



Rekomendacja nr 103/2018

z dnia 31 października 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio skuteczność leków złożonych (FDC – ang. *Fixed-Dose Combinations*) z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (FEC – ang. *Free Equivalent Combinations*). Dlatego też wnioskodawca przedstawił analizę opartą na porównaniu pośrednim. Oceniane były jedynie zastępcze punkty końcowe, wnioskodawca nie odnosił się do istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak czas przeżycia czy jakość życia chorych. Zgodnie z analizą, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, osiagających odpowiedź oraz kontrolę pod względem rozkurczowego ciśnienia krwi oraz zmiany średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi. Odnotowano natomiast istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie zmiany średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi. Jednakże nie odnaleziono informacji jaką zmianę średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi można uznać za istotną klinicznie.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, w 28-dniowym horyzoncie czasu. Porównano wyłącznie koszty stosowania interwencji i komparatora. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie leku złożonego w miejsce leków stosowanych w oddzielnych preparatach [redacted] zarówno z perspektywy



płatnika jak i wspólnej. Jednakże stosowanie omawianej terapii wiąże się [redacted] po stronie pacjenta.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania amlodypiny i walsartanu w preparacie złożonym były pozytywne.

Mając na uwadze powyższe Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii jednakże pod warunkiem, że stosowanie jej nie będzie wiązać się z dodatkowymi kosztami, w porównaniu ze zidentyfikowanymi komparatorami, zarówno po stronie płatnika jak i pacjenta.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Dipperam (amlodipinum + valsartanum) tabletki powlekane, 5 mg + 80 mg, 28 tabl., kod EAN 5907626708226 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted]
- Dipperam (amlodipinum + valsartanum) tabletki powlekane, 5 mg + 160 mg, 28 tabl., kod EAN 5907626708257 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted]
- Dipperam (amlodipinum + valsartanum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg, 28 tabl., kod EAN 5907626708288 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: 30%, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach istniejącej grupy limitowej – 45.0 (Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone). Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

Według badania 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%.

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.

Alternatywna technologia medyczna

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.

Zarówno antagoniści receptora angiotensyny II AT1, do których należy walsartan, jak i blokery kanału wapniowego, do których zalicza się amlodypinę, stanowią jedne 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Dipperam zawiera dwie substancje o działaniu przeciwnadciśnieniowym:

- amlodypinę należącą do grupy antagonistów wapnia;
- walsartan należący do grupy antagonistów receptora dla angiotensyny II.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Dipperam wskazany jest do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono badań, 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 jednolekowej 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 jednotabletkowego 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.

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.

Badanie NCT01001572 porównywało skojarzoną jednolekową 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. Wzięło w nim udział 654 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 8 tygodni. Ryzyko błędu ocenione wg Cochrane Collaboration było:

- nieznane dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, inne czynniki, ogólna jakość;
- niskie dla domen: niekompletne dane, selektywne raportowanie.

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). Wzięło w nim udział 630 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 8 tygodni. Ryzyko błędu ocenione wg Cochrane Collaboration było:

- nieznane dla domen: ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, inne czynniki, ogólna jakość;
- niskie dla domen: metoda randomizacji, niekompletne dane, selektywne raportowanie.

Skuteczność kliniczna

W ramach porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie:

- 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 wykazało, że stosowanie AML/VAL w jednej tabletkie w porównaniu z AML+VAL w osobnych tabletkach wiązało się z istotnie statystycznie większą redukcją o 3,96 średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi, mierzonej w pozycji siedzącej w 8. tyg. – różnica średnich wynosiła -3,96 (95% CI: -6,54; -1,38).

Bezpieczeństwo

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.

Skuteczność praktyczna

Do analizy efektywności praktycznej wnioskodawca włączył 10 publikacji, jednak wszystkie przeprowadzone były w populacji szerszej niż wnioskowana (brak kryterium niepowodzenia monoterapii amlodypiną lub walsartanem). Wobec powyższego w niniejszej rekomendacji odstąpiono od prezentacji tych wyników.

Ograniczenia

Podstawowe ograniczenie wiarygodności przedstawionych wyników stanowi fakt, iż nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorem, w związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie, które cechuje mniejsza wiarygodność niż porównanie typu *head-to-head*. Dodatkowo należy wskazać, iż nie dokonano oceny heterogeniczności badań pod kątem możliwości przeprowadzenia na ich podstawie porównania pośredniego.

Na niepewność przedstawionych wyników wpływają następujące aspekty:

- W przypadku badania Sinkiewicz 2009 zidentyfikowano różnicę w wynikach zmiany średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej pomiędzy publikacją a raportem ze strony clinicaltrialsregister.eu.
- 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.
- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca w ramach przedłożonych analiz nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem oceny 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 przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w 28-dniowym horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

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.

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 5 [redacted] [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].

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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;
- wnioskodawca koszty preparatów osobnych z perspektywy wspólnej VAL i AML obliczył poprzez zsumowanie kosztów płatnika publicznego wyznaczonych na podstawie danych DGL

i wysokości dopłaty świadczeniobiorcy zaczerpniętej z obwieszczenia MZ. 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];

- 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.

Obliczenia własne Agencji

Zdecydowano przeprowadzić obliczenia własne 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 urzędowej ceny zbytu (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:

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. Z perspektywy wspólnej prezentacje leku Dipperam są od ok. [redacted] od preparatów jednoskładnikowych. 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. Z perspektywy pacjenta stosowanie wnioskowanej technologii jest [redacted] od VAL i AML w oddzielnych tabletkach.

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

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W omawianym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Dipperam, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej z perspektywy wspólnej wynosi:

- w przypadku włączenia wnioskowanego leku do grupy limitowej 41.0:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

- w przypadku włączenia wnioskowanego leku do grupy limitowej 45.0:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej. W analizie przyjęto 2 letni horyzont czasowy. Wnioskodawca założył, że liczba pacjentów, u których produkt leczniczy Dipperam będzie stosowany w kolejnych latach wynosić będzie:

[redacted]
[redacted]

W ramach analizy uwzględniono koszty leku wnioskowanego i technologii alternatywnych.

Zgodnie z przyjętymi założeniami wnioskodawca oszacował, że finansowanie leku Dipperam spowoduje:

[redacted]



Ograniczenia

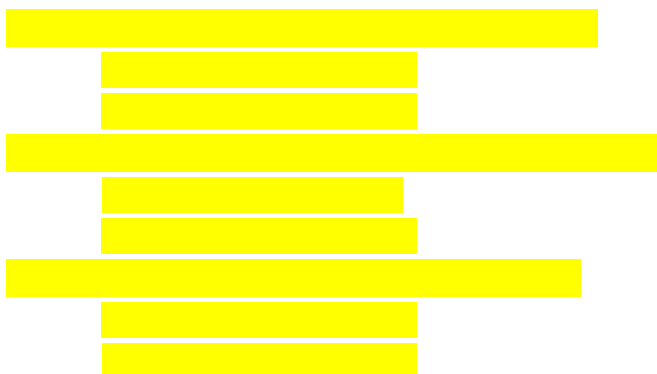
Kluczowym ograniczeniem przekładającym się na niepewność przedstawionych wyników jest fakt, iż w ramach oszacowań pominięto odsetek pacjentów (populacja 75+), uprawnionych do bezpłatnego zaopatrzenia w leki zgodnie z art. 43a ustawy o świadczeniach. Odsetek ten może wynieść nawet 30%.

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na opublikowanie nowego obwieszczenia MZ z dn. 29 sierpnia 2018 r. tj. po dacie złożenia wniosku, postanowiono 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 podstawy limitu finansowania w grupie 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.

Zgodnie z powyższymi założeniami finansowanie leku Dipperam spowoduje:



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca w ramach przedłożonych analiz nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji i wytycznych postępowania klinicznego:

- Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) ws. stosowania leków złożonych 2017;
- PTNT 2015;
- European Society of Cardiology (ESC) / European Society of Hypertension (ESH) 2018;
- Hypertension Canada`s (HC) 2018;
- American College of Cardiology (ACC) 2017;
- National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society (NHFA) 2016;
- International Society of Hypertension (ISH) i Society of Hypertension (ASH) 2014;
- Joint National Committee (JNC) 2014;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011 (zaktualizowane w 2016);

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 rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej w przypadku większości pacjentów.

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania amlodypiny i walsartanu w preparacie złożonym Exforge:

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2017;
- Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) 2008;
- Scottish Medicine Consortium (SMC) 2007.

Wszystkie opowiedziały się pozytywnie odnośnie refundacji terapii złożonej z dwóch substancji w jednej tabletki. Szkołą decyzję uzasadniono tym, że terapia złożona może być tańsza niż terapia samym walsartanem.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Dipperam nie jest finansowany w żadnym z uwzględnionych krajów UE i EFTA.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 21.08.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.1414.2018.2.MB, PLR.4600.1416.2018.2.MB, PLR.4600.1415.2018.2.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2018 z dnia 29 października 2018 roku w sprawie oceny leku Dipperam (amlodipinum + valsartanum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2018 z dnia 29 października 2018 roku w sprawie oceny leku Dipperam (amlodipinum + valsartanum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
2. Raport nr OT.4330.13.2018. 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