

Rekomendacja nr 21/2020

z dnia 11 lutego 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji **pod warunkiem**, że jego stosowanie nie będzie wiązać się ze zwiększeniem wydatków zarówno po stronie płatnika publicznego jak i pacjenta.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z preferowanym komparatorem wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił 4 badania dotyczące skuteczności praktycznej jednotabletkowego preparatu złożonego Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum (AML/VAL/HCTZ). 3 z nich odnoszą się do skuteczności praktycznej u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (EXCITE, SIMPLIFY, EI-Etriby 2020), a jedno badanie (Xie 2014) porównuje stosowanie się do zaleceń lekarza wśród pacjentów przyjmujących skojarzenie trzech leków hipotensyjnych 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 w porównaniu z grupą dwutabletkową, oraz z 89% mniejszą szansą na rezygnację z leczenia w porównaniu z pacjentami przyjmującymi leki przeciwnadciśnieniowe w dwóch tabletkach.

Należy jednak mieć na uwadze, 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 hydrochlorotiazylem. 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.

Zgodnie z powyżej wymienionymi badaniami 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.

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza minimalizacji kosztów w 28-dniowym horyzoncie czasowym wykazała,

[Redacted]

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

[Redacted]

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+.

[Redacted]

Mając na względzie powyższe oraz stanowisko Rady Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem ustalenia takiej ceny leku, aby koszt jego stosowania nie był wyższy dla pacjentów, w porównaniu z obecnie refundowanym

leczeniem, przy jednoczesnym zachowaniu zmniejszenia wydatków ze strony płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

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

- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 5 mg + 160 mg + 12,5 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708627 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosiła [REDACTED];
- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708610 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosiła [REDACTED];
- Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 25 mg, 28 tabl., kod EAN 03838989708634 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosiła [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [REDACTED], lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, w ramach nowej grupy limitowej.

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 złożonych analiz 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.

Problem zdrowotny

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

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.

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%.

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

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

Alternatywna technologia medyczna

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/hydrochlorotiazylu podawaną w dwóch preparatach.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Valtricom jest wskazany w leczeniu 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.

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach 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 tabletkce) z obranym przez siebie komparatorem, czyli terapią skojarzoną amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem podawanymi jednocześnie w dwóch lub trzech oddzielnych preparatach. Dlatego też, w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki badań skuteczności praktycznej dla skojarzenia amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazylu (AML/VAL/HCTZ) podawanego w postaci preparatu jednotabletkowego (SPC, ang. *single pill combination*):

- kohortowe badanie EXCITE (publikacje: Sison 2014, Assaad-Khali 2015, Khan 2014 i Sison 2014b) z grupą kontrolną (AML+VAL w postaci 1 tabletki). Okres obserwacji wynosił 26 (\pm 8) tyg. W ramach publikacji do ramienia AML/VAL/HCTZ włączono 1191 pacjentów. Przedstawiono wyniki jedynie dla ramienia AML/VAL/HCTZ. Jakość badania EXCITE została oceniona na 8 pkt w 8-stopniowej skali NOS;
- jednoramienne badanie SIMPLIFY (publikacje: Hagendorff 2014, Hagendorff 2013 i abstrakt Viriato 2015). Okres obserwacji w badaniu wynosił ok. 12 tygodni. Włączono 7132 pacjentów. Jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE. Jeden punkt odjęto za brak informacji czy pacjenci byli kolejno włączani do badania;
- jednoramienne badanie El-Etriby 2020 – okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Włączono 1080 pacjentów. Jakość badania została oceniona na 6/8 pkt wg skali NICE. Po jednym punkcie odjęto za brak wyników dla poszczególnych podgrup pacjentów oraz za brak informacji czy pacjenci byli kolejno włączani do badania.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badania (Xie 2014) przeprowadzonego wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym, porównujące *compliance* w przypadku stosowania schematów leczenia obejmujących przyjmowanie trzech różnych substancji czynnych (amlodypiny, hydrochlorotiazydu i walsartanu/olmesartanu) w różnej postaci: jedna tabletka (zawierająca trzy substancje czynne), dwie tabletki (jedna zawierająca dwie substancje czynne, a druga – jedną) lub trzy tabletki (pojedyncze substancje czynne w każdej). Do analizy włączono 17 465 chorych, w tym 8 516 (48,8%) chorych przyjmujących jedną tabletkę (m. in. AML/VAL/HCTZ), 7 842 (44,9%) chorych przyjmujących dwie tabletki i 1 107 (6,3%) chorych przyjmujących trzy tabletki. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego pozytywnego punktu końcowego,
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans.

Skuteczność

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

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 ocenianym prezentacjom leku Valtricom (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.

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 El-Etriby 2020 – 76,9%.

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%.

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. Przestrzeganie zaleceń lekarskich oceniano wg odsetka pacjentów z PDC $\geq 80\%$ (PDC – ang. *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 wyższą o 82% szansą uzyskania PDC $\geq 80\%$ w porównaniu z grupą przyjmującą terapię w postaci dwóch tabletek – OR=1,82 (95% CI: 1,71; 1,94), a NNT= 7 (95% CI: 7; 8). W grupie pacjentów przyjmujących terapię jednotabletkową zaobserwowano również istotnie statystycznie mniejszą o 44% szansę rezygnacji z leczenia w porównaniu z grupą pacjentów przyjmującą terapię dwutabletkową – OR=0,56 (95% CI: 0,51; 0,61), a NNT=14 (95% CI: 12; 16).

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 (ang. *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.

Bezpieczeństwo

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.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należało:

- W badaniu EXCITE: obrzęk, obrzęk obwodowy, kaszel, ból głowy;
- W badaniu SIMPLIFY: obrzęk obwodowy, zawroty głowy, obrzęk, nudności, ból głowy, świąd, wysypka;
- W badaniu EI-Etriby 2020: obrzęk kostek, obrzęk kończyn dolnych, palpacje, ból głowy, zawroty głowy, wzdęcia.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników ma wpływ brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu złożonego z trzech substancji czynnych (amlodypina, walsartan, hydrochlorotiazyd) w postaci jednej tabletki w porównaniu z wybranym komparatorem. Dodatkowo we wszystkich włączonych 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.

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W badaniu EI-Etriby 2020 dozwolone było zwiększenie dawki lub dodanie innego leku przeciwnadciśnieniowego (mała dawka) według uznania lekarza prowadzącego leczenie;
- W badaniu EI-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 CDS, a także występowały u nich różnice w chorobach współistniejących.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w 28-dniowym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

W modelu uwzględniono wyłącznie koszty leków. Pozostałe koszty (działań niepożądanych, podania leków, monitorowania leczenia) uznano za nieróżnicujące. W ramach analizy wnioskodawca założył:

- włączenie wnioskowanego leku do nowej grupy limitowej,
- Valtricom nie zostaje włączony na listę 75+, a koszty technologii alternatywnych uwzględniają, że część chorych otrzymuje je bezpłatnie.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Valtricom u jednego pacjenta we wnioskowanym wskazaniu w miejsce politerapii AML i VAL+HCTZ

w 28-dniowym horyzoncie czasowym.

Z perspektywy wspólnej, terapia lekiem Valtricom

w ujęciu 28-dniowym u jednego pacjenta.

Analiza perspektywy pacjenta zaprezentowana w analizach wnioskodawcy wykazała, że zastąpienie politerapii AML+VAL+HCTZ lekiem Valtricom w perspektywie 28 dni

Zgodnie z analizą wrażliwości w ramach perspektywy NFZ

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Ograniczenia

Tak jak w przypadku analizy klinicznej, kluczowym ograniczeniem jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem.

Dodatkowo należy mieć na uwadze, że wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął wariant, w którym oceniana interwencja zostanie włączona do nowej grupy limitowej,

[Redacted text]

W związku z powyższym Agencja przeprowadziła obliczenia własne;

Obliczenia własne Agencji

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, dlatego też zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena 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 wynosi:

[Redacted text block]

- [redacted]
- [redacted]

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika. [redacted]

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty leków. [redacted]

[redacted] W ramach oszacowań uwzględniono refundację technologii opcjonalnych w ramach listy 75+, jednocześnie zakładając, że Valtricom nie zostanie włączony na tę listę.

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

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.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- W ramach analizy podstawowej wnioskodawca nie uwzględnił finansowania wnioskowanej interwencji w populacji > 75. r.ż.

Obliczenia własne Agencji

[redacted] 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]

[redacted]

- [redacted];
- [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach racjonalizacji wydatków, wnioskodawca proponuje wygenerowanie oszczędności poprzez częstsze korzystanie pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od limitu.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia nadciśnienia tętniczego:

- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) 2019;
- European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) 2018;
- American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) 2017;
- Hypertension Canada (HC) 2018;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019.

Odnalezione 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.

W wyniku wyszukiwania nie znaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Valtricom. Odnaleziono natomiast 3 rekomendacje dotyczące preparatu skojarzonego amlodypiny, walsartanu i hydrochlorotiazydu Exforge HCT:

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2010 – zgodnie z treścią 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.
- HAS 2012 r. – zgodnie z treścią HAS rekomenduje refundację leku Exforge HCT na poziomie 65% 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.
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2010 – zgodnie z treścią 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.01.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1837.2019.2.MN; PLR.4600.1838.2019.2.MN; PLR.4600.1839.2019.2.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Valtricom (amlodipinum + valsartanum + hydrochlorothiazidum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2020 z dnia 9 marca 2020 roku w sprawie oceny leku Valtricom (amlodipinum + valsartanum + hydrochlorothiazidum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2020 z dnia 9 marca 2020 roku w sprawie oceny leku Valtricom (amlodipinum + valsartanum + hydrochlorothiazidum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
2. Raport nr OT.4330.2.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Valtricom (Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji