

Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego

Uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie
refundacją i ustalenie ceny urzędowej względem minimalnych
wymagań

Warszawa, luty 2020

Autorzy**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/ fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Spis treści

1	Odpowiedź na uwagi AOTMiT	3
2	Uzupełnienie analizy klinicznej	9

1 Odpowiedź na uwagi AOTMiT

W odpowiedzi na pismo AOTMiT z dnia 31.01.2020o sygnaturze OT.4330.2.2020.DG.4 uprzejmie informujemy:

Ad. „Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia) Wyjaśnienie: Wariant podstawowy analizy ekonomicznej powinien zostać przeprowadzony przy założeniu włączenia wnioskowanego produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone, a także przy założeniu wpisania na listę 75+. Biorąc pod uwagę wzrost odsetka pacjentów po 75 r.ż. w analizowanych latach, w opinii Agencji zasadne jest przeprowadzenie ekstrapolacji tego odsetka na kolejne lata zamiast wyznaczania średniej. Na zasadność przyjęcia ww. założeń w ramach wariantu podstawowego analizy wskazuje dotychczasowa praktyka refundacyjna leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.”

oraz

„W ramach analizy wpływu na budżet:

BIA nie zawiera:

- a) ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny. (§ 6. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia);
- b) oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6. ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Analogicznie do wariantu podstawowego analizy ekonomicznej, analiza podstawowa wpływu na budżet powinna zostać przeprowadzona przy założeniu włączenia wnioskowanego produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone, a także przy założeniu wpisania na listę 75+. Odsetek pacjentów po 75 r.ż. w analizowanych latach, powinien zostać wyznaczony poprzez ekstrapolację danych z lat poprzednich zamiast wyznaczania średniej.”

Zwracamy uwagę, że wniosek refundacyjny formalnie **nie może** i **nie dotyczy** wpisania preparatu Valtricom na listę 75+. Tym samym szacowanie kosztów stosowania preparatu Valtricom przy założeniu wpisania na listę 75+ nie może mieć miejsca w ramach scenariusza podstawowego analizy (taki scenariusz jest niezgodny z wnioskowanymi warunkami refundacji). Warto zauważyć, iż nie każdy produkt będący jednotabletkowym połączeniem substancji refundowanych w ramach listy 75+ jest uwzględniany w tymże wykazie.

Przykładem tutaj jest lek Candezec Combi (*candesartanum* + *amlodipinum*), który objęty został refundacją od maja 2018 r. w ramach podstawowej listy aptecznej, zaś do tej pory nie jest on uwzględniony w ramach listy 75+. Zwracamy również uwagę, że w ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz (A2), w którym oszacowano koszty stosowania preparatu Valtricom przy założeniu wpisania na listę 75+.

Zwracamy uwagę, że nie ma ustawowych podstaw do refundacji wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0. Zgodnie z art. 15 ust. 2, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.

Wnioskowana technologia stanowi połączenie 3 substancji czynnych należących do grupy: antagonisty wapnia: CCB (amlodypina), antagonisty receptora angiotensyny: ARB (walsartan) oraz diuretyku tiazydowego (hydrochlorotiazyd). Wszystkie powyżej wymienione substancje są aktualnie refundowane, w ramach następujących grup limitowych:

- amlodypina: grupa 41.0 – antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny;
- walsartan + hydrochlorotiazyd: grupa 45.0 – antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone.

Należy podkreślić, że w chwili obecnej, w przypadku leczenia nadciśnienia tętniczego, nie jest refundowany żaden 3-lekowy preparat, w tym preparat stanowiący połączenie: CCB + ARB + diuretyku tiazydowego. Na liście refundacyjnej dostępne są jedynie leki proste (preparaty, w skład których wchodzi pojedyncza substancja czynna) oraz leki złożone z dwóch substancji (CCB + diuretyk, CCB + ACE, ACE + diuretyk, CCB + ARB, ARB + diuretyk). Istnieją zatem następujące przesłanki ustawowe, które wskazują na konieczność utworzenia odrębnej grupy limitowej dla analizowanego leku:

- wnioskowana technologia ma inną nazwę międzynarodową niż inne leki, obecnie refundowane w Polsce w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu;
- ze względu na połączenie trzech różnych substancji, mechanizm działania wnioskowanej technologii nie jest zbliżony do innych leków, obecnie refundowanych w Polsce w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

Powyższe argumenty, oraz fakt, że terapia za pomocą trzech substancji (tj. amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) ma udowodnioną wyższą skuteczność, w porównaniu do terapii dwoma substancjami [walsartan + hydrochlorotiazyd, amlodypina + hydrochlorotiazyd (połączenie nierefundowane w Polsce), amlodypina + walsartan], stosowanymi w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (patrz analiza kliniczna), powodują, że zgodnie z zapisem art. 15 ust. 2 Ustawy Refundacyjnej, wymagane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji przedstawia warunki utworzenia odrębnej grupy limitowej w warunkach, w których w myśl art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, zachodzą warunki utworzenia wspólnej grupy limitowej. Ponieważ warunki, zawarte w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, nie zachodzą we wnioskowanym wskazaniu (nie ma przesłanek do

utworzenia wspólnej grupy limitowej), zapisy art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji nie stosują się do niniejszego wniosku.

[REDACTED]

[REDACTED] W ustawie refundacyjnej, technologia definiowana jest jako: „technologia medyczna w rozumieniu ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (...)”. Zgodnie z ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych technologia medyczna to „leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne”. [REDACTED]

[REDACTED]

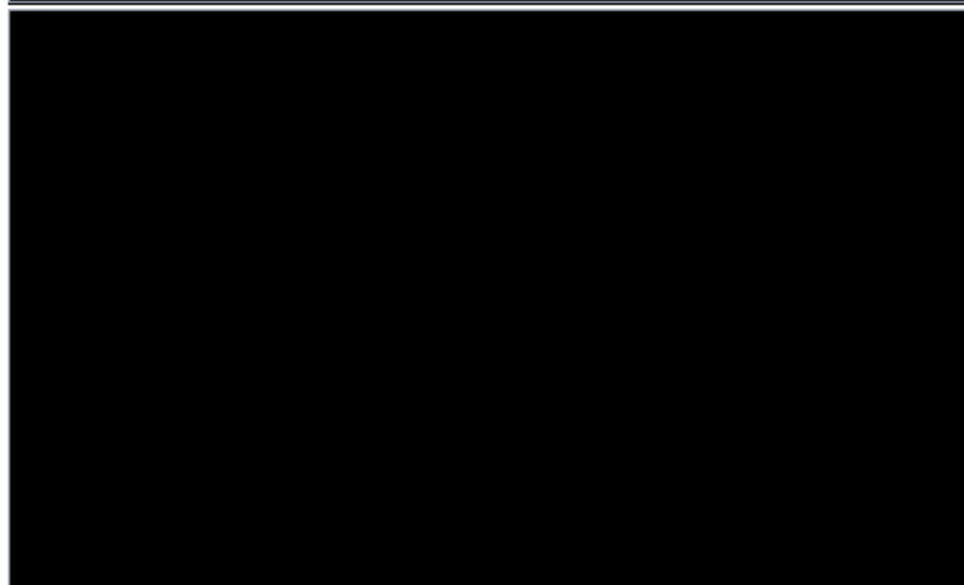
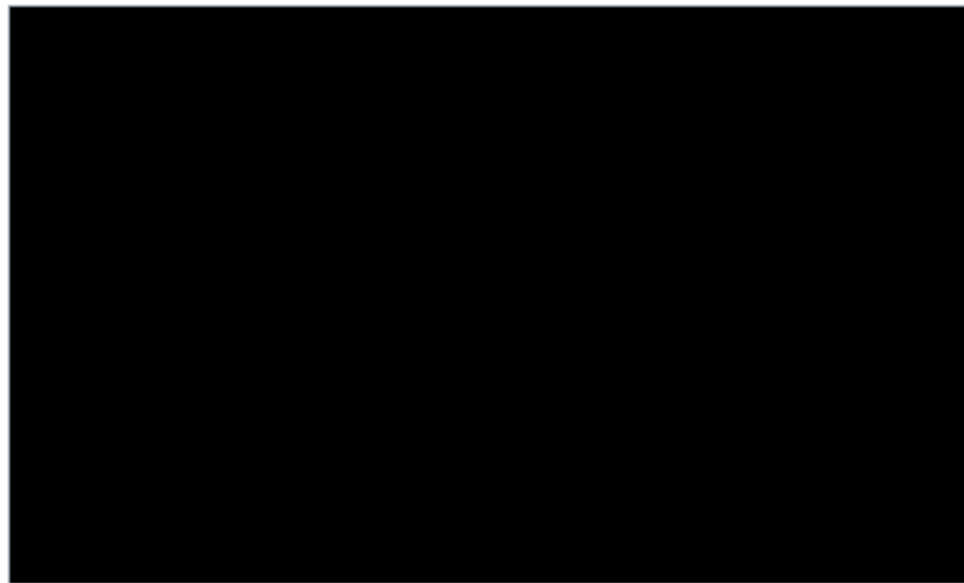
Dodatkowo zwracamy uwagę, że od 28 czerwca do 2 lipca 2018 roku Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał decyzję wstrzymującą w obrocie wybrane serie 44 produktów leczniczych zawierających walsartan wytworzonych przez 10 producentów. Decyzje to efekt informacji, jaka w ramach systemu Rapid Alert trafiła do polskiego nadzoru farmaceutycznego z Europejskiej Agencji Leków. Według europejskiej agendy potencjalnie niebezpieczna może okazać się substancja czynna - walsartan, jaką kilkunastu producentów nabyło u chińskiego wytwórcy substancji aktywnej (API) - firmy Zheijang Huahai Pharmaceuticals Co. Ltd. Decyzję objęły produkty wytwarzane przez firmy: Actavis Group; Bioton; Egis; Gedeon Richter; Orion Corporation; Polfarmex; Polpharma; Sandoz; S-Lab; Zentiva. Dodatkowo 23 listopada 2018 Główny Inspektor Farmaceutyczny wydał decyzję o o wycofaniu z obrotu kilku leków z walsartanem stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego: Bespresu i Co-Bespresu (podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska) i wstrzymaniu w obrocie Vanatexu (podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne Polpharma). Powodem jest wykrycie zanieczyszczenia N-nitrozodietylaminą (NDEA) w walsartanie pochodzącym od hinduskiego wytwórcy Mylan Laboratories Limited. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Ad. „Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości należy testować wariant zakładający włączenie wnioskowanego produktu leczniczego do grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny.”

oraz

„Analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości należy testować wariant zakładający włączenie wnioskowanego produktu leczniczego do grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny.”

Zwracamy uwagę, że **nie ma żadnych podstaw** do testowania wariantu zakładającego włączenie wnioskowanego produktu leczniczego do grupy limitowej 41.0 (Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny). Pomijając fakt, że przeprowadzone w analizie testowanie zakładające włączenie wnioskowanego produktu leczniczego do grupy limitowej 45.0 (Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone) jest niezasadne z punktu widzenia ustawy refundacyjnej (wyjaśniono wyżej) to należy zwrócić uwagę, że w ramach tej grupy limitowej 41.0 **nie jest refundowany jakkolwiek** preparat zawierający walsartan lub inny antagonistę dla angiotensyny II (ARB). **Wszystkie** preparaty zawierające antagonistę dla angiotensyny II są refundowane w ramach grupy limitowej 45.0. Co więcej, **wszystkie** preparaty zawierające połączenie amlodypiny z ARB są refundowane w grupie 45.0.

Zwracamy również uwagę, że dane przedstawione w analizie są aktualne na dzień złożenia wniosku (15.11.2019). Wskazana przez analityków AOTMiT publikacja EI-Etriby 2020 została opublikowana w 2020 roku (dostępna jest tylko wersja elektroniczna w dostępie „Epub ahead of print”. Publikację tę przedstawiono w kolejnym rozdziale. Z kolei dane ze sprawozdania NFZ za III kwartał 2019 r. (uchwała nr 36/2019/III z dnia 19 grudnia 2019 r.) zostały opublikowane 23.12.2019, a więc ponad miesiąc od złożenia wniosku.

2 Uzupelnienie analizy klinicznej

El-Etriby 2020¹

Badanie **El-Etriby 2020** było wielośrodkowym, prospektywnym, obserwacyjnym badaniem kohortowym przeprowadzonym w Egipcie. Celem badania była ocena skuteczności i tolerancji stosowania terapii potrójnej za pomocą preparatu zawierającego: amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd (AML+VAL+HCTZ) w postaci jednej tabletki (SPC, ang. *single pill combination*) u chorych z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym za pomocą jakiegokolwiek terapii podwójnej (okres obserwacji - 12 tygodni).

Do analizy włączono 1080 chorych w wieku powyżej 18 lat z nadciśnieniem tętniczym, niekontrolowanym za pomocą terapii podwójnej (tj. SBP [ciśnienie skurczowe krwi, ang. *systolic blood pressure*]/DBP [ciśnienie rozkurczowe krwi, ang. *diastolic blood pressure*] >140/90 mm Hg). Mediana wieku chorych włączonych do badania wynosiła 55 lat (zakres 23-79 lat), a 60% chorych stanowili mężczyźni.

W badaniu uwzględniono chorych leczonych preparatem zawierającym amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd (AML/VAL/HCTZ) w następujących dawkach: 5/160/12,5 mg i 10/160/25 mg. Dozwolone było zwiększenie dawki lub dodanie innego leku przeciwnadciśnieniowego (mała dawka) według uznania lekarza prowadzącego leczenie.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to treat*; N=1 080) oraz populacji wyodrębnionej zgodnie z protokołem badania (PP, ang. *per-protocol*; N=1 074 [99,4%]).

W badaniu El-Etriby 2020 obserwowano wyraźny spadek ciśnienia krwi (pierwszorzędowy punkt końcowy) podczas obserwacji chorych. W populacji PP, po 12 tygodniach leczenia obserwowano istotną statystycznie ($p < 0,0001$) średnią zmianę ciśnienia krwi ze 165 (SD=12,83)/100,8 (SD=7,03) mm Hg (wartości wyjściowe) na 129,7 (SD=8,35)/80,6 (SD=5,25) mm Hg. Ponadto, istotną statystycznie redukcję ciśnienia krwi zaobserwowano już po 2 tygodniach trwania badania (137,4 [SD=11,90]/85,1 [SD=7,63] mmHg; $p < 0,0001$).

W populacji ITT, prawidłowe ciśnienie krwi (tj. <140/90 mm Hg) osiągnęło 830 (76,9%) chorych, z czego prawidłowe skurczowe ciśnienie krwi (<140 mm Hg) - 853 (79,0%) chorych, a prawidłowe rozkurczowe ciśnienie krwi (<90 mm Hg) - 983 (91,0%) chorych.

Ocena przeprowadzona przez lekarzy wykazała, że 667 (61,8%) chorych miało doskonałą tolerancję badanego leku. U 102 (9,4%) chorych wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, z czego u 37 (3,4%) były to zdarzenia niepożądane najprawdopodobniej związane z leczeniem. Wszystkie zgłaszane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny do umiarkowanego.

Podsumowując, w badaniu obserwacyjnym El-Etriby 2020 wykazano, że terapia potrójna AML+VAL+HCTZ w postaci jednej tabletki skutecznie obniża ciśnienie krwi (zarówno

¹ El-Etriby A. M. K., Rakha S., Efficacy and safety of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single pill combination in Egyptian patients with hypertension uncontrolled on any dual therapy: an observational study, *Current Medical Research and Opinion*, 2020, 20:1. doi: 10.1080/03007995.2020.1719394. [Epub ahead of print]

skurczowe, jak i rozkurczowe) u chorych z nadciśnieniem tętniczym już po 2 tygodniach leczenia, przy jednoczesnej dobrej tolerancji badanego leku, a prawidłowe ciśnienie krwi osiąga większość chorych stosujących AML+VAL+HCTZ.