrudniona.</p>	TAK	Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił stosowne uzupełnienie.
<p>Analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. h-j ustawy o refundacji nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> nie wskazano referencji bibliograficznych dla zasadności ograniczenia przeglądu badań pierwotnych do populacji kaukaskiej.</p>	TAK	Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił dane bibliograficzne.

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- Do analiz nie załączono deklaracji autorów o ewentualnym konflikcie interesów, jednocześnie nie podając informacji, że konflikt nie zachodzi.

### Analiza problemu decyzyjnego

- Wnioskodawca nie zidentyfikował ocenianego wskazania za pomocą kodu ICD-10.
- Nie wskazano dowodów na związek ocenianych we włączonych badaniach surogatowych punktów końcowych (odpowiedź i kontrole ciśnienia krwi zgodnie z definicją w badaniach) z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Nie wskazano istotnych klinicznie zmian lub nie podano informacji o braku badań określających istotną klinicznie różnicę w przypadku punktów końcowych ciągłych.

### Analiza kliniczna

- Populacja części włączonych badań klinicznych jest szersza od wnioskowanej, tzn. nie ogranicza się do chorych nieodpowiednio kontrolowanych za pomocą monoterapii walsartanem lub amlodypiną. W przypadku obecności dowodów dla populacji docelowej, niezasadne jest opieranie analizy o badania przeprowadzone w szerszej populacji.
- W AKL nie wskazano osiągniętego stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji do przeglądu publikacji naukowych.

### Analiza ekonomiczna

- W ramach analizy wrażliwości, mimo zwrócenia uwagi na tę kwestię w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca nie testował wariantu zakładającego włączenie ocenianej interwencji do grupy limitowej 41.0, co oznacza, że nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów.

### Analiza wpływu na budżet

- Nie przedstawiono perspektywy pacjenta. Z uwagi na wzrost kosztów z perspektywy wspólnej, analiza wpływu na budżet powinna także zawierać oszacowanie kosztów ponoszonych przez pacjenta.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Assaad Khalil 2016	Assaad-Khalil S. H. Nashaat N. Real-life Effectiveness and Safety of Amlodipine/Valsartan Single-pill Combination in Patients with Hypertension in Egypt: Results from the EXCITE Study
Baser 2011	Baser O., Andrews L.M., Li Wang, Comparison of real-world adherence, healthcare resource utilization and costs for newly initiated valsartan/amlodipine single-pill combination versus angiotensin receptor blocker/calcium channel blocker free-combination therapy, <i>Journal of Medical Economics</i> Vol. 14, No. 5, 2011, 576–583
Boutouyrie 2010	Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P., Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination The EXPLOR Study, 2010 American Heart Association,
Chang 2010	Chang J., Yang W., Fellers T., Chart review of patients on valsartan-based single-pill combinations vs. ARB-based free combinations for BP goal achievement, <i>Current Medical Research &amp; Opinion</i> Vol. 26, No. 9, 2010, 2203–2212
Eckert 2013	Eckert S., Freytag S. B., Muller A., Meta-analysis of three observational studies of amlodipine/valsartan in hypertensive patients with additional risk factors, <i>Blood Pressure</i> , 2013; 22 (Suppl 1): 11–21
Khan 2014	Khan W., Moin N., Iktidar S., Real-life effectiveness, safety, and tolerability of amlodipine/valsartan or amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination in patients with hypertension from Pakistan, <i>Ther Adv Cardiovasc Dis</i> 2014, Vol. 8(2) 45–55
Kızıllırmak 2014	Kızıllırmak P., İdilhan Ar, İlerigelen B., Efficacy and safety of valsartan/amlodipine single-pill combination in patients with essential hypertension (PEAK LOW), <i>Türk Kardiyol Dern Arş – Arch Turk Soc Cardiol</i> 2014;42(4):339-348
Philipp 2007	Philipp T., Smith T.R., Glazer R., Two Multicenter, 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Studies Evaluating the Efficacy and Tolerability of Amlodipine and Valsartan in Combination and as Monotherapy in Adult Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension; <i>Clinical Therapeutics/Volume 29, Number 4, Excerpta medica</i> 2007
Ram 2012	Ram C. V. S., Vasey J., Panjabi S., Comparative Effectiveness Analysis of Amlodipine /Renin-Angiotensin System Blocker Combinations
Sinkiewicz 2009	Sinkiewicz W., Glazer R.D., Kavoliuniene A., Efficacy and tolerability of amlodipine/valsartan combination therapy in hypertensive patients not adequately controlled on valsartan monotherapy, <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2008
Sinkiewicz 2009	protokół badania nr CVAA489A2305
NCT01001572	protokół badania ze strony <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01001572">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01001572</a>
Ulusoy 2012	Ulusoy S., Ozkan G., Konca C., A comparison of the effects of fixed dose vs. single-agent combinations on 24-h blood pressure variability, <i>Hypertension Research</i> (2012) 35, 1111–1117

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

PTNT/PTK 2017	Tykarski A, Widecka K, Narkiewicz K i inni. Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, <i>Arterial Hypertens.</i> 2017, vol. 21, no. 3, pages: 105–115 DOI: 10.5603/AH.2017.0014
PTNT 2015	Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, Januszewicz A, Litwin M, Kostka-Jeziorny K Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.
ESH/ESC 2018	Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH).
HC 2018	Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children, <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 34 (2018) 506e525
ISH/ASH Weber 2014	Weber M. A., Schiffrin E. L., White W.B., Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension, 2013 The International Society of Hypertension (ISH)
JNC 2014	James P. A., Oparil S., Carter B. L., Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8), <i>American Medical Association</i> 2014
NHFA 2016	Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults, <i>National Heart Foundation of Australia</i> , 2016
NICE 2016	Hypertension in adults: diagnosis and management, Published: 24 August 2011
PTNT 2015	A. Tykarski, K. Narkiewicz, Z. Gaciong, Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. <i>Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego</i> , 2015.
HAS 2017	Exforge, Avis, Commission de la Transparence, 21 juin 2017

PBS 2008	Exforge, Public Summary Document, 2008
SMC 2007	Exforge, Product Update, Scottish Medicines Consortium 2007

**Pozostałe publikacje**

ChPL Dipperam	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dipperam
<i>AWA.OT.4350.6.Sobycombi (bisoprolol + amlodypina)</i>	Wniosek o objęcie refundacją leku Sobycombi (bisoprolol + amlodypina) we wskazaniach: leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej
Bangalore 2007	Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis; The American Journal of Medicine (2007) 120, 713-719
BRASS 2013	Zachowania terapeutyczne lekarzy dotyczące terapii preparatami z grupy antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II (sartanów) oraz preparatami z grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I) u chorych z nadciśnieniem tętniczym – badanie rynku
Mallat 2016	Mallat S. G., Tanios B. Y., Itani H. S., Free versus Fixed Combination Antihypertensive therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis, August 22, 2016
Psaty 1996	B.M. Psaty et al., Hypertension and Outcomes Research From Clinical Trials to Clinical Epidemiology, American Journal of Hypertension 1996, 9: 178-183
Szczeklik 2017	Interna Szczeklika 2017, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2017

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Amlodypina + walsartan (Dipperam) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, maj 2018;
- Zał. 2. Amlodypina + walsartan (Dipperam) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza efektywności klinicznej. [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, maj 2018;
- Zał. 3. Amlodypina + walsartan (Dipperam) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, maj 2018;
- Zał. 4. Amlodypina + walsartan (Dipperam) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza minimalizacji kosztów. [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, maj 2018;
- Zał. 5. Amlodypina + walsartan (Dipperam) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza efektywności klinicznej. [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, maj 2018 – wersja przesłana jako uzupełnienie wymagań minimalnych;
- Zał. 6. Amlodypina + walsartan (Dipperam) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, maj 2018 – – wersja przesłana jako uzupełnienie wymagań minimalnych.