



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum
+ Hydrochlorothiazidum)

we wskazaniu:

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień
wydania decyzji

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.2.2020

Data ukończenia: 27 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (KRKA 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: KRKA 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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 2019 r., poz. 1429) 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

ACEI / ACE - I	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors)
ACC	American College of Cardiology
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza kliniczna
AML	Amlodypina
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny II (ang. angiotensin receptor blockers)
AT1	Angiotensyna 1
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCB	Blokery wapnia (ang. calcium channel blockers)
CD	Cena detaliczna
CDS	Chronic Disease Score
CER	Współczynnik kosztów i efektów
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
CZN	Cena zbytu netto
DD	Dzienna dawka
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. Defined Daily Dose)
DBP	Rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. diastolic blood pressure)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FDC	Jednotabletkowy lek złożony (ang. fixed dose combination)
FEC	Leki stosowane w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. free equivalent combinations)
HAS	Haute Autorité de Santé
HC	Hypertension Canada`s
HCTZ	Hydrochlorotiazyd
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.u. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	Średnia różnica (ang. mean difference)

MSDBP	Zmiana średniej wartości rozkurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej (ang. mean sitting diastolic blood pressure)
MSSBP	Zmiana średniej wartości skurczowego ciśnienia krwi mierzonego w pozycji siedzącej (ang. mean sitting systolic blood pressure)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
NT / BP	Nadciśnienie tętnicze (ang. Blood Pressure)
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
PDC	Proportion of days covered
PKB	Produkt krajowy brutto
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
PO	Poziom odpłatności
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
Rozporządzenie ws. Analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. Wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RP	Rada Przejrzystości
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SBP	Skurczowe ciśnienie krwi (ang. systolic blood pressure)
SBU	Stony Brook Medicine
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SPC	Kombinacja pojedynczej pigułki (ang. single pill combination),
Technologia	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
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.u. 2019 poz. 1373, z późn. zm.)
VAL	Walsartan
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	33
4.3.	Komentarz Agencji	34
5.	Ocena analizy ekonomicznej	36
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	36
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	38
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	39
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	40
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	41
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	42
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	43
5.4.	Komentarz Agencji	45
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	47
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	51
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	52
6.3.	Komentarz Agencji	53
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	54
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	55
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	56
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	58
11.	Kluczowe informacje i wnioski	59
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	63
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	65
14.	Źródła	66
15.	Załączniki	68

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopię wniosków wraz z analizami 7.1.2020 r.
PLR.4600.1837.2019.2.MN
PLR.4600.1838.2019.2.MN
PLR.4600.1839.2019.2.MN

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708627;
- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708610;
- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 25 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708634
- 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:

- [redacted]

Proponowana cena zbytu netto:

- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, 28 tabl. – [redacted];
- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg – [redacted];
- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 25 mg, 28 tabl.– [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

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:

KRKA, d.d.
Novo Mesto, Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto, Słowenia

Wnioskodawca:

KRKA Polska Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235, Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 7 stycznia 2020 r., znaki PLR.4600.1837.2019.2.MN, PLR.4600.1838.2019.2.MN, PLR.4600.1839.2019.2.MN (data wpływu do AOTMiT 7 stycznia 2020 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708627;
- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708610;
- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 25 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708634.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 31 stycznia 2020 r., znak OT.4330.2.2020.DG.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

W dniu 4.2.2020 r. zostały przekazane Agencji uzupełnienia wnioskodawcy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, listopad 2019;
- Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza kliniczna, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, listopad 2019;
- Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza ekonomiczna, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, listopad 2019;
- Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza wpływu na budżet, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, listopad 2019;
- Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej względem minimalnych wymagań, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, luty 2020.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Valtricom, tabletki powlekane, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, 28 tabl., EAN 03838989708627; Valtricom, tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg, 28 tabl., EAN 03838989708610; Valtricom, tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 25 mg, 28 tabl., EAN 03838989708634.
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	C09DX01 Leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści angiotensyny II, inne leki złożone.
Substancja czynna	Amlodypina + Walsartan + Hydrochlorotiazyd
Wnioskowane wskazanie	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Valtricom to 1 tabletkę na dobę, przyjmowana najlepiej rano. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Valtricom, należy uzyskać kontrolę stanu pacjentów podczas podawania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych, stosowanych jednocześnie. Dawkę produktu Valtricom należy określić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych przed zmianą leczenia. Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego Valtricom wynosi 10 mg + 320 mg + 25 mg.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Valtricom zawiera trzy składniki przeciwnadciśnieniowe o uzupełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypina należy do grupy antagonistów wapnia, walsartan do grupy leków będących antagonistami angiotensyny II, a hydrochlorotiazyd należy do grupy tiazydowych leków moczopędnych. Skojarzenie tych substancji powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

Źródło: ChPL Valtricom

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16.07.2019 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Valtricom

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Valtricom, nie podlegał dotychczas ocenie Agencji.

Oceniane były natomiast inne produkty złożone zawierające amlodypinę lub walsartan w kombinacji z innymi lekami (w tym skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazidem). W poniższej tabeli przedstawiono stanowiska RP i rekomendacje Prezesa Agencji dla leków, w których skład wchodzi skojarzenia analogiczne do leku Valtricom, czyli antagonisty wapnia, antagonisty receptora angiotensynowego i/lub diuretyka tiazydowego.

We wszystkich odnalezionych rekomendacjach Prezesa AOTMiT i stanowiskach RP pozytywnie opiniowano refundowanie produktów złożonych (w przypadku leków Teldipin, Dipperam i Candezek Combi warunkiem był brak zwiększenia wydatków po stronie płatnika publicznego i pacjenta i/lub by cena preparatu była niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników), argumentując to lepszym przestrzeganiem zaleceń lekarskich przez pacjentów przy stosowaniu terapii jednotabletkowej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji produktów złożonych zawierających amlodypinę lub walsartan.

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Produkty lecznicze zawierające amlodypinę	
Dipperam (amlodypinum + valsartanum)	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2018 z dnia 29 października 2018 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Dipperam (amlodypinum + valsartanum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leków dostępnych w aptece na receptę i wydawanie ich za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego będzie niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników, zarówno z perspektywy NFZ, jak i pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Argumentem uzasadniającym refundowanie produktu leczniczego Dipperam jest fakt, że zastosowanie produktów FDC poprawia przestrzeganie zaleceń. 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. Rada uważa za zasadne objęcie leku refundacją, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego będzie niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 103/2018 z dnia 31 października 2018 r.</p>	<p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem, że stosowanie jej nie będzie wiązać się z dodatkowymi kosztami, w porównaniu ze zidentyfikowanymi komparatorami, zarówno po stronie płatnika jak i pacjenta.</p> <p>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, osiągających 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.</p>
Teldipin (telmisartan + amlodypina)	
<p>Stanowisko RP nr 65/2018 z dnia 25 czerwca 2018 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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>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.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 64/2018 z dnia 6 lipca 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje 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>
Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina)	
<p>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.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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, w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 (antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe oraz złożone), jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem ustalenia takiej ceny zbytu leku, aby nie był on droższy dla pacjentów, w porównaniu ze stosowaniem w leczeniu pojedynczych jego składników, przy jednoczesnym zachowaniu oszczędności dla płatnika publicznego.</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>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 65/2017 z dnia 31 października 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne 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 pod warunkiem, 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
Alortia (losartan + amlodypina)	
<p>Stanowisko RP 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 zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alortia (losartan, amlodypina), 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, antagonisty angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone) oraz wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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 zasadne, aby w każdym czasie, cena preparatu złożonego była niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 232/2014 z dnia 27 października 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje 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, antagonisty angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone) oraz wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Alortia (losartan w połączeniu z amlodypiną) 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 ekonomiczne 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 zasadne, stałe utrzymanie ceny preparatu złożonego poniżej sumy cen minimalnych poszczególnych składników.</p>
walsartan / hydrochlorotiazidy	
<p>Stanowisko RK nr 39/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych leków złożonych składających się z walsartanu z hydrochlorotiazylem oraz z telmisartanu z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego z refundacją 50% i z limitem na poziomie najtańszego sartanu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność kliniczna (obniżenie ciśnienia krwi) przy stosowaniu leku złożonego jest większa, niż po zastosowaniu każdego leku z osobna. Podawanie leku złożonego (jedna tabletki) znacząco zwiększa regularność przyjmowania leków w porównaniu do podawania każdego z produktów z osobna (dwie tabletki), co może zmniejszyć różnice pomiędzy wynikami leczenia nadciśnienia w populacji ogólnej, a próbami klinicznymi.</p>

FDC - leki złożone (ang. Fixed-Dose Combinations), FEC - terapia skojarzona stosowana w oddzielnych preparatach (ang. Free Equivalent Combinations), CCB - antagonisty kanału wapniowego

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<p>Valtricom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 mg + 160 mg + 12,5 mg: • 10 mg + 160 mg + 12,5 mg: • 10 mg + 160 mg + 25 mg:
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p>	<p>Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń</p>
<p>Poziom odpłatności</p>	<p></p>

Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

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

*Zgodnie z ChPL Valtricom oceniany produkt leczniczy wskazany jest w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazidem (HCTZ), jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

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

Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Valtricom, będzie możliwe jego zastosowanie wyłącznie u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazidem.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Valtricom, będzie on dostępny w aptece na receptę przy poziomie odpłatności

Przyjęte
założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji,

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego leku. Wskazuje przy tym, że w leczeniu nadciśnienia tętniczego obecnie nie jest refundowany żaden trójskładnikowy preparat. Istniejące grupy limitowe obejmują zatem jedynie preparaty proste lub złożone z dwóch substancji. Preparat Valtricom składa się z trzech substancji czynnych różniących się mechanizmem działania. Wnioskodawca przytaczając zapisy art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji podkreśla, że za utworzeniem nowej grupy limitowej przemawia więc inna nazwa międzynarodowa oraz inny mechanizm działania wnioskowanej technologii w porównaniu do technologii obecnie refundowanych. Dodatkowo wskazano, że terapia z wykorzystaniem trzech substancji AML+VAL+HCTZ ma udowodnioną wyższą skuteczność niż terapia dwuskładnikowa, w tym refundowane skojarzenia VAL+HCTZ i AML+VAL.

W ramach AE i BIA wnioskodawca rozpatruje wariant włączenia leku Valtricom do istniejącej grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II — produkty jednoskładnikowe i złożone, w ramach której refundowane są zarówno połączenia VAL+HCTZ, jak i VAL+AML. W opinii analityków Agencji jest to scenariusz bardzo prawdopodobny.

W ramach prośby o uzupełnienie wymagań minimalnych, Agencja zwróciła się do wnioskodawcy o przetestowanie również wariantu, w którym oceniana interwencja zostanie włączona do grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny. Wnioskodawca odmówił przeprowadzenia takiego wariantu. Uzasadnił to m.in. faktem, że leki złożone zawierające skojarzenie AML i VAL refundowane są w ramach grupy limitowej 45.0. Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez analityków Agencji w grupie tej znajdują się również produkty złożone zawierające inne skojarzenia AML i leku z grupy sartanów. W ramach grupy 41.0 zaś refundowane są jedynie produkty złożone zawierające skojarzenie amlodypiny i ramiprylu, tzn. leku należącego

do innej grupy niż sartany. W związku z powyższym wydaje się mało prawdopodobne, by lek Valtricom w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej został włączony do grupy limitowej 41.0.

Proponowana cena

Zaproponowane CZN poszczególnych prezentacji leku Valtricom są

Informacje dot. rynkowych cen detalicznych leku Valtricom odnaleziono na portalu Medycyna Praktyczna.

Zgodnie z Rejestrem Produktów Leczniczych dostępnym na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych na terytorium Polski do obrotu dopuszczone są również inne produkty zawierające w swoim składzie skojarzenie AML, VAL i HCTZ w dawkach analogicznych do wnioskowanych produktów Valtricom:

- Copalia HCT (amlodypina w postaci bezyłanu amlodypiny), Novartis Europharm Limited;
- Dafiro HCT (amlodypina w postaci bezyłanu amlodypiny), Novartis Europharm Limited;
- Dipperam HCT, Sandoz GmbH;
- Exforge HCT, Novartis Europharm Limited;
- Amlodipine + Valsartan+ Hydrochlorothiazide Polpharma – dotyczy skojarzeń: 5 mg + 160 mg + 12,5 mg i 10 mg + 160 mg + 12,5 mg, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Zgodnie z odnalezionymi przez analityków Agencji informacjami lek Dipperam HCT został dopuszczony do obrotu w Polsce w sierpniu 2019 r., do tego czasu zaś leki Amlodipine + Valsartan + Hydrochlorothiazide Polpharma, Copalia HCT oraz Dafiro HCT nie zostały wprowadzone do sprzedaży w naszym kraju (dane na wrzesień 2019 r.). Nie odnaleziono bardziej aktualnych danych w tym zakresie. W poniższej tabeli zestawiono ceny wnioskowanych prezentacji leku Valtricom ze zidentyfikowanymi cenami ww. preparatów.

Tabela 6. Porównanie cen detalicznych preparatów Valtricom i produktów o analogicznym składzie

Dawka (28 tabl.)	Valtricom [PLN]			Amlodipine + Valsartan+ Hydrochlor othiazide Polpharma [PLN]	Copalia HCT [PLN]	Dafiro HCT [PLN]	Dipperam HCT [PLN]	Exforge HCT [PLN]
	Zgodnie z wnioskiem		mp.pl					
	nowa grupa limitowa	grupa 45.0						
5 mg + 160 mg + 12,5 mg			39,83	b.d.	b.d.	b.d.	27,85	14 tabl.: 48,21
10 mg + 160 mg + 12,5 mg			46,20	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
10 mg + 160 mg + 25 mg			47,39	b.d.	b.d.	b.d.	35,62	14 tabl.: 46,13

Nie odnaleziono informacji odnośnie cen innych preparatów odpowiadających składem i wielkością opakowania wnioskowanej interwencji.

Należy zauważyć, że różnica między rynkową ceną detaliczną a ceną detaliczną preparatów finansowanych ze środków publicznych może być w części podyktowana rozbieżnością w wysokości marż hurtowych i detalicznych funkcjonujących na rynku leków nier refundowanych a wysokością tych marż wynikającą z zapisów ustawy o refundacji.

Źródło: <http://www.aptekarzpolski.pl/2019/09/08-2019-pl-nowe-rejestracje/> (data dostępu: 21.02.2020 r.), <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/> (data dostępu: 21.02.2020 r.), <https://indeks.mp.pl/subst.php?id=4749> (data dostępu: 21.02.2020 r.)

Wątpliwości analityków Agencji budzi sposób szacowania przez wnioskodawcę wysokości limitu finansowania, a co za tym idzie ceny detalicznej poszczególnych prezentacji leku Valtricom w przypadku wariantu zakładającego utworzenie nowej grupy limitowej.

Tabela 7. Ceny poszczególnych prezentacji leku Valtricom w przypadku refundacji w ramach nowej grupy limitowej – założenia wnioskodawcy

Prezentacja produktu Valtricom	Założenie wnioskodawcy					
	WLF	Cena detaliczna	WDŚ	WLF	Cena detaliczna	WDŚ
5 mg +160 mg + 12,5 mg						
10 mg +160 mg + 12,5 mg						
10 mg +160 mg + 25 mg						

WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Nie wiadomo natomiast, jaki sposób zostanie przyjęty w nowej grupie.

Instrument 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 ≥ 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).

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.

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%.

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 konwertyazy 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: Szczekliak 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 otrzymali dane NFZ dotyczące liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem I10 – nadciśnienie samoistne (pierwotne) wg ICD-10, u których zrefundowano jednocześnie (w ramach tej samej recepty lub w odstępie maks. 1 miesiąca) produkty lecznicze złożone zawierające walsartan i hydrochlorotiazyd oraz produkty proste zawierające amlodypinę.

Tabela 8. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów stosujących produkty lecznicze złożone zawierające walsartan i hydrochlorotiazyd oraz produkty proste zawierające amlodypinę

Rok	Liczba pacjentów
2017	83 498
2018*	65 421
2019*	42 628

*dane tylko dla I półrocza

Komentarz analityków Agencji:

Należy mieć na uwadze, że powyższe dane nie zostały zawężone do osób dorosłych. W ramach produktów złożonych zawierających walsartan i hydrochlorotiazyd rozpatrywano skojarzenia dawek 160 mg walsartanu i 12,5 mg lub 25 mg hydrochlorotiazidu, natomiast w przypadku produktów prostych amlodypiny pod uwagę

wzięto jedynie produkty zawierające 5 mg i 10 mg amlodypiny. Jednoczesnego stosowania produktów złożonych amlodypiny i walsartanu oraz produktów prostych amlodypiny nie zawężono do połączeń ocenianych w ramach niniejszego raportu, tzn. możliwe jest, że wskazane wyżej dane obejmują chorych stosujących skojarzenie 5 mg + 160 mg + 25 mg, które nie jest przedmiotem oceny.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Stronę Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (<http://www.ptkardio.pl/Wytyczne-278>);
- Stronę Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (<https://nadciśnienietetnicze.pl>);
- National Guideline Clearinghouse (<https://www.guideline.gov/>);
- National Institute for Health and Clinical Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/>);
- American College of Chest Physicians (<http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources>);
- European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org/>);
- Hypertension Canada (<https://www.hypertension.ca/en/>);
- American Geriatrics Society (<http://www.americangeriatrics.org/>);
- American Society of Hypertension (<http://www.ash-us.org/>);
- European Society of Hypertension (<http://www.eshonline.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.01.2020 r. Odnaleziono jedno wytyczne krajowe (PTNT 2019) i cztery zagraniczne (ESH/ESC 2018, ACC/AHA 2017, HC 2018, NICE 2019). Odnaleziono wytyczne wymieniają 5 głównych grup terapeutycznych zalecanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego: diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia (blokery kanałów wapniowych, CCB), inhibitory enzymu konwertazy angiotensynowej (ACEi) i leki blokujące receptor angiotensyny AT1 (ARB, sartany).

Większość odnalezionych wytycznych (PTNT, ESH/ESC, HC) zaleca rozpoczęcie terapii NT od dwuskładnikowego leczenia skojarzonego: ACEi lub ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy lub CCB, podkreślając że monoterapia powinna być rozważona tylko w określonych przypadkach. W przypadku niepowodzenia leczenia skojarzonego dwoma lekami, zaleca się włączenie trzeciego leku, aby uzyskać połączenie: **ACEi lub ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy + CCB**. Włączenie dodatkowego leku (spoza wymienionych jako podstawowe, np. spironolakton) jest zalecane nie wcześniej niż w trzeciej linii leczenia.

Spośród odnalezionych wytycznych 4 z 5 wskazują SPC jako preferowaną formę leczenia wieloskładnikowego.

Warto zwrócić uwagę, że polskie wytyczne PTNT 2019 odnoszą się do chronoterapii nadciśnienia tętniczego zasadnej w przypadku niektórych pacjentów. Wskazano na korzyści wynikające z wieczornego dawkowania sartanów i leków z grupy ACEi, przy czym podkreślono, że stosowanie produktu złożonego z tych substancji i dihydropirydynowego CCB nie jest w takim wypadku problematyczne, gdyż niezależnie od pory podania amlodypina wykazuje równomierny efekt hipotensyjny w ciągu doby. Nie odniesiono się do działania leków moczopędnych w takim układzie. Należy zauważyć, że ChPL Valtricom zaleca dawkowanie leku rano.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych – farmakoterapia nadciśnienia tętniczego

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane postępowanie
PTNT 2019 (Polska)	<p>I linia leczenia</p> <p>W niepowikłanym NT, a także w większości przypadków NT powikłanego lub z chorobami towarzyszącymi, za wyjątkiem NT w ciąży, w I i II rzucie rekomenduje się terapię hipotensyjną z zastosowaniem preparatów z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych, w przypadku których udowodniono korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych:</p>

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane postępowanie
	<p>- diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, - b-adrenolityki, - antagoniści wapnia, - inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi), - leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II (sartany, ARB).</p> <p>Z wyjątkiem określonych grup pacjentów (m.in. kobiety planujące ciążę, osoby młode, osoby z 1. stopniem NT w wieku 65-80 lat) zaleca się rozpoczęcie terapii od dwuskładnikowego SPC: ACE-I lub ARB + diuretyk tiazydopodobny (ew. tiazydowy) lub dihydropirydynowy antagonistą wapnia.</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>W razie niepowodzenia w unormowaniu ciśnienia krwi, podstawowa strategia zakłada wdrożenie leczenia trójskładnikowym SPC: ACE-I lub ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy + dihydropirydynowy antagonistą wapnia.</p> <p><u>III linia leczenia</u></p> <p>Zalecany podejściem w przypadku nieskuteczności trójskładnikowego SPC jest uzupełnienie terapii o dodatkowy lek, np. spironolakton.</p> <p><i>Siłę rekomendacji określono jedynie dla zaleceń odnoszących się do specyficznych subpopulacji chorych z nadciśnieniem tętniczym.</i></p> <p><u>Brak informacji o konflikcie interesów</u></p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>I linia leczenia</u></p> <p>Zalecane jest stosowanie ACEi lub ARB u osób <55 r.ż., a u osób starszych CCB lub diuretyków tiazydopodobnych (w razie nietolerancji CCB). Podczas włączania diuretyków do terapii NT zaleca się w pierwszej kolejności diuretyki tiazydopodobne (indapamid) względem tiazydowych (bendroflumetiazyd, hydrochlorotiazyd).</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>Zaleca się terapię skojarzoną ACEi lub ARB z CCB lub diuretykiem tiazydopodobnym.</p> <p><u>III linia leczenia</u></p> <p>Rekomendowanym schematem terapeutycznym jest terapia trójlekowa: ACEi lub ARB + CCB + diuretyk tiazydopodobny.</p> <p><u>IV linia leczenia</u></p> <p>W leczeniu opornego NT należy uwzględnić dodatkowo spironolakton (jeżeli poziom potasu jest nie większy niż 4,5 mmol/l) lub alfa-bloker lub beta-bloker (jeżeli poziom potasu w surowicy przekracza 4,5 mmol/l).</p> <p>Przed rozpoczęciem każdej kolejnej linii leczenia należy upewnić się, czy przepisane leki są przyjmowane prawidłowo i zgodnie z zaleceniami.</p> <p><u>Brak informacji o sile zaleceń i konflikcie interesów.</u></p>
<p>ESH/ESC 2018 (Europa)</p>	<p>Jako podstawę terapii NT wytyczne zalecają stosowanie leków z następujących grup: ACEi, ARB, CCB, beta-blokery, diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne (<i>klasa I, poziom A</i>).</p> <p>Zaleca się rozpoczęcia terapii od leczenia skojarzonego u większości pacjentów. Rekomendowane skojarzenia to ACEi lub ARB z CCB lub diuretykiem. Dopuszczalne są też inne kombinacje leków z pięciu podstawowych grup (<i>klasa I, poziom A</i>), z wyjątkiem ACEi + ARB (<i>klasa III, poziom A</i>).</p> <p>Połączenie beta-blokerów z innymi klasami leków jest zalecane wyłącznie w przypadku wskazań klinicznych takich jak dławica piersiowa, przebyty zawał mięśnia sercowego, niewydolność mięśnia sercowego, kontrola rytmu serca (<i>klasa I, poziom A</i>).</p> <p>Zaleca się rozpoczynanie leczenia NT od dwulekowej terapii skojarzonej, w miarę możliwości SPC, z wyjątkiem osób w podeszłym wieku i pacjentów z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym i NT 1.stopnia (<i>klasa I, poziom B</i>).</p> <p>W przypadku braku kontroli ciśnienia krwi pomimo terapii dwulekowej, zaleca się stosowanie schematu trójlekowego (w miarę możliwości SPC) obejmującego zazwyczaj ACEi/ARB z CCB i diuretykiem (<i>klasa I, poziom A</i>).</p> <p>W razie niepowodzenia terapii trójlekowej zaleca się włączenie do leczenia dodatkowo spironolaktonu (lub innych diuretyków w razie nietolerancji) lub beta-bloker lub alfa-bloker (<i>klasa I, poziom B</i>).</p> <p><u>Klasy zaleceń:</u></p> <p><i>Klasa I - Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne – Jest zalecane/wskazane;</i></p> <p><i>Klasa II - Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu – Należy/można rozważyć;</i></p> <p><i>Klasa IIa - Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością - Należy/można rozważyć;</i></p> <p><i>Klasa IIb - Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie - Należy/można rozważyć;</i></p> <p><i>Klasa 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 - Nie zaleca się.</i></p>

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane postępowanie
	<p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>Poziom A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz;</p> <p>Poziom B - Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych;</p> <p>Poziom C - Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</p> <p><u>Cześć autorów zgłosiła konflikt interesów.</u></p>
<p>HC 2018 (Kanada)</p>	<p><u>I linia leczenia</u> – monoterapia lub terapia jednotabletkowa (SPC) preparatem złożonym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretyki tiazydowe [A], długodziałające diuretyki tiazydowe [B], - beta-blokery u pacjentów <60 r.ż. [B], - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi) [B], - leki blokujące receptor angiotensyny (ARB) [B], - długodziałające blokery kanału wapniowego [B]. <p>Zaleca się SPC zawierające ACEi + CCB [A], ARB + CCB [B], ACEi lub ARB z diuretykiem [B].</p> <p><u>II linia leczenia</u> – Jeśli docelowy poziom BP nie będzie osiągnięty należy zastosować dodatkowy lek hipotensyjny z pierwszej linii leczenia lub kombinację tych leków [B]. Zalecane kombinacje obejmują diuretyki tiazydowe lub CCB skojarzone z ACEi, ARB lub beta-blokerem (poziom zalecenia B dla diuretyków tiazydowych z dihydropirydynowymi CCB; poziom zalecenia C dla skojarzenia ACEi z dihydropirydynowymi CCB; poziom zalecenia D dla pozostałych kombinacji). Należy zachować ostrożność przy stosowaniu niedihydropirydynowych CCB z beta-blokerami [D]. Skojarzenie ACEi + ARB nie jest zalecane [A].</p> <p><u>III linia leczenia</u> – Jeżeli nie osiągnięto kontroli ciśnienia krwi z zastosowaniem ≥ 2 leków pierwszego rzutu, lub występują zdarzenia niepożądane, można włączyć inne leki do terapii. [D]</p> <p><u>Poziom zaleceń</u> był oceniany na podstawie siły dowodów począwszy od klasy A (najsilniejsze dowody, na podstawie najwyższej jakości badań) do stopnia D (najsłabsze dowody, w oparciu o badania niskiej jakości lub na podstawie opinii ekspertów.</p> <p><u>Brak informacji o konflikcie interesów.</u></p>
<p>ACC/AHA 2017 (USA)</p>	<p>W pierwszym rzucie stosowane są: diuretyki tiazydowe, blokery kanałów wapniowych i ACEi lub ARB (I, A).</p> <p>Rozpoczęcie leczenia NT jednym lekiem jest zasadne u dorosłych z NT w pierwszym stadium i docelowym BP <130/80 mm Hg, z dostosowaniem dawki i stopniowym włączaniem innych leków w celu osiągnięcia docelowego BP (II, C-EO).</p> <p>Rozpoczęcie leczenia dwoma lekami pierwszego rzutu (osobno lub jako SPC) jest zalecane u dorosłych z nadciśnieniem w drugim stopniu zaawansowania i średnim BP wyższym o 20/10 mm Hg powyżej wartości docelowej (I, C-EO).</p> <p>Jednoczesne stosowanie ACEi, ARB i/lub inhibitora reniny jest potencjalnie szkodliwe i nie jest zalecane w leczeniu NT u dorosłych (III: szkodliwa, A).</p> <p>Stosowanie pojedynczych tabletek zawierających kilka substancji czynnych (SPC) zamiast stosowania oddzielnych tabletek jest przydatne w celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych (IIa, B-NR).</p> <p><u>Klasy zaleceń:</u></p> <p>I (silna) — korzyść >>> ryzyko;</p> <p>IIa (umiarkowana) — korzyść >> ryzyko;</p> <p>IIb (słaba) — korzyść \geq ryzyko;</p> <p>III: brak korzyści (umiarkowana) — korzyść = ryzyko;</p> <p>III: szkodliwa (silna) — ryzyko > korzyść.</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p>A — Dowody wysokiej jakości, dane pochodzące z ≥ 1 RCT wysokiej jakości lub metaanaliz;</p> <p>B-R — Dowody umiarkowanej jakości, dane z ≥ 1 RCT lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości;</p> <p>B-NR — Dowody umiarkowanej jakości, dane z ≥ 1 dobrze zaprojektowanej nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego, badania obejmującego rejestr lub metaanalizy powyżej wymienionych badań;</p> <p>C-LD — Dowody z nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego lub badania obejmującego rejestr, przy czym powyżej wymienione badania posiadają ograniczenia odnośnie ich metodyki;</p> <p>C-EO — Opinia ekspertów na podstawie praktyki klinicznej.</p> <p><u>Brak informacji o konflikcie interesów.</u></p>

Skróty: ACEi/ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensynowej; ARB – bloker receptora dla angiotensyny; AT1 – receptor angiotensyny; CCB – bloker kanału wapniowego; NT – nadciśnienie tętnicze; SPC – tabletkowa wieloskładnikowa (ang. *single-pill combination*); BP – ciśnienie krwi (ang. *blood pressure*); PTNT - Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; ESH/ESC - European Society of Hypertension/European Society of Cardiology; ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association; HC – Hypertension Canada; NICE – National Institute for Health and Care Excellence

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nie uzyskano opinii eksperckich, które mogłyby zostać wykorzystane w niniejszym opracowaniu.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 2020.11), 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 potasu + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
 - losartan,
 - losartan wapnia,
 - losartan wapnia + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
 - telmisartan,
 - telmisartan + hydrochlorotiazyd (preparat złożony),
 - telmisartan + amlodypina (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,
 - tert-Butylamini Perindoprilum,
 - tert-Butylamini Perindoprilum + amlodypina,
 - tert-Butylamini Perindoprilum + indapamid,
 - Tozylan peryndopryl + amlodypina,

- Tozylan peryndopryl + indapamid;
- 43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny – diltiazem;
- 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil;
- 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny:
 - amlodypina,
 - amlodypina besilate,
 - felodypina,
 - lacydypina,
 - nitrendypina,
 - ramipril + amlodypina (preparat złożony);
- 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego:
 - acebutolol,
 - acebutolol hydrochloride,
 - atenolol,
 - bisoprolol fumaras,
 - bisoprolol,
 - karwedilol,
 - metoprolol,
 - metoprolol tartras,
 - metoprolol hydrochloridum,
 - nebiwolol;
- 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego
 - propranolol,
 - propranolol hydrochloridum,
 - sotalol,
 - sotalol hydrochloridum;
- 36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe
 - amilorid + hydrochlorotiazyd (preparat złożony)
 - clopamid,
 - indapamid,
 - indapamid + amlodypina (preparat złożony).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla leku Valtricom (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd w postaci jednej tabletki) we wnioskowanym wskazaniu wskazał amlodypinę + walsartan + hydrochlorotiazyd stosowane w osobnych preparatach, w takich samych dawkach co w ocenianym produkcie leczniczym Valtricom. 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 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Amlodypina, walsartan i hydrochlorotiazyd podawane w osobnych preparatach w dawkach identycznych jak w produkcie Valtricom, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • AML 5 mg, VAL 160 mg, HCTZ 12,5 mg; 	Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Valtricom może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny, walsartanu oraz hydrochlorotiazidu. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Valtricom będzie leczenie polegające na	Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu MZ z dn. 23.10.2020 r. aktualnym na dzień złożenia wniosku, jak również w Obwieszczeniu MZ z dn. 20.12.2020 r. i Obwieszczeniu MZ z dn. 18.02.2020 r., w Polsce nie są refundowane żadne preparaty zawierające sam hydrochlorotiazyd, jak również produkty

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • AML 10 mg, VAL 160 mg, HCTZ 12,5 mg; • AML 10 mg, VAL 160 mg, HCTZ 25 mg. 	<p>jednoczesnym podawaniu amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazidu w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Valtricom.</p>	<p>złożone zawierające hydrochlorotiazyd i amlodypinę, dostępne są zaś produkty złożone walsartan + hydrochlorotiazyd. Zdaniem analityków Agencji jako komparator należy więc przyjąć terapię skojarzoną w dwóch tabletkach: produkt prosty amlodypiny + produkt złożony walsartan/hydrochlorotiazyd, w dawkach identycznych jak w produkcie Valtricom. Należy zauważyć, że takie podejście wnioskodawca przedstawił w rozdziale 4.2 APD, nie znalazło to jednak odzwierciedlenia w ostatecznym schemacie PICOS.</p>

Komentarz Agencji

Wg wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) komparatorem dla wnioskowanej technologii powinna być technologia, która w praktyce medycznej w Polsce zostanie prawdopodobnie zastąpiona przez ocenianą technologię. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ z dn. 20.12.2020 r., w Polsce nie są refundowane żadne preparaty zawierające sam hydrochlorotiazyd. Refundowane są jedynie preparaty zawierające hydrochlorotiazyd w połączeniu z innymi substancjami, w tym preparaty zawierające walsartan i hydrochlorotiazyd, niedostępne jest zaś połączenie z amlodypiną. W związku z tym, jako komparator dla leku Valtricom należy wskazać terapię skojarzoną amlodypiny i walsartanu/hydrochlorotiazidu podawaną w dwóch preparatach. Taka sama sytuacja refundacyjna miała miejsce również na dzień złożenia wniosku, co zostało również zauważone przez wnioskodawcę. Niemniej w ramach APD i AKL wnioskodawca jako technologię alternatywną wskazuje amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd podawane w osobnych preparatach.

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 analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku złożonego Valtricom, zawierającego amlodypinę (AML), walsartan (VAL) i hydrochlorotiazyd (HCTZ), w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, u dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego tymi substancjami przyjmowanymi w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

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

Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego pierwotnych badań klinicznych wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.	Badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska.	Mimo przyjęcia w kryteriach wykluczenia, że do analizy nie będą włączane badania dotyczące populacji z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku, wnioskodawca włączył badania z populacją szerszą niż wnioskowana, tj. nie zastosowano ograniczenia do chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem.
Interwencja	Trójskładnikowy preparat złożony z trzech substancji: amlodypina, walsartan, hydrochlorotiazyd (jedna tabletką) bez względu na dawkę pojedynczych substancji w preparacie. W przypadku braku leku trójskładnikowego: terapia potrójna niezależnie od stosowania leków w jednej tabletkie.	-	Wg analityków Agencji przyjęcie terapii trójkowej AML/VAL/HCTZ w dwóch lub trzech oddzielnych preparatach jako interwencji nie jest zasadne ponieważ przedstawionego problemu decyzyjnego terapia ta stanowi komparator dla ocenianego leku.
Komparatory	Terapia prowadzona jednocześnie oddzielnymi preparatami zawierającymi amlodypinę, walsartan, hydrochlorotiazyd, bez względu na dawkę. W przypadku braku porównania z terapią trójskładnikową – terapia podwójna niezależnie od połączenia.	Badania porównujące różne dawkowanie substancji czynnych terapii potrójnych AML+VAL+HCTZ.	Zgodnie z sytuacją refundacyjną preparatów zawierających AML, VAL i HCTZ w Polsce, tzn. brakiem refundacji produktów prostych HCTZ oraz produktów złożonych AML/HCTZ oraz w celu zachowania spójności pomiędzy AKL a AE i BIA, komparator dla ocenianej interwencji stanowić powinna terapia trójkowa podawana w dwóch preparatach (AML+VAL/HCTZ). Należy zauważyć, że takie podejście wnioskodawca przedstawił w rozdziale AKL określającym cel analizy, nie znalazło to jednak odzwierciedlenia w kryteriach włączenia do przeprowadzonego w ramach AKL przeglądu. Wybór komparatora został szerzej opisany w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>W ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego), prawidłowe ciśnienie tętnicze (<140/90 mm Hg); <p>W ramach oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia. 	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania prospektywne, Badania z grupą kontrolną, Badania randomizowane. 	<ul style="list-style-type: none"> Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, Badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków). 	Brak uwag.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Publ kacje w językach: angielskim i polskim 	<ul style="list-style-type: none"> Brak publikacji pełnotekstowej, Doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań), Badania opublikowane w języku innym niż polski lub angielski. 	

Kryteria włączenia badań wtórnych obejmowały badania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym i wyszukiwaniem przeprowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji. Włączano raporty HTA oraz opracowania oceniające te raporty, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (AML/VAL/HCTZ) niezależnie od stosowania leków w jednej tabletkie.

Do przeglądu badań efektywności praktycznej włączano badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano skojarzenie 3 substancji czynnych (AML/VAL/HCTZ) podawanych w jednej tabletkie u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym w analizowanej populacji. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora. Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wyłączenia badań do przeglądu systematycznego dostępne są w rozdz. 3.1 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 (Elsevier), The Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination. Poszukiwano też niezależnych raportów HTA w systemach bazach danych na stronach agencji oceny technologii medycznych: NICE, SBU, CADTH, SMC i AWMSG. Dodatkowo korzystano z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych oraz rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu).

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 27.01.2020 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli 1 dodatkowe prospektywne badanie jednoramienne (El-Etriby 2020) oceniające skuteczność stosowania terapii potrójnej za pomocą preparatu zawierającego: amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd (AML+VAL+HCTZ) w postaci jednej tabletki, opublikowane po dacie przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę. Na prośbę Agencji zawartą w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, wnioskodawca uzupełnił analizę kliniczną o wyniki tego badania.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących bezpośrednio lub umożliwiających porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji (preparat złożony AML/VAL/HCTZ w jednej tabletkie) z obranym przez siebie komparatorem, czyli terapią skojarzoną amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem podawanymi jednocześnie w dwóch lub trzech oddzielnych preparatach.

W związku z powyższym do AKL postanowił włączyć 1 randomizowane badanie (Calhoun 2009) porównujące terapię trójlekową AML+VAL+HCTZ, podawaną w osobnych preparatach, z terapiami dwulekowymi zawierającymi oceniane substancje, czyli AML+VAL, AML+HCTZ oraz VAL+HCTZ, oraz 1 przegląd systematyczny (Kizilirmak 2013) oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii potrójnych w porównaniu do terapii podwójnych u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wyniki badania Calhoun 2009 oraz przeglądu Kizilirmak 2013 nie zostały przedstawione w niniejszej AWA, ponieważ w opinii analityków Agencji nie wnoszą istotnych informacji do ocenianego problemu decyzyjnego.

Do AKL wnioskodawca włączył również 3 prospektywne badania obserwacyjne oceniające skuteczność praktyczną preparatu zawierającego trzy substancje czynne (AML/VAL/HCTZ) w postaci jednej tabletki w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym:

- kohortowe badanie EXCITE (publikacje: Sison 2014, Assaad-Khali 2015, Khan 2014 i Sison 2014b) z grupą kontrolną (AML+VAL w postaci 1 tabletki). W ramach niniejszej analizy przedstawiono tylko wyniki dla ramienia AML/VAL/HCTZ;
- jednoramienne badanie SIMPLIFY (publikacje: Hagendorff 2014, Hagendorff 2013 i abstrakt Viriato 2015);
- jednoramienne badanie El-Etriby 2020.

Dodatkowo do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 2 retrospektywne badania obserwacyjne:

- Xie 2014 przeprowadzone wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym, porównujące *compliance* w przypadku stosowania schematów leczenia obejmujących przyjmowanie trzech różnych substancji czynnych (amlodypiny, hydrochlorotiazidu i walsartanu/olmesartanu) w różnej postaci: jedna tabletki (zawierająca trzy substancje czynne), dwie tabletki (jedna zawierająca dwie substancje czynne, a druga – jedną) lub trzy tabletki (pojedyncze substancje czynne w każdej);
- Machnicki 2015, w którym oceniano czy stosowanie preparat trójlekowego AML/VAL/HCTZ w postaci jednej tabletki wiąże się z lepszym *compliance*, czyli przestrzeganiem zaleceń lekarskich w porównaniu do terapii trzema różnymi preparatami zawierającymi te same substancje czynne u pacjentów cierpiących na nadciśnienie tętnicze. Ponieważ jako komparator w niniejszej analizie przyjęto terapię dwutabletkową (AML+VAL/HCTZ) odstąpiono od przedstawienia wyników tego badania w AWA.

Należy zwrócić uwagę, że we wszystkich włączonych do AKL przez wnioskodawcę badaniach, charakterystyki badanych populacji nie odpowiadają populacji objętej wnioskowanym wskazaniem. Zarejestrowane i oceniane wskazanie leku Valtricom obejmuje dorosłych pacjentów z samoistnym nadciśnieniem, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem podawanych w dwóch lub trzech osobnych preparatach, podczas gdy populacja włączana do odnalezionych badań nie spełniała tego kryterium. Wnioskodawca zdecydował się na włączenie tych badań ponieważ nie odnaleziono badań, w których populacja spełniałaby w pełni to kryterium.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wyniki badań Calhoun 2009, Machnicki 2015 oraz przeglądu systematycznego Kizilirmak 2013 nie zostały przedstawione w niniejszej AWA (z przyczyn przedstawionych w rozdziale 4.1.3). Ich szczegółowa charakterystyka dostępna jest na stronach 29-31, 34-37 oraz 96 AKL wnioskodawcy.

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

Tabela 11. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
EXCITE (publikacje: Sison 2014, Assaad-Khali 2015, Khan 2014 i Sison 2014b) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG	<u>Typ badania:</u> prospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe (środkowy wschód, Azja) kohortowe badanie z grupą kontrolną. <u>Interwencja:</u> AML/VAL/HCTZ w 1 tabletkę (5/160/12,5 mg; 10/160/12,5 mg; 5/160/25 mg; 10/160/25 mg; 10/320/25 mg) <u>Komparator:</u> AML/VAL w 1 tabletkę (5/80 mg, 5/160 mg, 10/160 mg, 5/320 mg, 10/320 mg) <u>Okres obserwacji:</u> 26 (±8) tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze; pisemna zgodna na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do stosowania terapii amlodypiną, walsartanem lub hydrochlorotiazylem wymienione w ChPL tych leków; <u>Liczebność populacji:</u> Grupa AML/VAL/HCTZ: 1191 Grupa AML/VAL: 8603 <u>Pacjenci którzy ukończyli badanie:</u> Grupa AML/VAL/HCTZ: 1159 (97,3%) Grupa AML/WAL: 8081 (93,3%)	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi w porównaniu do początku badania; <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym po leczeniu ($<140/90$ mm Hg u chorych bez cukrzycy i $<130/80$ mm Hg u chorych z cukrzycą); odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (tj. ciśnienie skurczowe <140 mm Hg [<130 mm Hg u chorych z cukrzycą] lub zmiana ≥ 20 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe: <90 mm Hg [<80 mm Hg u chorych z cukrzycą] lub zmiana ≥ 10 mm Hg); bezpieczeństwo.
SIMPLIFY (publikacje: Hagendorff 2014, Hagendorff 2013) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma GmbH	<u>Typ badania:</u> prospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe (Niemcy), <u>Interwencja:</u> AML/VAL/HCTZ w 1 tabletkę (5/160/12,5 mg; 10/160/12,5 mg; 5/160/25 mg; 10/160/25 mg; 10/320/25 mg). <u>Okres obserwacji:</u> ok. 12 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowane samoistne nadciśnienie tętnicze; pisemna zgodna na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do stosowania terapii amlodypiną, walsartanem lub hydrochlorotiazylem wymienione w ChPL tych leków; <u>Liczebność populacji:</u> Grupa AML/VAL/HCTZ: 7132 (u 3,2% nastąpiło przedwczesne przerwanie leczenia)	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w stosunku do wartości wyjściowych; <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (tj. ciśnienie skurczowe: <140 mm Hg lub zmiana ≥ 20 mm Hg w porównaniu do wartości wyjściowych i ciśnienie skurczowe: <90 mm Hg lub zmiana ≥ 10 mm Hg w porównaniu do wartości wyjściowych u chorych bez cukrzycy; lub ciśnienie skurczowe: <130 mm Hg lub zmiana ≥ 20 mm Hg w porównaniu do wartości wyjściowych i ciśnienie skurczowe: <80 mm Hg lub zmiana ≥ 10 mm Hg w porównaniu do wartości wyjściowych u chorych z cukrzycą); bezpieczeństwo.
EI-Etriby 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma GmbH	<u>Typ badania:</u> prospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe (Egipt), <u>Interwencja:</u> AML/VAL/HCTZ w 1 tabletkę (5/160/12,5 mg i 10/160/25 mg). <u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze (SBP/DBP $>140/90$ mmHg); <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do stosowania terapii amlodypiną, walsartanem lub hydrochlorotiazylem wymienione w ChPL tych leków; <u>Liczebność populacji:</u> Grupa AML/VAL/HCTZ: 1080 (wszyscy pacjenci ukończyli leczenie)	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w stosunku do wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia; <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w stosunku do wartości wyjściowych po 2 tyg. leczenia; odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (tj. osiągnięcie prawidłowego ciśnienia krwi ($<140/90$ mm Hg)); zmiany tętna; compliance; bezpieczeństwo.

AML - amlodypina, VAL - walsartan, HCTZ - hydrochlorotiazyd, ChPL - charakterystyka produktu leczniczego, SBP - skurczowe ciśnienie krwi. DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania obserwacyjnego EXCITE włączonego do analizy klinicznej wg skali NOS (Newcastle-Ottawa Scale), natomiast jednoramienne badania oceniono za pomocą skali NICE. Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca jakość badania EXCITE ocenił na 8 pkt w 8-stopniowej skali NOS. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny jakości tego badania. Szczegóły oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ocena jakości badania EXCITE wg skali NOS (Newcastle-Ottawa Scale)

Oceniany element	EXCITE
1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?	Tak
2. Reprezentatywność grupy klinicznej	Dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji
3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?	Pacjenci skierowani przez lekarza na leczenie AML/VAL
5. Czynniki zakłócające.	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem wieku
6. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?	Tak
7. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
8. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy	Niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – opis pacjentów utraconych z badania
Podsumowanie	8/8

Badanie jednoramienne SIMPLIFY zostało ocenione przez wnioskodawcę na 7/8 pkt wg skali NICE. Jeden punkt odjęto za brak informacji czy pacjenci byli kolejno włączani do badania. Ocena tego badania przez wnioskodawcę pokrywa się z oceną analityków Agencji.

Ponieważ wnioskodawca nie dokonał oceny badania EI-Etriby 2020, jego ocena wg skali NICE została przeprowadzona przez analityków Agencji. Jakość tego badania oceniono na 6/8 pkt. Po jednym punkcie odjęto za brak wyników dla poszczególnych podgrup pacjentów oraz za brak informacji czy pacjenci byli kolejno włączani do badania.

Wyniki oceny jakości badań jednoramiennych za pomocą skali NICE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE

Oceniany element	SIMPLIFY	EI-Etriby 2020
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	tak	tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	tak	tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	tak	tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	tak	tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	tak	tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	nie	nie
7. Czy wyniki badania opisano jasno?	tak	tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	tak	nie
Suma pkt	7/8	6/8

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Zidentyfikowane przez wnioskodawcę ograniczenia dotyczą badania Calhoun 2009, które nie zostało przedstawione w niniejszej AWA. Ograniczenia te dostępne są na stronach 109-111 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu El-Etriby 2020 dozwolone było zwiększenie dawki lub dodanie innego leku przeciwnadciśnieniowego (mała dawka) według uznania lekarza prowadzącego leczenie;
- W badaniu El-Etriby 2020 pacjenci nie otrzymywali leków za darmo tylko kupowali je za własne pieniądze. Może to wpływać na wyniki badania (np. *compliance*);
- W badaniu Xie 2014 istniały rozbieżności populacyjne i demograficzne pomiędzy grupami przyjmującymi terapię hipotensyjną w postaci jednej i dwóch tabletek. Pacjenci przyjmujący terapię jednotabletkową byli młodszy i w gorszym stanie klinicznym pod względem wskaźnika CDS¹ (Chronic Disease Score – wskaźnik choroby przewlekłej), a także występowały u nich różnice w chorobach współistniejących. Badacze przeprowadzający to badanie zastosowali regresyjny model Coxa, aby zmniejszyć ryzyko zaburzenia wyników, aczkolwiek należy zachować ostrożność przy ich interpretacji.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *Brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina, walsartan, hydrochlorotiazyd) w postaci jednej tabletki w porównaniu z wybranym komparatorem.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniach przedstawionych w AKL stosowano szerszy zakres dawek amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazidu (5/160/12,5 mg, 5/160/25 mg, 10/160/12,5 mg, 10/160/25 mg, 10/320/25 mg) niż zakres dawek odpowiadający wnioskowanym prezentacjom leku Valtricom (5/160/12,5 mg, 10/160/12,5 mg, 10/160/25 mg);
- Włączone do AKL wnioskodawcy badania dotyczą populacji innej niż wnioskowana, tj. u włączanych do badań pacjentów nie uzyskano wcześniejszej kontroli ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazidem;

¹ wskaźnik choroby przewlekłej CDS (Chronic Disease Score) jest większy w przypadku większej liczby współwystępujących chorób, złożoności stosowanego leczenia czy większego zagrożenia dla życia.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność ocenianej interwencji z komparatorem zasadnym z punktu widzenia rozpatrywanego problemu decyzyjnego, w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki badań skuteczności praktycznej EXCITE, SIMPLIFY i EI-Etriby 2020 dla skojarzenia amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazidu (AML/VAL/HCTZ) podawanego w postaci preparatu jednodawkowego (SPC, ang. single pill combination). Dodatkowo przedstawiono wyniki badania (Xie 2014) oceniającego przestrzeganie zaleceń lekarza wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w przypadku stosowania schematów leczenia obejmujących przyjmowanie trzech substancji czynnych w postaci jednej tabletki i w postaci dwóch tabletek.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W badaniach włączonych do AKL oceniane były jedynie zastępcze punkty końcowe, nie odnoszono się do istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak przeżycie czy jakość życia chorych.

Skuteczność praktyczna

Zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do początku badania

We wszystkich przedstawionych badaniach, wśród pacjentów leczonych terapią skojarzoną AML/VAL/HCTZ podawaną w postaci jednej tabletki, odnotowano istotne statystycznie obniżenie zarówno średniego skurczowego (SBP) jak i średniego rozkurczowego (DBP) ciśnienia krwi, w odniesieniu do początku leczenia.

Tabela 14. Wyniki analiza skuteczności praktycznej – zmiana DBP i SBP

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Wynik początkowy (SD) [mmHg]	Wynik końcowy (SD) [mmHg]	MD [95%CI]* [mm Hg]
Zmiana średniego SBP	EXCITE N=1134	26 tyg.	165,8 (b.d.)	129,3 (b.d.)	-36,6 [-37,61; -35,50] p<0,001
	SIMPLIFY N=7132	12 tyg.	158,8 (17,7)	135,0 (11,8)	-23,8 [-24,29; -23,31] p<0,001
	EI-Etriby 2020 N=1080	12 tyg.	165,5 (12,83)	129,7 (8,35)	-35,8 [-36,71; -34,89] p<0,001
Zmiana średniego DBP	EXCITE N=1134	26 tyg.	97,7 (b.d.)	79,9 (b.d.)	-17,8 [-18,41; -17,22] p<0,001
	SIMPLIFY N=7132	12 tyg.	91,5 (10,7)	80,2 (7,3)	-11,3 [-11,6; 11,00] p<0,001
	EI-Etriby 2020 N=1080	12 tyg.	100,8 (7,03)	80,6 (5,25)	-20,2 [-20,72; -19,68] p<0,001

SBP - skurczowe ciśnienie krwi; DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi

* obliczenia własne analityków

Ponieważ w badaniu EXCITE dostępne są wyniki dla odrębnych subpopulacji leczonych poszczególnymi dawkami skojarzenia AML/VAL/HCTZ podawanymi w postaci jednej tabletki, zdecydowano się na przedstawienie tych wyników, które odpowiadają prezentacjom leku Valtricom ocenianym w niniejszej AWA (tj. 5/160/12,5 mg, 10/160/12,5 mg, 10/160/25 mg). Wyniki te wskazują na istotną statystycznie redukcję ciśnienia tętniczego niezależnie od podawanej dawki, aczkolwiek lepszy efekt terapeutyczny osiągnięto w przypadku większych dawek leków. Dokładne wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – zmiana BP (badanie EXCITE)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Dawka AML/VAL/HCTZ [mg]	Wynik początkowy (SD) [mmHg]	Wynik końcowy (SD) [mmHg]	MD [95%CI] [mm Hg]
Zmiana średniego SBP	EXCITE N=1134	26 tyg.	5/160/12,5	164,1 (b.d.)	128,9 (b.d.)	-35,2 [-36,38; -33,99] p<0,001
			10/160/12,5	169,6 (b.d.)	129,9 (b.d.)	-39,7 [-42,27; -37,05] p<0,001
			10/160/25	171,0 (b.d.)	129,0 (b.d.)	-42,0 [-47,98; -36,02] p<0,001
Zmiana średniego DBP			5/160/12,5	97,3 (b.d.)	79,9 (b.d.)	-17,4 [-18,04; -16,67] p<0,001
			10/160/12,5	98,2 (b.d.)	80,0 (b.d.)	-18,2 [-19,64; -16,82] p<0,001
			10/160/25	100,2 (b.d.)	79,1 (b.d.)	-21,1 [-24,21; -17,93] p<0,001

SBP - skurczowe ciśnienie krwi; DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi

Osiągnięcie prawidłowego ciśnienia tętniczego

W badaniu EXCITE 54% pacjentów leczonych terapią AML/VAL/HCTZ podawaną w jednej tabletkie osiągnęło prawidłowe skurczowe ciśnienie tętnicze 140/90 mmHg (130/80 mmHg w przypadku pacjentów z cukrzycą) na koniec leczenia. W badaniu SIMPLIFY odsetek pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym wyniósł 43,5%, natomiast w badaniu EI-Etriby 2020 – 76,9%.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów z prawidłowym BP

Punkt końcowy	Badanie (N)	N	Okres obserwacji	Odsetek (%)
Odsetek pacjentów z prawidłowym BP*	EXCITE (osiągnięcie SBP)	1134	26 tyg.	54,0
	SIMPLIFY	7132	12 tyg.	43,5
	EI-Etriby 2020	1080	12 tyg.	76,9

BP - tętnicze ciśnienie krwi, SBP - skurczowe ciśnienie krwi

* 140/90 mmHg (130/80 mmHg dla pacjentów z cukrzycą)

Odpowiedź na leczenie:

Wśród pacjentów leczonych terapią AML/VAL/HCTZ podawaną w jednej tabletkie odpowiedź na leczenie (zdefiniowana w charakterystyce badania, rozdz. 4.1.3.1) w badaniu EXCITE osiągnęło 89,2% w przypadku skurczowego ciśnienia oraz 88,9% w przypadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego. W badaniu SIMPLIFY odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyniósł 71,3%.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Badanie	N	Okres obserwacji	Odsetek (%)
Odpowiedź na leczenie	EXCITE (osiągnięcie założonego SBP)	1134	26 tyg.	89,2
	EXCITE (osiągnięcie założonego DBP)			88,9
	SIMPLIFY	7132	12 tyg.	71,3

SBP - skurczowe ciśnienie krwi. DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi

Ocena compliance – badanie Xie 2014

W retrospektywnym badaniu Xie 2014 ocenie podlegało stosowanie się do zaleceń lekarza u pacjentów stosujących skojarzenia trzech leków przeciwnadciśnieniowych podawanych w postaci jednej tabletki, dwóch tabletek i trzech tabletek. Do analizy włączono 17 465 chorych, w tym 8 516 (48,8%) chorych przyjmujących jedną tabletkę (m. in. ALM/VAL/HCTZ), 7 842 (44,9%) chorych przyjmujących dwie tabletki i 1 107 (6,3%) chorych przyjmujących trzy tabletki. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki jedynie dla dwóch pierwszych grup.

Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Przestrzeganie zaleceń lekarskich oceniano wg odsetka pacjentów z PDC $\geq 80\%$ (PDC - proportion of days covered, czyli stosunek liczby dni, w których chorzy przyjmowali leczenie według zaleceń do całkowitej liczby dni w okresie obserwacji).

Wyniki badania Xie 2014 wskazują, że stosowanie terapii hipotensyjnej w postaci 1 tabletki związane jest z istotnie statystycznie lepszym przestrzeganiem zaleceń lekarskich (szansa osiągnięcia PDC $\geq 80\%$ wyższa o 82%) niż w grupie przyjmującej terapię w postaci dwóch tabletek. W grupie pacjentów przyjmujących terapię jednotabletkową zaobserwowano również istotnie statystycznie mniejszą o 44% szansę rezygnacji z leczenia w porównaniu do grupy dwutabletkowej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – przestrzeganie zaleceń lekarza (badanie Xie 2014)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Terapia 1-tabl. n*/N (%)	Terapia 2 tabl. n*/N (%)	OR [95% CI]*	NNT [95% CI]*
Odsetek chorych z PDC $\geq 80\%$	12	4710/8516 (55,31)	3171/7842 (40,44)	1,82 [1,71; 1,94] p<0,001	-7 [-8; -7]
Odsetek pacjentów rezygnujących z leczenia		975/8516 (11,45)	1479/7842 (18,86)	0,56 [0,51; 0,61] p<0,001	14 [12; 16]

PDC – stosunek liczby dni, w których chorzy przyjmowali leczenie według zaleceń do całkowitej liczby dni w okresie obserwacji

* obliczenia własne analityków

Ponieważ w badaniu Xie 2014 istniały różnice populacyjne pomiędzy grupami przyjmującymi leki w postaci jednej i dwóch tabletek (pacjenci w grupie jednotabletkowej byli młodszy oraz ze średnio niższym wskaźnikiem CDS (Chronic Disease Score – wskaźnikiem choroby przewlekłej), wyniki badania dodatkowo skorygowano przeprowadzając modelowanie metodą Coxa. Skorygowane wyniki nie zmieniły wnioskowania – w grupie jednotabletkowej była o 55% większa szansa przestrzegania zaleceń lekarskich (większy odsetek pacjentów z PDC $\geq 80\%$) niż w grupie dwutabletkowej, oraz o 89% mniejsza szansa na rezygnację z leczenia niż wśród pacjentów przyjmujących te leki w dwóch tabletkach. W obu przypadkach wyniki osiągnęły istotność statystyczną.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgony

W badaniach, których wyniki przedstawiono w AKL nie raportowano zgonów.

Zdarzenia niepożądane

Wśród pacjentów leczonych terapią AML/VAL/HCTZ podawaną w 1 tabletkę zdarzenia niepożądane łącznie wystąpiły u 6,1% pacjentów włączonych do badania EXCITE, u 2,3% pacjentów z badania SIMPLIFY oraz u 9,4% pacjentów biorących udział w badaniu EI-Etriby 2020.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane łącznie

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)
Zdarzenia niepożądane łącznie	EXCITE	26 tyg.	73/1191 (6,1)
	SIMPLIFY	12 tyg.	164/7132 (2,3)
	EI-Etriby 2020	12 tyg.	102/1080 (9,4)

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane, które najczęściej występowały w poszczególnych badaniach.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane

Badanie	Zdarzenia niepożądane	Okres obserwacji	n/N (%)
EXCITE	obrzęk	26 tyg.	39/1191 (6,1)
	obrzęk obwodowy		9/1191 (0,8)
	kaszel		3/1191 (0,3)
	ból głowy		2/1191 (0,2)
SIMPLIFY	obrzęk obwodowy	12 tyg.	46/7132 (0,64)
	zawroty głowy		15/7132 (0,21)
	obrzęk		11/7132 (0,15)
	nudności		10/7132 (0,14)
	ból głowy		10/7132 (0,14)
	świąd		5/7132 (0,07)
	wysypka		4/7132 (0,06)
EI-Etriby 2020*	obrzęk kostek	12 tyg.	13/1080 (1,2)
	obrzęk kończyn dolnych		7/1080 (0,6)
	palpitacje		7/1080 (0,6)
	ból głowy		5/1080 (0,5)
	zawroty głowy		4/1080 (0,4)
	wzdęcia		4/1080 (0,4)

* w badaniu EI-Etriby 2020 przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u przynajmniej 2 pacjentów

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 Valtricom:

Ze względu na składnik – walsartan, stosowanie produktu leczniczego Valtricom jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

W kontrolowanym badaniu klinicznym² z użyciem amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazidem, u wielu pacjentów walsartan w dawce 320 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg w przybliżeniu równoważyły swoje przeciwstawne działanie na stężenie potasu w surowicy krwi. U pozostałych pacjentów, jedno lub drugie działanie może być dominujące. Okresowo należy oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy krwi w celu wykrycia potencjalnych zaburzeń równowagi elektrolitowej.

U pacjentów stosujących terapię skojarzoną AML/VAL/HCTZ często występujące działania niepożądane to: hipokaliemia, zawroty głowy, ból głowy, niedociśnienie, niestrawność, częstomocz, zmęczenie i obrzęki.

EMA, URPL, FDA

Analitycy nie odnaleźli na stronach EMA, URPL, FDA dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Valtricom.

² Profil bezpieczeństwa stosowania amlodypiny z walsartanem i hydrochlorotiazidem został określony na podstawie badania klinicznego, w którym oceniano skojarzenie amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd stosowane w dawce 10 mg + 320 mg + 25 mg. Było to trwające 8 tygodni badanie kliniczne z udziałem 2 271 pacjentów, spośród których 582 otrzymywało walsartan w skojarzeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazidem.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez analityków Agencji nie odnaleziono badań klinicznych porównujących terapię lekami AML/VAL/HCTZ podawanymi w postaci jednej tabletki z komparatorem zasadnym z punktu widzenia rozpatrywanego problemu decyzyjnego, czyli terapią tymi trzema lekami podawanymi w postaci 2 preparatów: produktu prostego AML i złożonego VAL/HCTZ.

W związku z powyższym do AKL włączono trzy badania skuteczności praktycznej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo jednotabletkowego preparatu złożonego AML/VAL/HCTZ u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, a także jedno badanie porównujące stosowanie się do zaleceń lekarza wśród pacjentów przyjmujących hipotensyjne leki złożone w postaci jednej, dwóch lub trzech tabletek.

Wyniki badań skuteczności praktycznej (EXCITE, SIMPLIFY, EI-Etriby 2020) wykazały, że stosowanie skojarzenia AML/VAL/HCTZ w postaci jednej tabletki u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z istotnym statystycznie obniżeniem, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego, średniego ciśnienia tętniczego, w porównaniu do początku leczenia. Średnia redukcja ciśnienia w każdym badaniu była większa niż przyjęte kryteria odpowiedzi na leczenie zawarte w wytycznych ESC 2018 (zmiana o min. 20/10 mmHg skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi). Wg danych przytoczonych przez wnioskodawcę (publikacja Cook 1995), zmiana ciśnienia rozkurczowego o 2 mmHg powoduje 6% spadek ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca oraz 15% spadek ryzyka wystąpienia udaru mózgu i przemijającego ataku niedokrwinnego.

Należy zwrócić uwagę, że wyniki te dotyczyły łącznej skuteczności wszystkich badanych dawek poszczególnych leków, a w ramach niniejszej AWA oceniane są tylko 3 z tych prezentacji (5/160/12,5 mg, 10/160/12,5 mg, 10/160/25 mg). W badaniu EXCITE przedstawiono wyniki dla odrębnych subpopulacji leczonych poszczególnymi dawkami skojarzenia AML/VAL/HCTZ. Wyniki te wskazują na istotną statystycznie redukcję ciśnienia tętniczego niezależnie od podawanej dawki, aczkolwiek lepszy efekt terapeutyczny osiągnięto w przypadku większych dawek leków.

W badaniach skuteczności praktycznej przedstawiono również wyniki odsetka pacjentów, którzy osiągnęli prawidłowe ciśnienie tętnicze oraz odpowiedź na leczenie, definiowaną jako osiągnięcie prawidłowego ciśnienia skurczowego lub rozkurczowego (140 i 90 mmHg lub 130 i 80 mmHg u pacjentów z cukrzycą) lub zmianę o 20/10 mmHg skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi. W badaniu SIMPLIFY odsetek pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym wyniósł 43,5%, natomiast w badaniu EI-Etriby 2020 – 76,9%. W obu badaniach okres obserwacji wyniósł 12 tygodni. W badaniu EXCITE prawidłowe skurczowe ciśnienie na koniec 26. tygodnia odnotowano u 54% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych terapią AML/VAL/HCTZ podawaną w jednej tabletkie odpowiedź na leczenie w badaniu EXCITE osiągnęło 89,2% w przypadku skurczowego ciśnienia oraz 88,9% w przypadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego. W badaniu SIMPLIFY odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyniósł 71,3%.

Wyniki dotyczące stosowania się do zaleceń lekarza w badaniu Xie 2014 wskazują, że stosowanie terapii hipotensyjnej w postaci 1 tabletki związane było z 55% większą szansą przestrzegania zaleceń lekarskich (większy odsetek pacjentów z PDC $\geq 80\%$) w porównaniu z grupą dwutabletkową, oraz z 89% mniejszą szansą na rezygnację z leczenia w porównaniu z pacjentami przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe w dwóch tabletkach. W obu przypadkach wyniki osiągnęły istotność statystyczną.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie raportowano zgonów. Wśród pacjentów leczonych terapią AML/VAL/HCTZ podawaną w 1 tabletkie zdarzenia niepożądane łącznie wystąpiły u 6,1% pacjentów włączonych do badania EXCITE, u 2,3% pacjentów z badania SIMPLIFY oraz u 9,4% pacjentów biorących udział w badaniu EI-Etriby 2020. Najczęściej były to: obrzęki, zawroty głowy, kaszel, nudności, palpacje, bóle głowy i wzdęcia.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie ocenianej interwencji z przyjętym komparatorem. Dodatkowo jedynie w jednym badaniu możliwe było wyodrębnienie wyników dla dawek amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu, które są oceniane w niniejszej AWA. W pozostałych badaniach przedstawione wyniki dotyczą wszystkich pięciu możliwych prezentacji skojarzenia AML/VAL/HCTZ.

Należy również zauważyć, że wnioskowane wskazanie leku Valtricom dopuszcza stosowanie go tylko u pacjentów, u których wcześniej uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazydem. Tego założenia nie spełnia żadne z włączonych do analizy badań. Podkreślenia wymagają też ograniczenia dotyczące samych badań takich jak możliwość

zwiększenia dawki lub dodanie innego leku hipotensyjnego w badaniu El-Etriby 2020 czy rozbieżności populacyjne w badaniu Xie 2014 pomiędzy grupami przyjmującymi terapię jednotabletkową i dwutabletkową, które mogą wpływać na zaburzenie wyników.

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 produktu leczniczego Valtricom w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazidem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo przeprowadzono analizę ilorazu kosztów i efektów.

Porównywane interwencje

Wnioskowany produkt leczniczy, tj. Valtricom (AML+VAL+HCTZ) porównano z terapią dwiema tabletkami: jedną tabletką zawierającą AML i jedną tabletką zawierającą VAL i HCTZ w dawkach odpowiadających wnioskowanej interwencji.

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. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano m.in. włączenie leku Valtricom do grupy limitowej 45.0 i bezpłatną dostępność dla pacjentów >75 r.ż.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W CMA nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, ponieważ 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.

Koszt leku Valtricom

W ramach analizy założono, że lek Valtricom będzie refundowany w nowej grupie limitowej

Kategoria	Koszt za jedną tabletkę [PLN]		
	AML 5 mg	AML 10 mg	VAL+HCTZ 160 mg +12,5 mg
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■

Kategoria	Koszt za jedną tabletkę [PLN]		
	AML 5 mg	AML 10 mg	VAL+HCTZ 160 mg +12,5 mg
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■
WDS	■	■	■

Koszt politerapii

Udziały ww. preparatów odpowiadających zawartością substancji czynnych wnioskowanym prezentacjom Valtricom oszacowano na podstawie sprawozdania NFZ za II kwartał 2019 roku. W wariantcie podstawowym AE wnioskodawca uwzględnia refundację wszystkich technologii opcjonalnych w ramach listy 75+ przyjmując, że 27% populacji docelowej to pacjenci >75 r.ż. Przyjęty w analizie koszt amlodypiny oraz koszt walsartanu z hydrochlorotiazidem w przeliczeniu na jedną tabletkę po uwzględnieniu faktu refundacji u pacjentów >75 r.ż. przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Koszty technologii opcjonalnych uwzględnione w podstawowym wariantcie AE wnioskodawcy [PLN]

Kategoria	Koszt za jedną tabletkę [PLN]			
	AML 5 mg	AML 10 mg	VAL+HCTZ 160 mg +12,5 mg	VAL+HCTZ 160 mg +25 mg
Koszt NFZ	■	■	■	■
WDS	■	■	■	■

Kategoria	Koszt za jedną tabletkę [PLN]			
	AML 5 mg	AML 10 mg	VAL+HCTZ 160 mg +12,5 mg	VAL+HCTZ 160 mg +25 mg
Koszt wspólny				

*Wartości obliczone przez AOTMiT jako różnica kosztu wspólnego i kosztu NFZ.

AML – amlodypina; VAL – valsartan; HCTZ – hydrochlorotiazyd; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (pacjenta); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że wartości użyteczności dla pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym oraz dla populacji ogólnej są zbliżone. W związku z założonym w AKL średnim wiekiem pacjenta równym 53 lata, na podstawie publikacji Golicki 2017 przyjęto odpowiednią wartość użyteczności. Użyteczność skorygowano o dekrement w wysokości -0,0239 związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym (Sánchez-Iriso 2019), a następnie założono, że 70,8% pacjentów leczących nadciśnienie przy pomocy trzech leków osiąga kontrolę ciśnienia tętniczego (Calhoun 2009). Wartości użyteczności z pozostałych przedziałów wiekowych testowano w ramach analizy wrażliwości. Poniżej podsumowano wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 24. Wartości użyteczności wykorzystane w AE wnioskodawcy

Wariant analizy	Wiek (lata)	Wartość użyteczności		
		Populacja ogólna (Golicki 2017)	Niewyrównane NT (Sánchez-Iriso 2019)	Wyrównane ciśnienie (terapia AML+VAL+HCTZ) (Calhoun 2009)
Analiza podstawowa	45–54	0,8980	0,8741	0,8910

AML – amlodypina; VAL – valsartan; HCTZ – hydrochlorotiazyd; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (pacjenta)

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Z uwagi na spójny kierunek wnioskowania z analizy ilorazu kosztów i efektów oraz analizy minimalizacji kosztów, w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki wyłącznie dla CMA. Kompletnie wyniki AE uwzględniające analizę ilorazu kosztów i efektów są dostępne w materiałach wnioskodawcy.

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej dla porównania: Valtricom vs politerapia AML+VAL+HCTZ

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta*	
	Valtricom	AML+VAL+HCTZ	Valtricom	AML+VAL+HCTZ	Valtricom	AML+VAL+HCTZ
5 mg + 160 mg + 12,5 mg						
Koszt leczenia [PLN]						
Różnica kosztów [PLN]						
10 mg + 160 mg + 12,5 mg						
Koszt leczenia [PLN]						
Różnica kosztów [PLN]						
10 mg + 160 mg + 25 mg						
Koszt leczenia [PLN]						
Różnica kosztów [PLN]						

*na podstawie AWB wnioskodawcy

Skróty: AML – amlodypina, VAL – valsartan, HCTZ – hydrochlorotiazyd; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Valtricom u jednego pacjenta we wnioskowanym wskazaniu w miejsce politerapii AML i VAL+HCTZ [redacted] w 28-dniowym horyzoncie czasowym.

Z perspektywy wspólnej, terapia lekiem Valtricom [redacted] w ujęciu 28-dniowym u jednego pacjenta.

Analiza perspektywy pacjenta zaprezentowana w AWB wnioskodawcy wykazała, że zastąpienie politerapii AML+VAL+HCTZ lekiem Valtricom w perspektywie 28 dni [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analizę progową w AE wnioskodawcy przeprowadzono obliczając ceny zbytu netto (CZN) poszczególnych prezentacji leku Valtricom, przy których koszty terapii lekiem Valtricom będą nie wyższe niż koszty leczenia amlodypiną, walsartanem + hydrochlorotiazidem podawanymi w dwóch tabletkach [redacted]

W związku z powyższym, CZN o których mowa powyżej dla wszystkich ocenianych prezentacji produktu leczniczego Valtricom wyznaczono z perspektywy wspólnej. [redacted]

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

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynika, że „urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”. Biorąc pod uwagę powyższy zapis ceny zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 powinny być obliczone względem preparatów AML i VAL+HCTZ o najniższym koszcie za DDD w obwieszczeniu MZ. [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (AW) dla 11 scenariuszy, w tym 5 dla CMA oraz 6 uwzględnionych w ramach analizy ilorazu kosztów i efektów (CER). Poniżej przedstawiono parametry testowane w ramach AW.

Tabela 27. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości – źródło: AE wnioskodawcy

Scenariusz AW	Testowany parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
A1	Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (45.0)
A2	Refundacja leku Valtricom w ramach listy 75+	Brak refundacji leku Valtricom w ramach listy 75+	Refundacja leku Valtricom w ramach listy 75+
B1	Parametry wpływające na koszt technologii opcjonalnej, tj. na koszt AML oraz VAL + HCTZ	[REDACTED]	Brak uwzględnienia korekty 75+
B2			[REDACTED]
B3			[REDACTED]

Skróty: AW – analiza wrażliwości; AML – amlodypina; VAL – walsartan; HCTZ – hydrochlorotiazyd

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. 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?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	nd	Z uwagi na brak wyników AKL świadczących o wyższej skuteczności i bezpieczeństwie technologii wnioskowanej względem komparatora, jako technikę analityczną przyjęto analizę minimalizacji kosztów (CMA). 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. Niemniej biorąc pod uwagę współpłacenie NFZ i pacjenta, przedstawienie wyników z perspektywy pacjenta wydaje się zasadne.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	nd	Nie wykazano skuteczności technologii wnioskowanej względem komparatora, aczkolwiek poprawny przegląd systematyczny został przeprowadzony.
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	Analiza została przeprowadzona techniką CMA, jednak oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych w ramach dodatkowej analizy ilorazu kosztów i efektów zostało przeprowadzone prawidłowo.
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	Analiza została przeprowadzona techniką CMA, jednak przeprowadzony w ramach dodatkowej analizy ilorazu kosztów i efektów przegląd użyteczności przeprowadzono prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Analiza została przeprowadzona techniką CMA, jednak przedstawione w ramach dodatkowej analizy ilorazu kosztów i efektów uzasadnienie wyboru użyteczności stanów zdrowia uznano za wystarczające.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową (scenariuszową) analizę wrażliwości.

Skróty: AKL – analiza kliniczna; CMA – analiza minimalizacji kosztów; nd – nie dotyczy

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Z uwagi na brak dowodów naukowych wskazujących na przewagę tabletki trójskładnikowej nad politerapią, przedłożona analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów. Przyjęty w analizie horyzont

czasowy obejmował 28 dni, co uznano za wystarczające założenie. Ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Valtricom, dla których koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania obliczono względem [REDAKTOWANE],

co pozostaje w sprzeczności z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Obliczenia przeprowadzone zgodnie z brzmieniem ustawy o refundacji przedstawiono w rozdz. 5.3.4. AWA.

Wnioskodawca jako ograniczenie analizy ekonomicznej wskazał krótki (28-dniowy) horyzont czasowy, którego przyjęcie pozostaje jednak bez wpływu na wyniki analizy, a jednocześnie wydaje się uzasadnione ze względu na wielkość wnioskowanych opakowań, zawierających po 28 tabletek.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął wariant, w którym oceniana interwencja zostanie włączona do nowej grupy limitowej, [REDAKTOWANE]

Zgodnie z obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku, wszystkie refundowane preparaty zawierające amlodypinę oraz wszystkie preparaty z walsartanem i hydrochlorotiazidem były refundowane w ramach listy 75+. Zdaniem analityków AOTMiT, scenariusz w którym produkt Valtricom zostanie wpisany na listę 75+ jest bardzo prawdopodobny.

Wątpliwości analityków Agencji budzi sposób oszacowania odsetka pacjentów z populacji docelowej, dla których dostępne są bezpłatne leki w ramach listy 75+. Wartość tę wyznaczono na podstawie danych NFZ za lata 2008 – 2017 zaprezentowanych w analizie weryfikacyjnej dla leku Candezek Combi dotyczących liczby pacjentów dorosłych oraz pacjentów >75 r.ż. przyjmujących jednocześnie leki z grup limitowych 41.0 oraz 45.0 i wynosi ona 27%. Analiza odsetków populacji >75 r.ż. w kolejnych latach pozwala zaobserwować wyraźną tendencję wzrostową, w związku z czym przyjęta wartość jest obarczona niedoszacowaniem w odniesieniu do dnia złożenia wniosku. Analitycy Agencji wyznaczyli odsetek pacjentów 75+ w latach 2020-2021 na podstawie liniowej prognozy, uzyskując wartość 31%. W wariantcie zakładającym objęcie produktów leczniczych Valtricom pełną refundacją w populacji powyżej 75 r.ż., przyjęcie odsetka 31% powoduje wzrost kosztów z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE] w odniesieniu do prezentacji (5+160+12,5) mg. Koszty pozostałych prezentacji oraz koszty z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca odmówił testowania wariantu włączenia leku Valtricom do grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych. Uzasadnił to m.in. faktem, że leki złożone zawierające skojarzenie AML i VAL refundowane są w ramach grupy limitowej 45.0. Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez analityków Agencji w grupie tej znajdują się również produkty złożone zawierające inne skojarzenia AML i leku z grupy sartanów. W ramach grupy 41.0 zaś refundowane są jedynie produkty złożone zawierające skojarzenie amlodypiny i ramiprylu, tzn. leku należącego do innej grupy niż sartany. W związku z powyższym wydaje się mało prawdopodobne, by lek Valtricom w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej został włączony do grupy limitowej 41.0 i analitycy Agencji odstąpili od obliczeń własnych w tym zakresie.

W analizach wnioskodawcy wykorzystano dane kosztowe pochodzące z Obwieszczenia MZ z dnia 23.10.2019 r. Aktualnie obowiązuje Obwieszczenia MZ z dnia 20.12.2019 r. – zmiany jakie zaszły w obrębie grup preparatów prostych AML i produktów złożonych VAL+HCTZ obejmują jedynie brak kontynuacji refundacji jednego preparatu AML: Amlopin 10 mg, 30 szt. (kod EAN: 05909991276027) oraz zmianę produktu, który wyznacza podstawę limitu w grupie 45.0. Przyjęty w AWB wnioskodawcy udział produktu Amlopin, 10 mg, 30 szt. w rynku preparatów AML

10 mg wynosił zaledwie 1,25%. Natomiast zmiana produktu wyznaczającego podstawę limitu nie wpłynęła na wysokość podstawy limitu i wysokości limitu finansowania poszczególnych produktów w grupie 45.0 ze względu na taką samą cenę i zawartość VAL, jak w produkcie wyznaczającym podstawę limitu w poprzednim obwieszczeniu. Z tego względu analitycy Agencji odstąpili od obliczeń własnych w tym zakresie. Należy również zauważyć, że w Obwieszczeniu MZ z dnia 18.02.2020 r., które zacznie obowiązywać od 1 marca 2020 r. podstawę limitu w grupie 45.0 wyznacza ponownie ten sam produkt, co w Obwieszczeniu z dnia 23.10.2019 r. W obwieszczeniu tym nie ma innych zmian dotyczących preparatów uznawanych za technologie opcjonalne w niniejszym opracowaniu.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, polegającą na podstawieniu zerowych wartości dla składowych kosztowych. W ten sposób uzyskano brak kosztów w poszczególnych kategoriach, co potwierdziło wewnętrzną spójność modelu.

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną oraz nieuwzględnienie danych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa, odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

W ramach oceny konwergencji nie odnaleziono analiz ekonomicznych, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji w tym zakresie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia wynikające z art. 13 ustawy o refundacji

W ramach analizy weryfikacyjnej analitycy AOTMiT obliczyli urzędowe ceny zbytu produktów Valtricom, dla których koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie byłby wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

[Redacted]

[Redacted]

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

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu

Obliczenia wynikające z art. 5 ustawy o refundacji

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono oszacowania dla wariantu zakładającego utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Valtricom,

[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

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

5.4. Komentarz Agencji

Analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona przez wnioskodawcę w 28-dniowym horyzoncie czasowym wykazała, [REDACTED]

Zastosowana technika analityczna nie budzi zastrzeżeń analityków Agencji, a wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości, testując wpływ większości niepewnych założeń na wyniki analizy. Na uwagę zasługują dwa scenariusze: zakładający włączenie do istniejącej grupy limitowej 45.0 oraz zakładający wpisanie produktów Valtricom na listę 75+. Oba scenariusze należy uznać za prawdopodobne. [REDACTED]

W przedłożonej AE nie uwzględniono scenariusza, [REDACTED]

W ramach obliczeń własnych AOTMiT, obliczono urzędowe ceny zbytu produktów Valtricom, dla których koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie byłby wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. [REDACTED]

Warto zauważyć, że w ramach podstawowego wariantu analizy wnioskodawca przyjął założenie o braku finansowania leku Valtricom w ramach listy 75+, natomiast uwzględnił to finansowanie dla wszystkich technologii opcjonalnych. Zniekształca to wyniki AE, [REDACTED]

Wnioskodawca założył refundację w ramach nowej grupy limitowej. Podejście takie wydaje się zgodne z literalnym rozumieniem zapisów ustawy o refundacji, jednak jak dotąd wszystkie preparaty zawierające

walsartan – zarówno pojedyncze jak i skojarzone – są refundowane w ramach grupy limitowej 45.0. W związku z powyższym trudno jednoznacznie oczekiwać, że preparat Valtricom w razie objęcia refundacją trafi do nowej grupy limitowej. Analogicznie, pomimo braku wyraźnych przesłanek ustawowych, można uznać za prawdopodobne wpisanie preparatów Valtricom na listę 75+, na której są dziś obecne wszystkie preparaty z AML i VAL+HCTZ.

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 wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Valtricom (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem, jako leczenia zastępującego przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną. Analizę przeprowadzono w porównaniu do wydatków związanych z finansowaniem terapii preparatami złożonymi walsartan (VAL) + hydrochlorotiazyd (HCTZ) i preparatami amlodypiny (AML) w dawkach równoważnych do tych wnioskowanych dla leku Valtricom.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Przeprowadzono również analizę dopłat pacjentów w przeliczeniu na 1 pacjenta w horyzoncie 28 dni terapii, której wyniki dla wariantu zakładającego włączenie leku Valtricom do nowej grupy limitowej zostały zaprezentowane w rozdziale 5.2.1 AWA.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (nie wskazano przedziału czasowego w jakim zawiera się horyzont czasowy analizy).

Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze:

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

W analizie uwzględniono jedynie koszty leków. Inne kategorie kosztowe uznano za nieróżnicujące.

Analiza została przeprowadzona w trzech wariantach: najbardziej prawdopodobnym (nazywany dalej wariantem podstawowym), minimalnym i maksymalnym, różniących się stopniem lub tempem przejęcia rynku przez technologię wnioskowaną. Ponadto, dla każdego z tych wariantów przedstawiono wyniki przy założeniu utworzenia nowej grupy limitowej dla preparatów Valtricom oraz uwzględniając możliwość dołączenia do istniejącej grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone. Dla wariantu najbardziej prawdopodobnego przeprowadzono również analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ założenia o wpisaniu produktów leczniczych Valtricom na listę 75+ na wynik analizy, rozpatrując również dwie ww. możliwości dotyczące grup limitowych.

Model analizy wpływu na budżet został oparty na modelu i wynikach analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Jako odsetek pacjentów z populacji docelowej, dla których dostępne są bezpłatne leki w ramach listy 75+ przyjęto 27%. Wartość tą wyznaczono na podstawie danych NFZ za lata 2008 – 2017 zaprezentowanych w analizie weryfikacyjnej dla leku Candezek Combi dotyczących liczby pacjentów dorosłych oraz pacjentów > 75 r.ż. przyjmujących jednocześnie leki z grup limitowych 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny oraz 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty leków.

Dane wejściowe w zakresie kosztów są identyczne, jak w analizie ekonomicznej i zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2.

Udziały w rynku

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
VAL 160 mg + HCTZ 12,5 mg + AML 5 mg		
VAL 160 mg + HCTZ 12,5 mg + AML 10 mg		
VAL 160 mg + HCTZ 25 mg + AML 10 mg		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max)		

Minimalna i maksymalna liczebność populacji stosującej wnioskowaną interwencję wynikają z założeniem odnośnie stopnia i tempa przejęcia rynku i testowano je odpowiednio w wariantach minimalnym i maksymalnym analizy wpływu na budżet.

Wnioskodawca przedstawił wyniki oszacowań wariantu podstawowego w dwóch odsłonach, zależnie od utworzenia nowej grupy limitowej dla preparatów Valtricom lub włączenia wnioskowanych produktów do grupy limitowej 45.0.

A. Refundacja preparatów Valtricom w ramach nowej grupy limitowej**Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym – refundacja w ramach nowej grupy limitowej, perspektywa płatnika publicznego**

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	■	■
Koszty pozostałe [PLN]	■	■
Koszty sumaryczne [PLN]	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	■	■
Koszty pozostałe [PLN]	■	■
Koszty sumaryczne [PLN]	■	■
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	■	■
Koszty pozostałe [PLN]	■	■
Koszty sumaryczne [PLN]	■	■

*obliczone przez analityków Agencji na podstawie kalkulatora dostarczonego przez wnioskodawcę

W przypadku przyjęcia założenia o utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla preparatów Valtricom, wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na ■ wydatków płatnika publicznego ■ w I roku refundacji wnioskowanej interwencji oraz ■ w II roku refundacji.

Wyniki analizy dopłat pacjenta są analogiczne do wyników analizy minimalizacji kosztów z perspektywy pacjenta przedstawionych w rozdziale 5.2.1.

B. Refundacja preparatów Valtricom w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0**Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym – refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej, perspektywa płatnika publicznego**

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe	■	■
Koszty sumaryczne	■	■

*obliczone przez analityków Agencji na podstawie kalkulatora dostarczonego przez wnioskodawcę

W przypadku przyjęcia założenia włączeniu preparatów Valtricom do grupy limitowej 45.0, wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] w I roku refundacji wnioskowanej interwencji oraz [redacted] w II roku refundacji.

W poniższej tabeli przedstawiono analizę dopłat pacjenta w horyzoncie 28 dni terapii.

Tabela 35. Analiza dopłat pacjenta w horyzoncie 28-dniowym – refundacja w ramach grupy limitowej 45.0

Interwencja	VAL 160 mg + HCTZ 12,5 mg + AML 5 mg	VAL 160 mg + HCTZ 12,5 mg + AML 10 mg	VAL 160 mg + HCTZ 25 mg + AML 10 mg
Technologie opcjonalne [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Valtricom [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Różnica [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Z powyższych danych wynika, że stosowanie leku Valtricom jest [redacted] dla świadczeniobiorcy względem obecnie refundowanej terapii trójskładnikowej AML+VAL+HCTZ. [redacted] pacjenta jest w tym przypadku [redacted] niż obserwowany w przypadku założenia o utworzeniu nowej grupy limitowej.

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. 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?	?	[redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że przyjęty horyzont czasowy wynika z czasu obowiązywania 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	Wykorzystano dane z Obwieszczenia MZ oraz sprawozdania NFZ aktualnych na dzień złożenia wniosku. Wnioskodawca odmówił aktualizacji danych względem opublikowanego po dniu złożenia wniosku sprawozdania NFZ za III kwartał 2019 r.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Nie wskazano podstaw założeń o stopniu przejęcia rynku przez preparaty Valtricom.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Należy zauważyć niespójność w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę co do technologii uznawanych za alternatywne do ocenianej. Wnioskodawca w ramach APD oraz AKL jako komparator wskazał AML, VAL i HCTZ stosowane w osobnych preparatach, jednocześnie zwracając uwagę na fakt, że nie jest finansowany żaden produkt prosty zawierający HCTZ. Jednocześnie zgodnie z weryfikacją analityków Agencji na rynku polskim nie jest refundowany i zarejestrowany do obrotu na rynku polskim żaden produkt złożony zawierający AML i HCTZ. Tym samym zarówno w analizie wpływu na budżet, jak i analizie ekonomicznej komparator stanowią produkty złożone VAL i HCTZ w skojarzeniu z produktami prostymi AML. Tymczasem w AKL wnioskodawcy za komparator uznawane jest również połączenie AML, VAL i HCTZ w trzech osobnych tabletkach.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w rozdziale 3.3 liczebność populacji docelowej może być [redacted].

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
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 Valtricom.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W opinii wnioskodawcy w przypadku pozytywnej decyzji, produkty lecznicze Valtricom powinny zostać objęte refundacją w ramach nowej grupy limitowej. W ramach przedłożonych analiz dokonano obliczeń przy założeniu zarówno utworzenia nowej grupy limitowej, jak i włączenia wnioskowanej interwencji do istniejącej grupy limitowej – 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone. Wnioskodawca odmówił przeprowadzenia oszacowań dla wariantu zakładającego włączenie leku Valtricom do grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne założenia co do stopnia i tempa przejścia rynku przez technologię wnioskowaną (odpowiednio warianty minimalny i maksymalny), a także możliwość włączenia leku Valtricom na listę 75+.

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

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Zastrzeżenia analityków Agencji co do założeń odnośnie przyjętych kosztów stosowania leku Valtricom w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej oraz ocena wykorzystanych danych kosztowych zostały już opisane w rozdziale 5.3.

Należy zauważyć, że w BIA wnioskodawcy nie odniesiono się do poziomu *compliance* i *persistence* pacjentów leczonych preparatem złożonym trójskładnikowym, jakim jest lek Valtricom w porównaniu do chorych stosujących technologię alternatywną, tzn. preparat złożony dwuskładnikowy VAL+HCTZ wraz z preparatem prostym AML. Zgodnie z dowodami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy (badanie Xie 2014) terapia wymagająca zastosowania dwóch tabletek wiąże się z mniejszym stopniem przestrzegania zaleceń niż terapia polegająca na przyjmowaniu jednej tabletki. Różnice zaobserwowane w badaniu Xie 2014 były istotne statystycznie. W związku z tym możliwe, że chorzy stosujący technologię alternatywną będą odznaczać się niższym *compliance* niż pacjenci przyjmujący Valtricom, co przekłada się na mniejsze zużycie tych leków i może zmniejszać

obserwowane w wariantach podstawowym oszczędności płatnika publicznego. Kwestią, którą należałoby rozważyć w tym przypadku jest również wpływ wzrostu *compliance* na skuteczność leczenia i związane z nim ewentualne oszczędności wynikające z lepszej kontroli choroby w porównaniu do technologii odznaczających się niższym stopniem przestrzeganiem zaleceń. W ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów czy wzrost *compliance* wykazuje taki wpływ. 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.

Wnioskodawca zwraca również uwagę na niepewności dotyczące liczebności populacji, w której zostanie zastosowany lek Valtricom. Wskazuje, że założony stopień przejścia rynku oparto na planach biznesowych. Jednocześnie w ocenie wnioskodawcy ograniczenia te nie mają znaczenia w kontekście wnioskowania z analizy, gdyż oszczędności płatnika są wprost proporcjonalne do wielkości populacji stosującej ocenianą technologię.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB przeprowadzono obliczenia dla wariantów populacyjnych minimalnego i maksymalnego, różniących się założeniami co do stopnia i tempa przejścia rynku przez technologię wnioskowaną względem wariantu podstawowego. Analizowano również wpływ włączenia leku Valtricom na listę 75+.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki inkrementalne wskazanych wyżej wariantów w porównaniu do wyników analizy podstawowej w podziale na wariant zakładający włączenie leku Valtricom do nowej grupy limitowej oraz wariant, według którego lek Valtricom zostanie włączony do grupy limitowej 45.0.

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Koszty inkrementalne – perspektywa płatnika			
	Refundacja leku Valtricom w nowej grupie limitowej		Refundacja leku Valtricom w grupie limitowej 45.0	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Podstawowy				
Minimalny populacyjny				
Maksymalny populacyjny				
Valtricom na liście 75+				

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na fakt, że lek Valtricom może zostać włączony na listę 75+ analogiczne oszacowania przeprowadzono również dla wariantu zakładającego całkowite finansowanie wnioskowanej interwencji w populacji > 75. r.ż. Wyniki przedstawiono poniżej.

A. Obliczenia analityków Agencji na podstawie wariantu podstawowego wnioskodawcy – lek Valtricom nierefundowany w ramach listy 75+

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia analityków Agencji:-

Wariant	Perspektywa płatnika	
	I rok	II rok
Podstawowy wnioskodawcy		
Analityków Agencji		

B. Obliczenia analityków Agencji na podstawie wariantu podstawowego wnioskodawcy – lek Valtricom finansowany w ramach listy 75+

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia analityków Agencji:-

Wariant	Perspektywa płatnika	
	I rok	II rok
Wnioskodawcy		
Analityków Agencji		

6.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził również analizę dopłat pacjenta w horyzoncie 28 dni terapii.

W ramach oszacowań prowadzących do wygenerowania przedstawionych wyżej wyników wnioskodawca przyjął,

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Valtricom (amlodypina, walsartan, hydrochlorotiazyd) we wskazaniu: leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem, jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.02.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide, Valtricom. W wyniku wyszukiwania nie znaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Valtricom. Odnaleziono natomiast 3 rekomendacje dotyczące preparatu skojarzonego amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazidu Exforge HCT: dwie francuskie – negatywną z 2010 r. i pozytywną z 2012 r. oraz pozytywną rekomendację australijską. Należy zauważyć, że rekomendacja australijska dotyczy wskazania innego niż oceniane w niniejszej AWA, tzn. leczenia nadciśnienia, które nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą skojarzenia dwóch leków. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla leków zawierających amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd

Organizacja, rok, kraj/region	Lek	Decyzja	Treść i uzasadnienie
HAS 2012 (Francja)	Exforge HCT	Pozytywna	<p>Treść: HAS rekomenduje refundację leku Exforge HCT na poziomie 65% jako terapii zastępującej w leczeniu nadciśnienia pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie krwi jest odpowiednio kontrolowane za pomocą skojarzenia AML, VAL i HCTZ w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.</p> <p>Uzasadnienie: Z uwagi na fakt, że produkt złożony składający się z trzech substancji czynnych jest adresowany do chorych z ciężkim nadciśnieniem, uznano, że korzyść ze stosowania tego leku będzie wysoka jedynie w przypadku pacjentów, u których uzyskano wystarczającą kontrolę za pomocą stosowania tych samych substancji czynnych w oddzielnych preparatach. Rzeczywista korzyść związana ze stosowaniem leku Exforge HCT będzie oceniona w ciągu dwóch lat* na podstawie porejestacyjnego badania dotyczącego efektów zastosowania tego preparatu w praktyce. Badanie to odpowie również na wątpliwości podniesione w rekomendacji z 2010 r.</p>

Organizacja, rok, kraj/region	Lek	Decyzja	Treść i uzasadnienie
HAS 2010 (Francja)	Exforge HCT	Negatywna	<p>Treść: HAS nie rekomenduje refundacji leku Exforge HCT jako terapii zastępczej w leczeniu nadciśnienia pierwotnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie krwi jest odpowiednio kontrolowane za pomocą skojarzenia AML, VAL i HCTZ w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.</p> <p>Uzasadnienie: Nie dowiedziono, aby stosowanie tego produktu złożonego wpływało na redukcję śmiertelności i obciążenia chorobą. Nie znaleziono żadnych argumentów przemawiających za przewagą produktu złożonego względem skojarzenia trzech oddzielnych substancji czynnych, również w zakresie <i>compliance</i>.</p> <p>Podkreślono, że w leczeniu nadciśnienia ważna jest możliwość dostosowania dawki substancji czynnej, co nie jest oferowane przez lek Exforge HCT, nawet przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji. Konsekwencje przerwania leczenia produktem złożonym składającym się z trzech substancji czynnych są potencjalnie bardziej poważne niż związane z przerwaniem monoterapii lub terapii skojarzonej dwoma lekami.</p> <p>Ponadto wskazano na ryzyko nadmiernej preskrypcji leku złożonego w populacji z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem.</p>
PBAC 2010 (Australia)	Exforge HCT	Pozytywna	<p>Treść: PBAC rekomenduje objęcie refundacją preparatu Exforge HCT (amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) w przypadku chorych z nadciśnieniem, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą jakiegokolwiek skojarzenia dwóch substancji czynnych zawartych w preparacie Exforge HCT.</p> <p>Uzasadnienie: Rekomendacja PBAC została oparta na podstawie minimalizacji kosztów preparatu złożonego vs amlodypiną, walsartan i hydrochlorotiazyd podawane oddzielnie w równoważnych dawkach.</p>

*nie odnaleziono danych odnośnie przeprowadzenia kolejnej oceny

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 7 stycznia 2020 r., znaki PLR.4600.1837.2019.2.MN, PLR.4600.1838.2019.2.MN, PLR.4600.1839.2019.2.MN (data wpływu do AOTMiT 7 stycznia 2020 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708627;
- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708610;
- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 25 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708634.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z wskazaniem refundacyjnym leku Valtricom i obejmuje leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazidem (HCTZ), jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.

Lek Valtricom nie podlegał dotychczas ocenie Agencji.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze 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).

Alternatywne technologie medyczne

Preparat Valtricom stanowi jednotabletkowe połączenie amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazidu wskazane do stosowania u osób, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane skojarzeniem analogicznych substancji czynnych podawanych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną. Jako technologię alternatywną wnioskodawca wskazał amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd podawane w osobnych preparatach w dawkach identycznych jak w produkcie Valtricom.

Należy zauważyć, że w Polsce nie są refundowane żadne preparaty zawierające sam hydrochlorotiazyd, jak również produkty złożone zawierające hydrochlorotiazyd i amlodypinę, dostępne są zaś produkty złożone walsartan + hydrochlorotiazyd. Zdaniem analityków Agencji jako komparator należy więc obrać terapię skojarzoną w dwóch tabletkach: produkt prosty amlodypiny + produkt złożony walsartan/hydrochlorotiazyd, w dawkach identycznych jak w produkcie Valtricom. Takie podejście zostało przyjęte również przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet, niemniej w ramach analizy problemu decyzyjnego i analizy klinicznej wnioskodawca jako technologię alternatywną wskazuje amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd podawane w osobnych preparatach.

Cztery z pięciu odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, w tym polskie PTNT 2019 wskazują tabletkę wieloskładnikową SPC (ang. single-pill combination) jako preferowaną formę leczenia skojarzonego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z preferowanym komparatorem, w ramach analizy klinicznej przedstawiono badania skuteczności praktycznej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo jednotabletkowego preparatu złożonego AML/VAL/HCTZ u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (EXCITE, SIMPLIFY, EI-Etriby 2020), a także jedno badanie (Xie 2014) porównujące stosowanie się do zaleceń lekarza wśród pacjentów przyjmujących skojarzenie trzech leków hipotensyjnych (amlodypiny, hydrochlorotiazidu i walsartanu/olmesartanu) w postaci jednej, dwóch lub trzech tabletek.

Wyniki badań skuteczności praktycznej (EXCITE, SIMPLIFY, EI-Etriby 2020) wykazały, że stosowanie skojarzenia AML/VAL/HCTZ w postaci jednej tabletki u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z istotnym statystycznie obniżeniem, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego, średniego ciśnienia tętniczego, w porównaniu do początku leczenia. W badaniu SIMPLIFY odsetek pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym wyniósł 43,5%, natomiast w badaniu EI-Etriby 2020 – 76,9%. W obu badaniach okres obserwacji wyniósł 12 tygodni. W badaniu EXCITE prawidłowe skurczowe ciśnienie na koniec 26. tygodnia odnotowano u 54% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych terapią AML/VAL/HCTZ podawaną w jednej tabletkie odpowiedź na leczenie w badaniu EXCITE osiągnęło 89,2% w przypadku skurczowego ciśnienia oraz 88,9% w przypadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego. W badaniu SIMPLIFY odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyniósł 71,3%.

Wyniki dotyczące stosowania się do zaleceń lekarza w badaniu Xie 2014 wskazują, że stosowanie terapii hipotensyjnej w postaci 1 tabletki związane było z 55% większą szansą przestrzegania zaleceń lekarskich (większy odsetek pacjentów z PDC $\geq 80\%$) w porównaniu z grupą dwutabletkową, oraz z 89% mniejszą szansą na rezygnację z leczenia w porównaniu z pacjentami przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe w dwóch tabletkach. W obu przypadkach wyniki osiągnęły istotność statystyczną.

Należy zwrócić uwagę, że przedstawione wyniki dotyczyły łącznej skuteczności wszystkich badanych dawek poszczególnych leków, a w ramach niniejszej AWA oceniane są tylko 3 z tych prezentacji (5/160/12,5 mg, 10/160/12,5 mg, 10/160/25 mg). W badaniu EXCITE przedstawiono wyniki dla odrębnych subpopulacji leczonych poszczególnymi dawkami skojarzenia AML/VAL/HCTZ. Wyniki te wskazują na istotną statystycznie redukcję ciśnienia tętniczego niezależnie od podawanej dawki, aczkolwiek lepszy efekt terapeutyczny osiągnięto w przypadku większych dawek leków.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie ocenianej interwencji z przyjętym komparatorem. Należy również zauważyć, że wnioskowane wskazanie leku Valtricom dopuszcza stosowanie go tylko u pacjentów, u których wcześniej uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazidem. Tego założenia nie spełnia żadne z włączonych do analizy badań. Podkreślenia wymagają też ograniczenia dotyczące samych badań, takie jak możliwość zwiększenia dawki lub dodania innego leku hipotensyjnego w badaniu EI-Etriby 2020 czy rozbieżności populacyjne w badaniu Xie 2014 pomiędzy grupami przyjmującymi terapię jednotabletkową i dwutabletkową, które mogą wpływać na zaburzenie wyników.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie raportowano zgonów. Wśród pacjentów leczonych terapią AML/VAL/HCTZ podawaną w 1 tabletkie zdarzenia niepożądane łącznie wystąpiły u 6,1% pacjentów włączonych do badania EXCITE, u 2,3% pacjentów z badania SIMPLIFY oraz u 9,4% pacjentów biorących udział w badaniu EI-Etriby 2020. Najczęściej były to: obrzęki, zawroty głowy, kaszel, nudności, palpacje, bóle głowy i wzdęcia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza minimalizacji kosztów w 28-dniowym horyzoncie czasowym wykazała

Na uwagę zasługują dwa prawdopodobne warianty analizy wrażliwości: zakładający włączenie do grupy limitowej 45.0 oraz zakładający wpisanie produktów Valtricom na listę 75+.

W analizie podstawowej wnioskodawca przyjął założenie o braku finansowania leku Valtricom w ramach listy 75+, natomiast uwzględnił to finansowanie dla wszystkich technologii opcjonalnych. Zniekształca to wyniki AE,

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił dwa warianty podstawowe analizy wpływu na budżet. W obu założył brak bezpłatnego dostępu do leku Valtricom populacji > 75 r.ż. przy jednoczesnej refundacji technologii opcjonalnych w ramach listy 75+.

Wnioskodawca przeprowadził również analizę dopłat pacjenta w horyzoncie 28 dni terapii.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie znaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Valtricom. Odnaleziono natomiast 3 rekomendacje dotyczące preparatu skojarzonego amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazidu Exforge HCT: dwie francuskie – negatywną z 2010 r. i pozytywną z 2012 r. oraz pozytywną rekomendację australijską. W pozytywnej rekomendacji francuskiej wskazano, że zostanie przeprowadzona ponowna ocena na podstawie wyników porejestacyjnego badania dotyczącego efektów zastosowania leku Exforge HCT w praktyce. Jego wyniki odpowiedzą również na wątpliwości, które spowodowały wydanie negatywnej rekomendacji w 2010 r., w tym związane z możliwością dostosowania dawki, konsekwencjami przerwania leczenia i ryzykiem nadmiernej preskrypcji w populacji z nadciśnieniem łagodnym i umiarkowanym. Należy zauważyć, że rekomendacja australijska dotyczy wskazania innego niż oceniane w niniejszej AWA, tzn. leczenia nadciśnienia, które nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą skojarzenia dwóch leków. We Francji lek Exforge HCT był oceniany we wskazaniu analogicznym jak wnioskowane.

Uwagi dodatkowe

Wątpliwości analityków Agencji budzi wybór substancji czynnej wyznaczającej liczbę DDD w opakowaniu do obliczania wysokości limitu finansowania produktów Valtricom w przypadku wariantu zakładającego utworzenie nowej grupy limitowej.

Z uwagi na fakt, że lek Valtricom może zostać włączony na listę 75+ analogiczne oszacowania przeprowadzono również dla wariantu zakładającego całkowite finansowanie wnioskowanej interwencji w populacji > 75. r.ż.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]. Nie

wiadomo natomiast, jaki sposób zostanie przyjęty w nowej grupie.

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 41. szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p> <p>Na zasadność przyjęcia ww. założeń w ramach wariantu podstawowego analizy wskazuje dotychczasowa praktyka refundacyjna leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił uzasadnienie odmowy przeprowadzenia wskazanych przez AOTMiT obliczeń.</p> <p>Wnioskodawca nie odniósł się do przyjętej wysokości odsetka pacjentów po 75 r.ż.</p>
<p>[REDAKCE]</p>	NIE	<p>Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił wyjaśnienie dla założeń przyjętych w przedłożonej analizie ekonomicznej oraz odmówił przeprowadzenia wskazanych przez AOTMiT obliczeń.</p> <p>[REDAKCE]</p>
<p>3. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wrażliwości należy testować wariant zakładający włączenie wnioskowanego produktu leczniczego do grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny</p>	NIE	<p>Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił wyjaśnienie dla nieuwzględnienia wariantu zakładającego włączenie wnioskowanego produktu leczniczego do grupy limitowej 41.0.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>4. BIA nie zawiera:</p> <p>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);</p> <p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	NIE	<p>W odpowiedzi wnioskodawca wskazał czynniki przemawiające za utworzeniem nowej grupy limitowej opisane w rozdziale 3.1.2.3.</p> <p>Odnosnie możliwości włączenia leku Valtricom na listę 75+, stwierdzono, że wniosek refundacyjny nie dotyczy tej kwestii. Wskazano również, że nie wszystkie produkty złożone zawierające substancje czynne objęte bezpłatnym dostępem dla osób >75 r.ż. znajdują się na tej liście, za przykład podając Candezec Combi.</p>
<p>5. Analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wrażliwości należy testować wariant zakładający włączenie wnioskowanego produktu leczniczego do grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca odmówił testowania takiego wariantu w analizie wrażliwości. Wyjaśnienie wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3. Analitycy Agencji uznali, że wydaje się mało prawdopodobne, by lek Valtricom w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej został włączony do grupy limitowej 41.0 i odstąpił od obliczeń własnych w tym zakresie.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza kliniczna

- Populacja włączonych badań klinicznych nie pokrywa się z populacją wnioskowaną, tzn. nie ogranicza się do chorych których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazidem.

Analiza ekonomiczna

- Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów. Pomimo wezwania do uzupełnienia w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca nie testował [REDACTED].
- Pomimo przeprowadzenia odpowiedniego przeglądu, nie zidentyfikowano innych modeli dotyczących tego samego problemu ekonomicznego. W związku z tym nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

Analiza wpływu na budżet

- Nie przedstawiono obliczeń z perspektywy wspólnej. Z uwagi na współpłacenie zgodnie z Wytycznymi HTA analizę wpływu na budżet należy również przeprowadzić z perspektywy wspólnej.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Assaad Khalil 2015	Assaad-Khali S. H., Najem R., Sison J., Kitchlew A. R., Cho B., Ueng KC., DiTommaso S., Shete A., Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups, <i>Vascular Health and Risk Management</i> , 2015, 11, 71-78.
EI Etriby 2020	Adel Mohamed Kamal El-Etriby & Sameh Rakha (2020): Efficacy and safety of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single pill combination in Egyptian patients with hypertension uncontrolled on any dual therapy: an observational study, <i>Current Medical Research and Opinion</i> , DOI: 10.1080/03007995.2020.1719394
Hagendorff 2013	Hagendorff A., Freytag S., Müller A., Klebs S., Pill Burden in Hypertensive Patients Treated with Single-Pill Combination Therapy – An Observational Study, <i>Advances in Therapy</i> , 2013, 30, 4, 406419.
Hagendorff 2014	Hagendorff A., Kurz I., Müller A., Klebs S., Evaluation of effectiveness and safety of amlodipine/valsartan/ hydrochlorothiazide single-pill combination therapy in hypertensive patients: an observational study, <i>Journal of Drug Assessment</i> , 2014, 3, 1-9.
Khan 2014	Khan W., Moin N., Iktidar S., Sakrani J., Abid R., Afzal J., Maheshwary N., Kumar K., Siddiqi A., Qadir M., Real-life effectiveness, safety, and tolerability of amlodipine/valsartan or amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination in patients with hypertension in Pakistan, <i>Therapeutic Advances in Cardiovascular Diseases</i> , 2014, 8, 2, 45-55.
Sison 2014	Sison J., Assaad-Khalil S. H., Najem R., Kitchlew A. R., Cho B., Ueng KC., Shete A., Knap D., Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study, <i>Current Medical Research and Opinion</i> , 2014, 30, 10, 1937-1945.
Sison 2014b	Sison J., Francisco S. G., Real-World Effectiveness and Safety of Single-pill Combination of Amlodipine/Valsartan and Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide in Patients with Hypertension from the Philippines, <i>Philippine Journal of Internal Medicine</i> , 2014, 52, 4, 1-7.
Xie 2014	Xie L., Frech-Tamas F., Marrett E., Baser O., A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy, <i>Current Medical Research and Opinion</i> , 2014, 30, 12, 2415-2422.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACC/AHA 2017	Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. <i>Hypertension</i> . 2018 Jun;71(6):1269-1324
ESH/ESC 2018	Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym (2018). <i>Nadciśnienie tętnicze w praktyce rok 2018</i> , tom 4, nr 2.
HAS 2010	Transparency committee opinion 31 march 2010 EXFORGE HCT amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide
HAS 2012	Transparency committee opinion 28 march 2012 EXFORGE HCT amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide
HC 2018	Choice of therapy for adults with hypertension without compelling indications for specific agents. Prevention and Treatment; https://guidelines.hypertension.ca/prevention-treatment/uncomplicated-hypertension-therapy/ [dostęp: 26.02.2020]
NICE 2019	NICE guideline. Hypertension in adults: diagnosis and management. 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ng136 ,
PBAC 2010	Public summary document Product: AMLODIPINE (as besylate) with VALSARTAN and HYDROCHLOROTHIAZIDE, tablets. July 2010 PBAC Meeting
PTNT 2019	Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, <i>Nadciśnienia Tętnicze w Praktyce</i> , 2019, 5, 1, 1-86.
Pozostałe publikacje	
AWA.OT.4350.6.Sobycombi (bisoprolol + amlodypina)	Wniosek o objęcie refundacją leku Sobycombi (bisoprolol + amlodypina) we wskazaniach: leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej
AWA Candezek Combi	Analiza Weryfikacyjna Agencji dla leku 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, 2017

Calhoun 2009 Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension*. 2009 Jul;54(1):32-9.

ChPL Valtricom Charakterystyka Produktu Leczniczego Valtricom

Golicki 2017 Golicki G., Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015, 125 (1-2).

Sanchez-Iriso 2019 Sánchez-Iriso E, Errea Rodríguez M3, Cabasés Hita JM1,4. Valuing health using EQ-5D: The impact of chronic diseases on the stock of health. *Health Econ*. 2019 Sep 9.

Szczekliki 2017 Interna Szczekliki 2017, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2017

15. Załączniki

- Zał. 1. Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, listopad 2019;
- Zał. 2. Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza kliniczna, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, listopad 2019;
- Zał. 3. Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza ekonomiczna, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, listopad 2019;
- Zał. 4. Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza wpływu na budżet, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, listopad 2019;
- Zał. 5. Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd (Valtricom) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej względem minimalnych wymagań, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, luty 2020.