



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

Wniosek o objęcie refundacją
leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina)
we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-4350-06/2012

Data ukończenia: 15 lutego 2013

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia, [REDACTED]

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

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	TAK – 21.01.2013	brak deklaracji	TAK
[REDACTED]	TAK – 21.01.2013	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	TAK – 22.01.2013	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	NIE	nd	nd
[REDACTED]	TAK – 21.01.2013	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK – 09.01.2013	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	nd	nd

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej: [REDACTED]

[REDACTED]

Wykaz skrótów

<p>ACEI - (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i>) inhibitory konwertazy angiotensyny</p> <p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AML – amlodypina</p> <p>ARB – (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>) inhibitory receptora angiotensyny</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>BB – (ang. <i>beta blocker</i>) beta blokery, beta adrenolityki</p> <p>BP – (ang. <i>blood pressure</i>) – ciśnienie tętnicze</p> <p>CCB – (ang. <i>calcium channel blocker</i>) antagoniści kanału wapniowego</p> <p>CHD - (ang. <i>coronary heart diseases</i>) choroby niedokrwienne serca</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>DBP - (ang. <i>diastolic blood pressure</i>) – ciśnienie rozkurczowe</p> <p>FEL - felodypina</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2011 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>LIZI – lizynopril</p> <p>LIZI-AML - produkt złożony lizynoprylu i amlodypiny</p> <p>LIZI+AML - terapia skojarzona oddzielnymi preparatami lizynoprylu i amlodypiny</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>OZW - ostry zespół wieńcowy</p> <p>PERI – peryndopryl</p> <p>PERI-AML - produkt złożony peryndoprylu i amlodypiny</p> <p>PERI+AML - terapia skojarzona oddzielnymi preparatami peryndoprylu i amlodypiny</p> <p>RAM – ramipryl</p> <p>RAM-AML – produkt złożony amlodypiny i ramiprylu</p> <p>RAM+AML – terapia skojarzona oddzielnymi preparatami amlodypiny i ramiprylu</p> <p>RAM-FEL – produkt złożony ramiprylu i felodypiny</p> <p>RAM+FEL - terapia skojarzona oddzielnymi preparatami ramiprylu i felodypiny</p> <p>SBP - (ang. <i>systolic blood pressure</i>) ciśnienie skurczowe</p> <p>TIA – (ang. <i>transient ischemic attack</i>) przemijający atak niedokrwienny</p> <p>Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)</p> <p>Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p>RR – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p>Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p>Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej</p>
--

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	39
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	42
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	42
4. Ocena analizy ekonomicznej	44
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	44
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	44
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	59
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	59
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	59
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	62
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	66
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	67
5. Ocena analizy wpływu na budżet	68
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	71
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	73
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	68
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	79
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	79
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	79
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	80
9.1. Rekomendacje kliniczne	80
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	80
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	80
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	81
11. Opinie ekspertów.....	82
12. Kluczowe informacje i wnioski	84
13. Źródła.....	88
14. Załączniki	90

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-460-14222-5/JA/12 (10.12.2012)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku**
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: **Egiramlon (ramiprilum + amlodipinum), kapsułki twarde:**
5 + 10 mg, 30 kapsułek (EAN: 59099909366809);
5 + 5 mg, 30 kapsułek (EAN: 59099909366779),
10 + 5 mg, 30 kapsułek, (EAN: 59099909366854);
10 + 10 mg, 30 kapsułek, (EAN: 59099909366885)

Wnioskowane wskazanie: **nadciśnienie tętnicze**

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
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

██████████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

5 + 10 mg, 30 kapsułek (EAN: 59099909366809) - ██████████

5 + 5 mg, 30 kapsułek (EAN: 59099909366779) - ██████████

10 + 5 mg, 30 kapsułek, (EAN: 59099909366854) - ██████████

10 + 10 mg, 30 kapsułek, (EAN: 59099909366885) - ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████ ■ ██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

EGIS Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
H-1165 Budapeszt, Węgry

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

EGIS Pharmaceuticals PLC

Pełnomocnik w Polsce:

EGIS POLSKA Sp. z o.o.
ul. 17 Stycznia 45 D
02-146 Warszawa

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny
Sumilar (Ramiprilum, Amlodipinum), kapsułki twarde, 0,01g+0,01g; 0,01g+5mg; 5mg+5mg; 2,5mg+2,5mg; 0,01g+0,01g; 0,01g+5mg; 5mg+0,01g; 5mg+5mg; 2,5mg+2,5mg; 5mg+0,01g	Sandoz Polska Sp. z o.o.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych¹:

ramipryl		amlodypina	
Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny
Adipine	ICN Polfa Rzeszów/Valeant	Ampril 10 mg	Krka
Agen 10	Zentiva	Apo-Rami	Apotex Inc.
Aldan 10	Polfarmex	Axtil	Adamed
Amlodipine Arrow 10 mg	Arrow Poland	Mitrip	Teva Pharmaceuticals Polska
Amlodipine Bluefish	Bluefish	Piramil 5 mg	Sandoz/Lek Polska
Amlodipine Teva	Teva Pharmaceuticals Polska	Polpril	Polpharma
Amlomyl	Ivowen	Rami-A	Arrow Poland
Amlonor	Polfa Pabianice S.A.	Ramicor	Ranbaxy
Amlopin	Sandoz/Lek Polska	Ramipril Pfizer	Pfizer Europe
Amloratio 10	ratiopharm	Ramistad 5	Stada
Amlozek	Adamed	Ramve	Farma-Projekt
Apo-Amlo 10	Apotex Inc.	Tritace 5	Sanofi/Zentiva
Cardilopin	EGIS	Vivace 5 mg	Actavis Polska
Finamlox	Orion		
Lofral- 10	Mepha		
Normodipine	Gedeon Richter		
Norvasc	Pfizer Europe		
Tenox	Krka Polska		
Vilpin	Teva Pharmaceuticals Polska		

¹ źródło: www.mp.pl; uwzględniono tylko podstawowa alternatywę, tj. terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami amlodypiny i ramiprylu.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10 grudnia 2012 r. znak: MZ-PLR-460-14222-5/JA/12 (data wpływu do AOTM 13 grudnia 2012 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Egiramlon (ramiprilum + amlodipinum), kapsułki twarde; 5 + 10 mg, 30 kapsułek (EAN: 59099909366809); 5 + 5 mg, 30 kapsułek (EAN: 59099909366779), 10 + 5 mg, 30 kapsułek, (EAN: 59099909366854); 10 + 10 mg, 30 kapsułek, (EAN: 59099909366885); we wskazaniu: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego.

Do wniosku refundacyjnego dołączono następujące analizy:

■ Analiza problemu decyzyjnego.

■ Analiza kliniczna.

• Analiza ekonomiczna.

• Analiza wpływu na system ochrony zdrowia:

Pismem z dnia 04 stycznia 2013 r., znak: AOTM-DS-4350-06(13)/AW/2012 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Egiramlon względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388). Pismem z dnia 09 stycznia znak: MZ-PLR-460-15784-3/JA/12 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu wnioskującego o objęcie refundacją Egiramlon w ocenianym wskazaniu, firmy EGIS POLSKA Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień.

Pismem z dnia 21 stycznia 2013 r., (data wpływu do Agencji 22 stycznia 2013 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Egiramlon, przedłożone przez firmę EGIS POLSKA Sp. z o.o. w postaci dokumentu odnoszącego się do poszczególnych podnoszonych kwestii.

W złożonym wniosku, jako argumenty za niezwłocznym objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazuje szereg okoliczności:

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji, we wskazaniu nadciśnienie tętnicze, były następujące produkty lecznicze:

- peryndopryl, dla którego RK, jak i Prezes, uznali za niezasadne usunięcie lub zmianę poziomu i sposobu finansowania;
- aliskiren, który uzyskał negatywne Stanowisko RK w sprawie finansowania w ramach WLR;
- nebiwolol, karwedylol, walsartan/hydrochlorotiazyd oraz telmisartan/hydrochlorotiazyd, które uzyskały pozytywne stanowiska RK w sprawie finansowania w ramach WLR.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
PERYNDOPRYL			
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum”	<p>Stanowisko RK nr 93/2011 z dnia 24 października 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 78/2011 z dnia 24 października 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadną zmianę sposobu i poziomu finansowania świadczenia polegającą na utworzeniu jednej grupy limitowej dla wszystkich zarejestrowanych i dopuszczonych inhibitorów konwertazy angiotensyny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Peryndopryl jest lekiem o wykazanej skuteczności i dopuszczalnym bezpieczeństwie we wskazaniach: leczenie nadciśnienia tętniczego i leczenie stabilnej choroby wieńcowej. Efektywność kliniczna peryndoprylu w wymienionych wskazaniach jest porównywalna do efektywności pozostałych leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny i RK nie widzi podstaw do usunięcia omawianego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych..</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę poziomu i sposobu finansowania świadczenia polegającą na utworzeniu jednej grupy limitowej dla wszystkich zarejestrowanych i dopuszczonych do obrotu inhibitorów konwertazy angiotensyny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Peryndopryl jest lekiem o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie we wskazaniach: leczenie nadciśnienia tętniczego oraz leczenie stabilnej choroby wieńcowej. Wyniki większości zidentyfikowanych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania peryndoprylu jednoznacznie wskazują, że jego efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania są porównywalne z efektywnością kliniczną i bezpieczeństwem pozostałych leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny.</p>
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum”	<p>Stanowisko RK nr 98/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 82/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Z przedstawionych dowodów naukowych wynika, że peryndopryl jest lekiem o wykazanej skuteczności i dopuszczalnym bezpieczeństwie we wskazaniach: leczenie nadciśnienia tętniczego i leczenie stabilnej choroby wieńcowej. Efektywność kliniczna peryndoprylu w wymienionych wskazaniach jest porównywalna do efektywności pozostałych leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny i RK nie widzi podstaw do usunięcia omawianego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Peryndopryl jest lekiem o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie we wskazaniach: leczenie nadciśnienia tętniczego oraz leczenie stabilnej choroby wieńcowej. Wyniki większości zidentyfikowanych</p>

		<p>świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani do zmiany sposobu lub poziomu jego finansowania.</p> <p>Rada uchyliła poprzednią uchwałę dotyczącą finansowania peryndoprylu (stanowisko z dnia 24 października 2011 roku), ze względu na jej nieadekwatność do aktualnego sposobu wyznaczania limitu dla grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny.</p>	<p>badania klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania peryndoprylu jednoznacznie wskazują, że jego efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania są porównywalne z efektywnością kliniczną i bezpieczeństwem pozostałych leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny. Nieadekwatność wcześniejszego, przyjętego w dniu 24 października br., stanowiska Rady Konsultacyjnej (nr 93/2011) odnośnie aktualnego sposobu wyznaczania limitu dla grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny spowodowała uchylenie tego stanowiska przez Radę. Pociągnęło to za sobą konieczność rewizji rekomendacji nr 78/2011 Prezesa Agencji.</p>
ALISKIREN			
Aliskiren (Rasilez®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego	Stanowisko RK nr 21/06/2009 z dnia 16 marca 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych aliskirenu (Rasilez®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Aliskiren jest nowym lekiem charakteryzującym się unikalnym mechanizmem działania poprzez blokowanie reniny. Dostępne badania kliniczne tego leku wskazują na podobną do innych leków blokujących układ renina-angiotensyna redukcję ciśnienia tętniczego oraz podobny profil bezpieczeństwa. Dotyczą one jednak zbyt krótkiego okresu leczenia, co nie pozwala na pełną ocenę efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii. Obecnie brak danych na temat wpływu aliskirenu na twarde punkty końcowe w postaci zdarzeń sercowo-naczyniowych, stanowiących główne powikłania i powód leczenia nadciśnienia tętniczego. Przedstawiona analiza ekonomiczna nie pozwala na wnioskowanie co do efektywności kosztowej. Natomiast koszt terapii jest wysoki i nie znajduje uzasadnienia w lepszej efektywności klinicznej. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania aliskirenu ze środków publicznych.</p>	nd
NEBIWOLOL			
Nebiwolol (Nedal®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca	Stanowisko RK nr 44/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego nebiwolol (Nedal®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca, w ramach wykazu leków refundowanych z 30% odpłatnością, z limitem na poziomie</p>	nd

		<p>najtańszego leku w tej grupie</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nebiwolol jest kolejnym lekiem z grupy selektywnych beta-adrenolityków, który wyróżnia się dodatkowym działaniem rozszerzającym naczynia obwodowe poprzez wpływ na procesy syntezy tlenku azotu, lek ten wykazał się skutecznością u chorych z niewydolnością serca w podeszłym wieku w szerokim przedziale frakcji wyrzucania lewej komory, brak jednak danych na jego przewagę w zakresie efektywności klinicznej nad innymi lekami z tej grupy (karwedilolem i bisoprololem). Nedal® jest lekiem generycznym, w związku z czym może być refundowany z limitem ceny na poziomie najtańszego leku w tej grupie.</p>	
<p>w sprawie zasadności zakwalifikowania leku nebiwolol (Nebicard®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej niewydolności serca, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Stanowisko RK nr 71/22/2010 z dnia 18 października 2010r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Nebicard® (nebiwolol), w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca, w ramach wykazu leków refundowanych z 30% odpłatnością, z limitem na poziomie najtańszego leku w tej grupie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nebiwolol, w postaci preparatu Nedal®, był już pozytywnie oceniony przez Radę w obydwu wskazaniach. Ponieważ obecnie oceniany wniosek nie zawierał nowych, istotnych danych dotyczących nebiwololu, Rada uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Nebicard® na zasadach podobnych do preparatu Nedal®.</p>	<p>nd</p>
KARWEDYLLOL			
<p>w sprawie zasadności zakwalifikowania leku carvedilol (Vivacor®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Stanowisko RK nr 78/23/2010 z dnia 8 listopada 2010r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Vivacor® (carvedilol) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu innych leków w tej grupie (betaadrenolityków III generacji).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że karwedylol jest skutecznym i bezpiecznym lekiem hipotensyjnym, szczególnie wskazanym dla pacjentów cierpiących na zaburzenia metaboliczne. Karwedylol natomiast nie różni się istotnie od innych betaadrenolityków III generacji stosowanych w leczeniu hipotensyjnym wobec czego nie ma uzasadnienia wyższy koszt terapii tym</p>	<p>nd</p>

		lekiem.	
WALSARTAN / HYDROCHLOROTIAZYD oraz TELMISARTAN / HYDROCHLOROTIAZYD			
w sprawie finansowania ze środków publicznych walsartanu z hydrochlorotiazylem i telmisartanu z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego	Stanowisko RK nr 39/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK 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>	nd

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Nadciśnieniem tętniczym określa się podwyższone ciśnienie krwi w układzie tętniczym krążenia dużego. (Szczeklik 2012)

Podstawą rozpoznania nadciśnienia tętniczego jest stwierdzenie w prawidłowo wykonanym pośrednim pomiarze ciśnienia krwi:

- średnie wartości BP (wyliczone co najmniej z dwóch pomiarów dokonanych podczas **co najmniej dwóch** różnych wizyt), są równe lub wyższe niż **140 mm Hg** dla ciśnienia skurczowego (SBP) i/lub **90 mm Hg** dla rozkurczowego (DBP).
- średnie wartości BP (wyliczone z dwóch pomiarów dokonanych podczas **jednej wizyty**), są równe lub wyższe niż **180 mm Hg** dla SBP i/lub **110 mm Hg** dla DBP, po wykluczeniu czynników podwyższających wartości ciśnienia, na przykład: lęku, bólu, spożycia alkoholu.
- na podstawie wiarygodnych danych z wywiadów lub dokumentacji pacjenta (wartości BP lub fakt zażywania leków hipotensyjnych). (PTNT 2011)

Klasyfikację nadciśnienia tętniczego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Klasyfikacja wartości nadciśnienia tętniczego według zaleceń ESH/ESC, przyjętych w Polsce przez PTNT

Kategoria	Ciśnienie skurczowe [mmHg]	Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]	
Ciśnienie optymalne	<120	i	<80
Ciśnienie prawidłowe	120-129	i/lub	80-84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130-139	i/lub	85-89
Nadciśnienie 1. stopnia	140-159	i/lub	90-99
Nadciśnienie 2. stopnia	160-179	i/lub	100-109
Nadciśnienie 3. stopnia	≥180	i/lub	≥110

Izolowane nadciśnienie skurczowe*	≥140	i	<90
-----------------------------------	------	---	-----

* – stopnie 1., 2., 3. w zależności od wartości ciśnienia skurczowego

Inną klasyfikację nadciśnienia tętniczego proponuje amerykański *Joint National Committee (JNC)*. Klasyfikacja ta nie zawiera podziału na wysokie-prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi, zastępując je określeniem - stan przednadciśnieniowy oraz wyróżnia jedynie dwa stopnie nadciśnienia tętniczego.

Tabela 3 Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego według zaleceń amerykańskiego Joint National Committee (JNC 2003)

Klasyfikacja	Ciśnienie skurczowe krwi [mm Hg]	Ciśnienie rozkurczo we krwi [mm Hg]	Modyfikacja stylu życia	Wstępne leczenie	
				Bez istotnego wskazania	Z konkretnym wskazaniem
Prawidłowe	<120	i <80	Zalecana	Niewskazane stosowanie leków hipotensyjnych	Leki stosowane w chorobach współistniejących
Stan nadciśnieniowy	120-139	lub 80-89	Tak		
Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	140-159	lub 90-99	Tak	Diuretyki tiazydowe dla większości pacjentów, możliwość zastosowania ACEI, ARB, BB, CCB lub kombinacji tych leków	Leki stosowane w współistniejących chorobach, inne leki przeciwnadciśnieniowe (diuretyki, ACEI, ARB, BB, CCB) w zależności od potrzeby
Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	≥160	lub ≥100	Tak	Skojarzenie dwóch leków dla większości pacjentów* (zwykle diuretyki tiazydowe i ACEI lub ARB lub BB lub CCB)	

ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB – inhibitory receptora angiotensyny; BB – beta blokery; CCB – antagoniści kanału wapniowego

Epidemiologia

Według badania *NATPOL 2011*, aktualnie na nadciśnienie tętnicze choruje 10,5 milionów Polaków (ok. 32%) w tym 9,5 mln w wieku 18-79 lat i prawie 1 mln osób powyżej 80 lat. Aż 3 mln (ok. 30%) Polaków nie zdaje sobie sprawy z choroby.

Etiologia i patogeneza

Nadciśnienie tętnicze należy do schorzeń o niejednorodnej etiologii. W ponad 90% nie udaje się ustalić przyczyny choroby i wówczas określa się je jako pierwotne. W rozwoju nadciśnienia pierwotnego biorą udział różne czynniki genetyczne i środowiskowe.

Nadciśnienie wtórne rozwija się na podłożu innych schorzeń. Najczęstszymi schorzeniami przyczyniającymi się do rozwoju nadciśnienia tętniczego wtórnego są choroby miększu nerek, zwężenie tętnicy nerkowej, schorzenia endokrynologiczne, przyjmowanie niektórych leków, niektóre wady serca (koarktacja aorty, niedomykalność zastawek półksiężycowatych aorty) i choroby układu nerwowego, takie jak guzy i urazy mózgu. (*Szczeklik 2012*)

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny niepowikłanego nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest mało charakterystyczny, w większości przypadków nadciśnienie pierwotne przebiega bezobjawowo. Chorzy często zgłaszają bóle głowy, zaburzenia snu lub łatwe męczenie się. Inne objawy podmiotowe oraz przedmiotowe ujawniają się wraz z rozwojem powikłań narządowych. (*Szczeklik 2012*)

Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne obejmuje (*Szczeklik 2012*):

- określenie wysokości ciśnienia tętniczego,
- ustalenie przyczyny nadciśnienia (pierwotne/wtórne),
- ocenę innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego,
- wykrycie ewentualnych chorób towarzyszących,

- określenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego – karta ryzyka opracowane przez ESH i ESC.

Ocena kliniczna chorych z nadciśnieniem tętniczym powinna opierać się na danych z dokładnie zebranych wywiadów, badania przedmiotowego, badań laboratoryjnych i innych badań diagnostycznych (zależnie od potrzeby). (PTNT 2011) Według Szczeklika, u każdego chorego z nadciśnieniem tętniczym należy wykonać: badania laboratoryjne (morfologia krwi; stężenie w surowicy: sodu, potasu, glukozy(za czczo), kreatyniny, kwasu moczowego, TC, HDL-C, LDL-C oraz TG; badanie ogólne moczu) oraz EKG. (Szczekliki 2012)

Leczenie i cele leczenia

Podstawowym celem prowadzonej terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinno być zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Leczenie nadciśnienia tętniczego powinno prowadzić do obniżenia BP do wartości prawidłowych lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez obniżenie BP do wartości poniżej 140/90 mm Hg u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym u chorych z towarzyszącą cukrzycą, chorobą niedokrwinną serca, przebytym zawałem serca lub udarem.

U pacjentów po 80. roku życia zaleca się ostrożniejsze obniżanie ciśnienia skurczowego do wartości poniżej 150 mm Hg.

Strategia leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna obejmować skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

W przypadku stwierdzenia nadciśnienia 2. i 3. stopnia (BP \geq 160 i/lub 100 mmHg) należy niezwłocznie wdrożyć leczenie farmakologiczne. Przy niższych wartościach ciśnienia może wystarczyć postępowanie nefarmakologiczne. W tym przypadku decyzję o leczeniu farmakologicznym należy podjąć po przeprowadzeniu stratyfikacji ryzyka pacjenta i ocenie efektów postępowania nefarmakologicznego. Aktualne wytyczne PTNT nie sugerują rutynowego wdrażania farmakoterapii u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym i towarzyszącym zespołem metabolicznym, cukrzycą i/lub chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Na leczenie nefarmakologiczne, składają się: normalizacja masy ciała, zachowanie odpowiedniej diety, w tym ograniczenie spożycia alkoholu i soli, ograniczenie spożycia tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, a ponadto zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększenie aktywności fizycznej.

Wybór leku/leków hipotensyjnych powinien uwzględniać: wcześniejsze doświadczenie lekarza w terapii, wpływ leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe, obecność powikłań sercowo-naczyniowych a także innych chorób towarzyszących, wiek i preferencje chorego, możliwość interakcji lekowych i działań niepożądanych, koszt leków i możliwości finansowe pacjenta. (PTNT 2011)

Przebieg naturalny i rokowanie

Nadciśnienie pierwotne może mieć różny przebieg. U niektórych chorych ma charakter chwiejny i nie powoduje powikłań narządowych, u innych od początku ma charakter utrwalony i prowadzi do powikłań sercowo-naczyniowych. Podwyższone ciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej, niewydolności serca, choroby naczyniowo-mózgowej, choroby tętnic obwodowych, niewydolności nerek i migotania przedsionków. (Szczekliki 2012, ESC 2012)

Podwyższone ciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych. Ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych rośnie ok. 2-krotnie, gdy ciśnienie skurczowe jest wyższe o 20 mm Hg lub rozkurczowe wyższe o 10 mm Hg od wartości docelowej. (Szczekliki 2012)

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Egiramlon, 5 mg + 5 mg (Ramiprilum + Amlodipinum), kapsułki twarde, podanie doustne, 30 kaps., w blisterach w tekturowym pudełku, EAN 5909990936779 Egiramlon, 5 mg + 10 mg (Ramiprilum + Amlodipinum), kapsułki twarde, podanie doustne, 30 kaps., w blisterach w tekturowym pudełku, EAN 5909990936809 Egiramlon, 10 mg + 5 mg (Ramiprilum + Amlodipinum), kapsułki twarde, podanie doustne, 30 kaps., w blisterach w tekturowym pudełku, EAN 5909990936854 Egiramlon, 10 mg + 10 mg (Ramiprilum + Amlodipinum), kapsułki twarde, podanie doustne, 30 kaps., w blisterach w tekturowym pudełku, EAN 5909990936885
Substancja czynna	Ramipryl i benzylan amlodypiny

Droga podania	podanie doustne
Mechanizm działania	<p>Ramipryl: Ramiprylat, aktywny metabolit pro leku-ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (enzym konwertujący angiotensynę; kinaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, aktywnej substancji obkurczającej naczynia, a także katalizuje rozkład bradykininy, aktywnej substancji rozszerzającej naczynia. Zmniejszone powstawanie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń. W związku z tym, że angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Podanie ramiprylu powoduje wyraźny spadek obwodowego oporu tętniczego.</p> <p>Amlodypina: Jest antagonistą wapnia, który hamuje napływ jonów wapnia do komórek mięśnia serca i mięśni gładkich naczyń (wolno działający bloker kanału lub antagonistą jonów wapnia). Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego wynika z bezpośredniego działania zmniejszającego napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych.</p>

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej dopuszczone do obrotu są również²:

- Egiramlon, 2,5 mg + 2,5 mg (Ramiprilum-Amlodipinum), kapsułki twarde, 30 kaps., EAN 5909990936748
- Egiramlon, 2,5 mg + 2,5 mg (Ramiprilum-Amlodipinum), kapsułki twarde, 56 kaps., EAN 5909990936755
- Egiramlon, 2,5 mg + 2,5 mg (Ramiprilum-Amlodipinum), kapsułki twarde, 90 kaps., EAN 5909990936762
- Egiramlon, 5 mg + 5 mg (Ramiprilum-Amlodipinum), kapsułki twarde, 56 kaps., EAN 5909990936786
- Egiramlon, 5 mg + 5 mg (Ramiprilum-Amlodipinum), kapsułki twarde, 90 kaps., EAN 5909990936793
- Egiramlon, 5 mg + 10 mg (Ramiprilum-Amlodipinum), kapsułki twarde, 56 kaps., EAN 5909990936830
- Egiramlon, 5 mg + 10 mg (Ramiprilum-Amlodipinum), kapsułki twarde, 90 kaps., EAN 5909990936847
- Egiramlon, 10 mg + 5 mg (Ramiprilum-Amlodipinum), kapsułki twarde, 56 kaps., EAN 5909990936861
- Egiramlon, 10 mg + 5 mg (Ramiprilum-Amlodipinum), kapsułki twarde, 90 kaps., EAN 5909990936878
- Egiramlon, 10 mg + 10 mg (Ramiprilum-Amlodipinum), kapsułki twarde, 56 kaps., EAN 5909990936892
- Egiramlon, 10 mg + 10 mg (Ramiprilum-Amlodipinum), kapsułki twarde, 90 kaps., EAN 5909990936908

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	zdecentralizowana
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	<p>W Polsce: 18 stycznia 2012 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nr 19611 (5mg + 5mg) • Nr 19612 (5mg + 10mg) • Nr 19613 (10mg + 5mg) • Nr 19614 (10mg + 10mg)
Wnioskowane wskazanie	<p>Nadciśnienie tętnicze</p> <p>(zgodnie z ChPL: w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach)</p>
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	1 kapsułka/dobę o określonej mocy, o tej samej porze, niezależnie od posiłku

² OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW LECZNICZYCH z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej., http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/6/akt.pdf

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	<p><u>Związane z stosowaniem ramiprylu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub jeśli obrzęk naczynioruchowy wystąpił podczas wcześniejszego stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA), - pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, - znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki, - drugi i trzeci trymestr ciąży, - pacjenci z niedociśnieniem lub niestabilni hemodynamicznie. <p><u>Związane z stosowaniem amlodypiny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężkie niedociśnienie, - wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny), - zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty znacznego stopnia), - niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego. <p><u>Związane z stosowaniem produktu leczniczego Egiramlon®:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na amlodypinę, pochodne dihydropirydyny, ramipryl, inhibitory ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Lek nie został zarejestrowany w danym wskazaniu przez FDA.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Egiramlon, 5 mg + 5 mg: [redacted] Egiramlon, 5 mg + 10 mg: [redacted] Egiramlon, 10 mg + 5 mg: [redacted] Egiramlon, 10 mg + 10 mg: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted] [redacted] [redacted] 3. [redacted] [redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Według odnalezionych polskich rekomendacji klinicznych, leczenie nadciśnienia I stopnia należy rozpocząć od zmiany stylu życia oraz farmakoterapii opartej na jednej z 5 głównych grup leków hipotensyjnych: diuretyki tiazydowe, β -adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II (ARB, sartany). W przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego lub w nadciśnieniu 2. lub 3. stopnia korzystne jest zastosowanie terapii skojarzonej z dwóch preparatów, przy czym podstawowe połączenia obejmują: ACEI + antagonistę wapnia, ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, ARB + diuretyk tiazydowy, ARB + antagonistę wapnia. U ok. 20% pacjentów konieczne może być skojarzenie trzech leków. Wybór leków, zarówno do monoterapii, jak i terapii skojarzonej, zależy od spodziewanych korzyści pozahipotensyjnych w przypadku określonych powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych nadciśnienia tętniczego lub chorób towarzyszących.

Istnieje szereg sytuacji klinicznych, w których zgodnie z wytycznymi, korzystne może być zastosowanie tak inhibitorów konwertazy angiotensyny, jak i antagonistów wapnia (pochodnych dihydropirydyny): choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, zespół metaboliczny, albuminuria/białkomocz, nadciśnienie tętnicze w wieku podeszłym, izolowane nadciśnienie skurczowe.

Stosowanie preparatów złożonych, w świetle polskich wytycznych, pozwala na zwiększenia skuteczności leczenia, uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Jednocześnie mniejsze dawki zastosowane w preparacie złożonym, minimalizują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków.

Międzynarodowe wytyczne różnią się w detalach, są jednak spójne co do zasady, by wybierać lek lub skojarzenie leków odpowiadające sytuacji klinicznej danego pacjenta. Szczegółowe rekomendacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Skojarzenie blokera kanału wapniowego i ACEI, jest w większości wytycznych wymieniane jako jedno z podstawowych.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTNT, 2011	<p>W przypadku stwierdzenia nadciśnienia 2. lub 3. stopnia (BP \geq 160 i/lub 100 mm Hg) potwierdzonego kilkoma pomiarami, można niezwłocznie wdrożyć leczenie farmakologiczne, a pełną ocenę profilu ryzyka przeprowadzić w następnej kolejności. Przy niższych wartościach ciśnienia należy wdrożyć postępowanie nefarmakologiczne, a decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego powinna zostać podjęta po dokonaniu pełnej stratyfikacji ryzyka pacjenta i ocenie efektów postępowania nefarmakologicznego. Aktualne zalecenia nie sugerują konieczności rutynowego wdrażania farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym (130–139/85–89 mm Hg) i towarzyszącym zespołem metabolicznym, cukrzycą i/lub chorobami układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał serca lub udar). Postępowanie nefarmakologiczne polegające na zmianie stylu życia stanowi nieodzowny element terapii nadciśnienia tętniczego i powinno zostać wdrożone u wszystkich chorych.</p> <p>Leki I rzutu: Leczenie nadciśnienia tętniczego (niepowikłanego) można rozpocząć od preparatów z pięciu głównych grup leków hipotensyjnych (leki I rzutu o udowodnionym korzystnym wpływie na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych):</p> <ul style="list-style-type: none"> • diuretyki tiazydowe • β-adrenolityki • antagoniści wapnia • inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) • leki blokujące receptor AT₁ dla angiotensyny II (ARB, sartany) <p>Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – efekt hipotensyjny u 50-60% chorych – zwiększanie dawki do maksymalnej w niewielkim stopniu poprawia efekt obniżenia ciśnienia, zwiększa ryzyko działań niepożądanych – w nadciśnieniu 1. stopnia – leki o wysokim wskaźniku T/P, które zapewniają lepszą kontrolę ciśnienia krwi przez całą dobę, pozwalają na dawkowanie raz na dobę jednej tabletki – u pacjentów młodszych: skuteczniejsze β-adrenolityki, leki blokujące układ RAA, – u pacjentów starszych: diuretyki tiazydowe i antagoniści wapnia <p>W grupie antagonistów wapnia podkreślono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny u osób: z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, starszych, z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Są także preferowane w II linii leczenia pacjentów z : chorobą niedokrwienną serca, cukrzycą, zespołem metabolicznym, albuminurią/białkomoczem, a także w ciąży (tylko nifedypina).</p> <p>ACEI są preferowane w I linii leczenia nadciśnienia tętniczego pacjentów z przerostem lewej komory serca, przebyłym zawałem serca, niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca (preferowany peryndopryl i ramipryl), zespołem metabolicznym, cukrzycą, albuminurią/białkomoczem, przewlekłą chorobą nerek/cukrzycową/niecukrzycową chorobą nerek, niewydolnością nerek, zaburzeniami potencji. Jako leki II wyboru są preferowane w przypadku: przebytego udaru (w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym), u osób w podeszłym wieku, w tym także po 80. roku życia, w izolowanym nadciśnieniu skurczowym.</p> <p>Leczenie skojarzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nadciśnienie 2. i 3. stopnia – podstawowe połączenia dwulekowe: <ul style="list-style-type: none"> • ACEI + antagonistą wapnia • ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny

		<ul style="list-style-type: none"> • ARB + diuretyk tiazydowy • ARB + antagonist wapnia <p>– ACEI + β-adrenolityk – u pacjentów z nadciśnieniem i powikłaniami sercowymi (choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca)</p> <p>– leki blokujące RAA + diuretyki oszczędzające potas – ostrożnie, możliwa hiperkaliemia</p> <p>– antagonist wapnia + diuretyk tiazydowy oraz β-adrenolityk + antagonist wapnia (pochodna dihydropirydyny) – rzadziej stosowane, głównie w przypadku przeciwwskazań do leków blokujących układ RAA</p> <p>niezalecane połączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-adrenolityk + diuretyk tiazydowy – zwiększone ryzyko zaburzeń metabolicznych oraz rozwoju cukrzycy, mniej efektywna prewencja ryzyka sercowo-naczyniowego • ACEI + sartan – zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek, brak dodatkowych korzyści • antagoniści wapnia (werapamil i diltiazem) + β-adrenolityki – sprzyjają bradykardii i niewydolności serca • diuretyki + α-adrenolityki – hipotonia ortostatyczna <p>– 20% pacjentów do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia krwi wymaga co najmniej 3 preparatów</p> <p>– w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym podstawową terapią trójlekową jest: lek blokujący układ RAA + antagonist wapnia + diuretyk tiazydowy</p> <p>Preparaty złożone:</p> <p>-</p> <p>– w celu zwiększenia skuteczności leczenia, uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych</p> <p>– stosowanie preparatów złożonych w mniejszych dawkach zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego, jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków</p> <p>– u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i/lub chorobami współistniejącymi, kiedy korzystne jest jednoczesne działanie obu składowych</p> <p>Zalecana jest indywidualizacja strategii leczenia farmakologicznego. Ważne znaczenie ma wybór terapii pierwszego rzutu, ze względu na potencjalne korzyści pozahipotensyjne w przypadku określonych powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych nadciśnienia tętniczego lub chorób towarzyszących.</p> <p>Aktualnie nie zaleca się stosowania w pierwszym i drugim rzucie leków z innych grup farmakologicznych, na przykład α-adrenolityków, antagonistów aldosteronu, agonistów receptorów imidazolowych czy innych leków o działaniu ośrodkowym. Nie wyklucza to jednak ich stosowania w terapii skojarzonej w przypadku istnienia indywidualnych wskazań, na ogół jako leków III i IV rzutu.</p>
<p>Wik. Brytania</p>	<p>NICE, 2011</p>	<p>1. etap leczenia:</p> <p>– u osób < 55 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub tanie blokery receptora angiotensyny II (ARB), jeśli inhibitor ACE nie jest tolerowany (np. z powodu kaszlu) • nie należy łączyć inhibitorów ACE z ARB <p>– u osób > 55 lat oraz rasy czarnej – pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • blokery kanału wapniowego • diuretyki tiazydopodobne, gdy terapia za pomocą brokerów kanału wapniowego nie jest odpowiednia np. z powodu obrzęku lub nietolerancji lub gdy istnieją dowody na niewydolność serca lub wysokie ryzyko niewydolności serca <p>– w przypadku rozpoczynania lub zmiany terapii diuretykiem zaleca się diuretyk tiazydopodobny jak chlortalidon lub indapamid zamiast klasycznego diuretyku tiazydowego jak bendroflumetiazyd czy hydrochlorotiazyd</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - u osób leczonych bendroflumetiazydem lub hydrochlorotiazydem oraz których ciśnienie krwi jest stabilne i dobrze kontrolowane zaleca się kontynuację terapii tymi lekami - w leczeniu pierwszego rzutu <u>nie</u> są preferowane β-blokery, ich użycie może być rozważone zwłaszcza u: osób z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II; kobiet w wieku rozrodczym; osób z objawami zwiększonej aktywności układu współczulnego - w przypadku rozpoczętej terapii za pomocą β-bloker, gdy wymagane jest dodanie drugiego leku, zaleca się dołączyć bloker kanału wapniowego zamiast diuretyka tiazydowego w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju cukrzycy <p>2. etap leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>bloker kanału wapniowego + ACEI / ARB</u>, gdy ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane na 1. etapie leczenia - diuretyk tiazydopodobny zamiast bloker kanału wapniowego, gdy nie jest on odpowiedni w 2. etapie leczenia z powodu np. obrzęku lub nietolerancji, lub u osób z niewydolnością serca lub dużym ryzykiem niewydolności serca - osoby rasy czarnej – pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego: preferowany antagonist receptor angiotensyny II zamiast ACEI w skojarzeniu blokerem kanału wapniowego <p>3. etap leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ACEI / ARB + antagonist kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny, gdy wymagana terapia za pomocą 3 leków <p>4. etap leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku osób, u których po leczeniu optymalną lub najlepiej tolerowaną dawką inhibitora konwertazy angiotensyny lub bloker receptora angiotensyny II z blokerem kanału wapniowego i diuretykiem, ciśnienie krwi pozostaje wyższe niż 140/90 mmHg, zaleca się rozważanie podania czwartego leku przeciwnadciśnieniowego i/lub zasięgnięcie opinii ekspertów
Świat	International Society of Hypertension, WHO, 2007	<p>Wszystkie osoby z ciśnieniem krwi $\geq 160/100$ mmHg, lub w mniejszym stopniu podwyższonym ciśnieniem krwi z powikłaniami narządowymi powinny być leczone farmakologicznie oraz uzyskać poradę w zakresie zmiany stylu życia w celu obniżenia ciśnienie krwi i zmniejszenia ryzyka choroby sercowo-naczyniowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby z ciśnieniem krwi utrzymującym się na poziomie $\geq 130/80$ mmHg (oraz 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu incydentu sercowo-naczyniowego $>30\%$) powinny być leczone jednym z następujących leków: diuretyki tiazydopodobne, <u>inhibitory ACE</u>, <u>antagoniści kanału wapniowego</u>, β-blokery W pierwszej linii leczenia rekomendowane są niskie dawki diuretyków tiazydopodobnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów kanału wapniowego. • osoby z ciśnieniem tętniczym krwi utrzymującym się na poziomie $\geq 140/90$ mmHg (oraz 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu incydentu sercowo-naczyniowego na poziomie 20-30%), u których nie jest możliwe zmniejszenie wartości ciśnienia pod kontrolą lekarza w ciągu 4-6 miesięcy przy pomocy modyfikacji stylu życia powinni przyjmować jeden z następujących leków: diuretyki tiazydopodobne, <u>inhibitory ACE</u>, <u>bloker kanału wapniowego</u>, β-blokery. W przypadku tych pacjentów niskie dawki diuretyków tiazydopodobnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokerów kanału wapniowego są rekomendowane w pierwszej linii leczenia.
Kanada	Canadian Hypertension Education Programs, 2012	<p>Leczenie należy rozpocząć (I linia) od następujących leków stosowanych w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diuretyk tiazydowy (unikając hipokaliemii), β-bloker (u pacjentów < 60 lat), inhibitor ACE (pacjenci nie należący do rasy czarnej), długodziałający bloker kanału wapniowego lub antagonist receptor angiotensyny II (ARB). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zastąpić innym lekiem z tej grupy. • leczenie skojarzone za pomocą dwóch leków z tej grupy może być traktowane jako leczenie I rzutu, gdy ciśnienie skurczowe krwi wynosi powyżej 20 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe wynosi powyżej 10 mmHg od docelowej wartości ciśnienia (140/90 mmHg) <p>Dodatkowe leki hipotensyjne powinny być zastosowane, gdy nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia krwi stosując standardowe dawki leków w monoterapii. Leki te powinny być wybrane z grupy leków stosowanych w pierwszym rzucie terapii. Zalecane kombinacje to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diuretyk tiazydowy / <u>antagonista kanału wapniowego + ACEI / ARB / β-bloker</u>

		<ul style="list-style-type: none"> nie zaleca się połączeń ACEI + ARB <p>W przypadku, gdy ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane za pomocą 2 lub więcej leków pierwszego rzutu lub występują działania niepożądane, inny lek hipotensyjny może być dodany.</p> <p>Nie zaleca się stosowania w pierwszym rzucie leczenia niepowikłanego nadciśnienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – α-blokerów – β-blokerów u pacjentów ≥ 60 r.ż. – ACEI u pacjentów rasy czarnej <p>Środki te jednak mogą być stosowane u pacjentów z chorobami współistniejącymi lub w terapii skojarzonej.</p>
USA	American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, 2011	<p>Zgodnie z zaktualizowanymi wytycznymi ESH z 2009, u osób w podeszłym wieku zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – diuretyków tiazydowych – <u>antagonistów kanału wapniowego</u> – <u>inhibitorów ACE</u> – antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) – β-blokerów <p>W przypadku, gdy ciśnienie krwi wynosi $>20/10$ mmHg powyżej wartości docelowej, zalecane jest rozpoczęcie leczenia za pomocą dwóch leków. Większość osób w podeszłym wieku wymaga stosowania więcej niż dwóch leków w celu kontroli nadciśnienia tętniczego.</p>
USA	Michigan Quality Improvement Consortium, 2011	<p>Nadciśnienie 1. stopnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – u większości pacjentów terapię rozpoczyna się od diuretyków tiazydowych, ACEI i długodziałające blokery kanału wapniowego (pochode dihydropirydyny – np. amlodypina, felodypina) są dodatkowymi preparatami pierwszego wyboru <p>Nadciśnienie 2. stopnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – należy rozważyć kombinację dwóch leków (tiazydy + ACEI / długodziałające dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego) – długodziałające dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego wydają się być efektywniejsze w początkowej terapii u Afroamerykanów – <u>ACEI</u> są zalecane w leczeniu pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością serca – β-blokery są zalecane u pacjentów z ChNS lub niewydolnością serca – u niektórych pacjentów niezbędne jest użycie kombinacji trzech lub więcej leków w celu osiągnięcia docelowej wartości ciśnienia tętniczego
USA	The Institute for Clinical Systems Improvement, 2012	<ul style="list-style-type: none"> – u większości pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem należy rozważyć rozpoczęcie terapii od diuretyków tiazydowych – u pacjentów z 2. stopniem nadciśnienia należy rozważyć rozpoczęcie terapii od kombinacji dwóch leków w tym diuretyku z innym rekomendowanym lekiem pierwszej linii – rozpoczęcie terapii za pomocą innych leków w przypadku współwystępowania specyficznych stanów chorobowych – diuretyki tiazydowe są szczególnie korzystne u pacjentów z nadciśnieniem ≥ 55 r.ż. i dodatkowymi czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej w tym zespół metaboliczny i pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym ≥ 60 r.ż. – ryzyko cukrzycy jest zwiększone w przypadku stosowania diuretyków i β-blokerów – inhibitorów ACE, inhibitorów receptora angiotensynowego, β-blokerów lub blokerów kanału wapniowego u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją diuretyków – początkowo powinno się stosować najmniejsze zalecane dawki wybranego leku – w przypadku tolerancji można zwiększyć lub dodać inne leki w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi – diuretyki i blokery kanału wapniowego wydają się być efektywniejsze w rozpoczynaniu terapii u Afroamerykanów, u Afroamerykanów ACEI są mniej



		<p>efektywne od diuretyków tiazydowych w kontrolowaniu ciśnienia krwi i prewencji zawału i choroby sercowo-naczyniowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> - inne klasy leków hipotensyjnych powinny być stosowane w przypadku występowania szczególnych sytuacji, współistnienia stanów klinicznych lub jako leczenie dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> - <u>ACEI</u>: <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów niewydolnością serca lub nefropatią cukrzycową - złagodzenie objawów i wydłużenie życia pacjentów z niewydolnością serca, lek pierwszego wyboru w tym stanie - zredukowanie ryzyka kolejnego zawału serca oraz progresji niewydolności serca u pacjentów, którzy doświadczają dużego zawału mięśnia sercowego związanego z zaburzeniami czynności lewej komory - mogą redukować ryzyko u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową - ACEI i inhibitory receptora angiotensynowego – choroba nerek, zmniejszenie proteinurii oraz spowolnienie pogorszenia funkcji nerek - ACEI i ARB podobny efekt obniżający ciśnienie, ale ARB są mniej związane z kaszlem będącym działaniem niepożądanym - diuretyk powinien być dodany gdy odpowiedź ciśnienia krwi jest niezadowolająca - β-blokery – mogą być mniej efektywne od innych leków pierwszego rzutu u pacjentów ≥ 60 r.ż., zwłaszcza w prewencji udarów <ul style="list-style-type: none"> - użycie tych leków do rozpoczęcia terapii pacjentów w podeszłym wieku powinno być ograniczone do sytuacji, gdy istnieje inne wskazanie do ich użycia (np. niewydolność serca, przebyte zawały serca, dławica piersiowa) - powinny być rozważane jako alternatywne leki pierwszego rzutu u młodszych pacjentów, zmniejszają zachorowalność na chorobę sercowo-naczyniową tak samo jak inne rekomendowane leki - <u>długodziałające blokery kanału wapniowego (pochodne dihydropirydyny)</u> – efektywne u pacjentów ≥ 60 r.ż. z izolowanym nadciśnieniem skurczowym <p>Terapia skojarzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u większości pacjentów wymagane jest podanie więcej niż jednego leku w celu kontroli ciśnienia krwi - kombinacje leków, które zawierają diuretyk są często skuteczne, obniżają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (użycie małych dawek każdego leku) i zwiększają compliance poprzez uproszczenie programu leczenia - u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek trzy lub więcej leków może być potrzebnych do osiągnięcia celu terapeutycznego - gdy ciśnienie krwi wynosi 20/10 mmHg powyżej wartości docelowej, zalecane jest rozpoczęcie leczenia za pomocą dwóch leków (obejmuje pacjentów z nadciśnieniem 2. stopnia) - najbardziej efektywna kombinacja dwóch leków – diuretyk + inny lek pierwszego rzutu - większa efektywność <u>ACEI+ bloker kanału wapniowego</u> niż diuretyk + ACEI - <u>preparaty złożone</u> mogą być używane do rozpoczęcia leczenia lub uproszczenia schematu leczenia.
<p>Europa</p>	<p>European Society of Cardiology, European Society of Hypertension, 2007, aktualizacja zaleceń 2009</p>	<p>W leczeniu nadciśnienia rekomendowane jest stosowanie następujących klas leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretyki tiazydowe (także tiazydopodobne jak indapamid i chlortalidon) - <u>antagoniści kanału wapniowego</u> - <u>inhibitory ACE</u> - antagoniści receptora angiotensyny II (ARB) - β-blokery <p>Leki te nadają się zarówno do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, jak i w pewnych wzajemnych połączeniach. Wybór klasy leku zależy głównie od sytuacji klinicznej. ESH zaleca zaprzestanie podziału leków na pierwszego, drugiego, trzeciego czy dalszego wyboru, przyjmując za punkt odniesienia „przeciętnego” pacjenta.</p>

	<p>Stany kliniczne przemawiające za stosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none">- antagonistów wapnia (pochodne dihydropirydyny) – izolowanie nadciśnienie skurczowe (w podeszłym wieku), dławica piersiowa, przerost lewej komory, miażdżyca tętnic szyjnych/wieńcowych, ciąża, nadciśnienie u osób rasy czarnej- inhibitorów ACE – niewydolność serca, dysfunkcja lewej komory, po zawale serca, nefropatia cukrzycowa, nefropatia niecukrzycowa, przerost lewej komory, miażdżyca tętnic szyjnych, proteinuria/mikroalbuminuria, migotanie przedsionków, zespół metaboliczny <p>Większość osób wymaga podania co najmniej 2 leków hipotensyjnych, które pomagają uzyskać kontrolę ciśnienia tętniczego krwi; preferowane kombinacje leków:</p> <ul style="list-style-type: none">- diuretyk + inhibitor ACEI / antagonist receptoru angiotensynowego / antagonist wapnia- <u>antagonista wapnia + inhibitor ACEI</u> / antagonist receptoru angiotensynowego <p>Należy unikać następujących połączeń:</p> <ul style="list-style-type: none">- β-adrenolityk + diuretyk – sprzyja rozwojowi cukrzycy, unikać u pacjentów wykazujących skłonność do cukrzycy- inhibitor ACE + antagonist receptoru angiotensynowego – występowanie poważnych działań niepożądanych przy wątpliwych korzyściach <p>Jeżeli tylko jest to możliwe, należy stosować <u>preparaty złożone będące stałymi połączeniami dwóch leków</u> w jednej tabletkie, ponieważ uproszczenie schematu leczenia wywiera korzystny wpływ na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.</p> <p>W przypadku, gdy wymagane jest zastosowanie kombinacji trzech leków hipotensyjnych, najbardziej racjonalne połączenie to: inhibitor układu renina-angiotensyna + antagonist wapnia + diuretyk</p>
--	--


Aktualna praktyka kliniczna leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce, według ekspertów klinicznych, opiera się na preparatach zalecanych przez Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku. Według [REDAKTOWANE], ok.10-20% pacjentów stosuje monoterapię, zaś terapię skojarzoną dwuskładnikową blisko 60-70%; pozostali przyjmują jednocześnie 3 leki. Z kolei w opinii [REDAKTOWANE] dwuskładnikową terapię stosuje ok. 25% pacjentów. Pozostali eksperci nie wypowiedzieli się jednoznacznie w tej kwestii.

Jako technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię, wszyscy eksperci wskazują oddzielnie stosowane preparaty amlodypiny i ramiprylu, a poza tym, dwóch ekspertów wskazuje także inne preparaty złożone zawierające ACEI i bloker kanału wapniowego.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Najskuteczniejszą technologią stosowaną w Polsce jest kombinacja 2 lub w wybranych przypadkach 3 leków. Preferowanymi kombinacjami dwulekowymi są: (1) połączenia inhibitora ACE lub sartanu z antagonistą wapnia lub (2) połączenia inhibitora ACE lub sartanu z diuretykiem. Optymalnym – z punktu widzenia skuteczności terapii – jest stałe połączenie (preparat złożony) dwóch leków, które umożliwia uzyskanie normalizacji ciśnienia u około 70---80% chorych. W pozostałych przypadkach najskuteczniejszą technologią jest połączenie wyżej wymienionych preparatów złożonych z dodatkowymi lekami, których wybór zależy od indywidualnych wskazań (m.in. chorób współtowarzyszących). Niestety nie ma obiektywnych danych ilustrujących odsetek pacjentów stosujących podane schematy.</p>	<p>Egiramlon zastąpi częściowo oddzielne przyjmowanie preparatów amlodypiny i ramiprilu.</p>	<p>Wydaje się, że - przy uwzględnieniu kosztów wizyt lekarskich, badań dodatkowych i leczenia powikłań - za najtańszy sposób leczenia nadciśnienia można dziś uznać stosowanie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny (sartanów) w połączeniu z antagonistami wapnia lub diuretykami tiazydowymi/tiazydopodobnymi.</p>	<p>Technologia wymieniona w punkcie 7 za najskuteczniejszą może zostać uznane stosowanie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny (sartanów) w połączeniu z antagonistami wapnia lub diuretykami tiazydowymi/tiazydopodobnymi – jest rekomendowana w Wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego</p>	<p>Stosowanie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny (sartanów) w połączeniu z antagonistami wapnia lub diuretykami tiazydowymi/tiazydopodobnymi jest rekomendowane w Wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok.</p>
	<p>Co-Prestarium (amlodypina+perindopril)-15% Dironorm (lisinopril+amlodypina)-<5% TARKA (werapamil+ trandolapryl) -<2% DELMUNO (felodypinatramipryl)-ok.5% (dane odsetkowe są danymi szacunkowymi)</p>	<p>Omawiane skojarzenie może częściowo zastąpić dotychczas stosowane Co-Prestarium i Delmuno. Część chorych stosujących dotychczas w terapii nadciśnienia tętniczego osobno preparat amlodypiny i ramiprilu (a także inhibitor konwertazy angiotensyny i bloker kanału wapniowego) może przejść na leczenie egiramlonem.</p>	<p>Delmuno (felodypina+ramipryl) cena w zależności od dawki od 13,74 -16,35 zł.</p>	<p>Brak danych odnośnie oceny skuteczności stosowanych skojarzeń w Polsce. Powszechnie uważa się, że skojarzenie ramiprilu z amlodypiną jest skuteczne ze względu na korzystne działanie każdego z leków wchodzących w skład tego preparatu. Trudno jednak jednoznacznie twierdzić, że egiramlon jest bardziej skuteczny niż inne połączenia ACE-I z blokerem kanału wapniowego.</p>	<p>Wytyczne zaliczają skojarzenie inhibitora angiotensyny i antagonisty wapnia do preferowanych połączeń lekowych o udokumentowanej skuteczności hipotensyjnej i korzystnym wpływie na zdarzenia sercowo-naczyniowe (5). W wytycznych nie wskazuje się konkretnego preparatu złożonego.</p>

F	<p>- monoterapia jednym z leków z 5 głównych grup leków hipotensyjnych, (diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, β-adrenolityk, antagonistą wapnia, inhibitor konwertazy, antagonistą receptora angiotensyny II)</p>	ok. 10%- 20%	zastosowanie ACE-I i antagonisty wapnia jako osobnych preparatów	diuretyk	ACEI+ Ca-antagonista	Większość pacjentów z nadciśnieniem dla kontroli RR wymaga leczenia skojarzonego. Do podstawowych połączeń 2-lekowych należy: ACEI+ Ca-antagonista, ACEI+diuretyk. Połączenie ACEI+ Ca-antagonista jest zgodnie z wytycznymi PTNT z 2011 r. leczeniem 1-szego wyboru.
	<p>- leczenie skojarzone 2-ma lekami hipotensyjnymi lub preparatem złożonym, przy czym wybór skojarzeń lekowych zależy od chorób współistniejących z nadciśnieniem</p>	ok. 60- 70%%				
	<p>- leczenie skojarzone dołączenie 3–ego (ewentualnie 4-tego leku) hipotensyjnego celem osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia. Częstość opornego nadciśnienia tętniczego szacuje się na ok. 10% chorych.</p>	ok. 20%				
	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) oraz rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego <ESH) wymieniają 5 podstawowych grup leków, które mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diuretyki tiazydowe 30% * • inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I) 70%* • leki blokujące receptor AT1 (ARB, sartany) 30%* • antagoniści wapnia 50-60%* • antagoniści receptorów p-adrenergicznych 40-50%* <p>* Oszacowanie własne</p>		<p>Egiramlon, jako preparat złożony, zastąpi terapię pojedynczymi lekami, tj. ramipril i amlodypina.</p> <p>W Polsce zarejestrowanym lekiem o podobnym działaniu jest preparat złożony, zawierający perindopril i amlodypinę (Co-Prestarium). Zakres działania i wskazań jest zbliżony i najprawdopodobniej oba te preparaty będą ze sobą konkurować.</p>	<p>Inhibitory konwertazy (ACE-I) - w tym ramipril</p>	<p>Wytyczne PTNT z 2011 r. podkreślają konieczność leczenia skojarzonego u większości chorych na nadciśnienie tętnicze.</p> <p>Autorzy wytycznych do zalecanych połączeń lekowych zaliczyli skojarzenie inhibitora konwertazy angiotensyny z antagonistą wapnia. Wyniki badań wskazują że leczenie ACEI i antagonistą wapnia, zwłaszcza w postaci preparatu złożonego, związane jest z istotną skutecznością hipotensyjną i korzystnym wpływem na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych, na profil metaboliczny i choroby współistniejące, a także na stosowanie się pacjentów do zaleczonego schematu</p>	<p>Wytyczne European Society of Hypertension (ESH) podkreślają że u znacznej większości chorych na nadciśnienie tętnicze konieczne jest stosowanie co najmniej 2 leków hipotensyjnych, natomiast u co 5 pacjenta - co najmniej 3 leków hipotensyjnych.</p> <p>Zaznaczono, że w leczeniu nadciśnienia tętniczego powinny być wykorzystywane preparaty złożone, będące połączeniem dwóch i więcej leków przeciwnadciśnieniowych w jednej tabletkie.</p> <p>Wytyczne PTNT wskazują na rolę preparatów złożonych - zamiast monoterapii - w terapii nadciśnienia tętniczego, m.in. ułatwienie schematu leczenia i</p>

				<p>leczenia..</p>	<p>zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych, stosowanie mniejszych dawek leków w preparatach złożonych, zmniejszających ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, przy wysokiej skuteczności hipotensyjnej. Zgodnie z wytycznymi PTNT z 2011 r inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) oraz antagoniści wapnia, obok diuretyków, p-adrenolityków, antagonistów receptorów angiotensyny II, należą do głównych grup leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego. Wytyczne te zaliczyły skojarzenie inhibitora konwertazy angiotensyny i antagonisty wapnia do preferowanych połączeń lekowych o udokumentowanej skuteczności hipotensyjnej i korzystnym wpływie na zdarzenia sercowo-naczyniowe.</p>
	<p>Nie dysponuję danymi na temat częstości stosowania w praktyce lekarskiej poszczególnych schematów leczenia nadciśnienia tętniczego . Monoterapia blokerami wapnia (w tym amlodypiną) czy inhibitorami konwertazy angiotensynowej (w tym ramipilem) lub terapia skojarzona tymi lekami są dość popularnymi trendami terapeutycznymi w Polsce i na świecie.</p>	<p>Wprowadzenie Egiramlonu zastąpi terapię nadciśnienia tętniczego dwoma osobnymi postaciami tabletkowymi ramiprilu oraz amlodypiny.</p>	<p>Do porównania koszt terapii 1 tabletką Egiramlonu z kosztem terapii skojarzonej składającej się z 1 tabletki ramiprilu i 1 tabletki amlodypiny w wersjach najtańszych.</p>	<p>W terapii nadciśnienia tętniczego stosowanych jest kilka grup leków z bardzo wieloma ich przedstawicielami oraz postaciami. Pytanie o najskuteczniejszą metodę terapii nadciśnienia tętniczego jest wielowątkowe oraz trudne do interpretacji. Najskuteczniejszą metodą postępowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym są chyba wielokierunkowe i dobre działania w zakresie ich stylu życia.</p>	<p>Aktualne kierunki terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce zostały przedstawione w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego- „Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym-2011 rok”</p>

W aktualnie obowiązujących Obwieszczeniach MZ z dnia 21 grudnia 2012 r. w wykazie leków dostępnych w aptece na receptę, stosowanych w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem, znajdują się takie substancje czynne jak:

- leki antyadrenergiczne działające ośrodkowo (Clonidinum),
- leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe (Amiloridum + Hydrochlorothiazidum, Indapamidum),
- leki moczopędne – pętlowe (Furosemidum),
- antagoniści aldosteronu (spironolakton),
- leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego (Propranololum),
- leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego (Acebutololum, Atenololum, Bisoprololum, Carvedilolum, Metoprololum, Nebivololum),
- antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny (Amlodipinum, Felodipinum, Nitrendipinum),
- antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkilaminy (werapamil),
- antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny (diltiazem),
- Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone (Benazeprilum, Captoprilum, Cilazaprilum, Cilazaprilum + Hydrochlorothiazidum, Enalaprilum, Lisinoprilum, Lisinoprilum + Amlodipinum, Perindoprilum, Perindoprilum + Amlodipinum, Perindoprilum + Indapamidum, Quinaprilum, Ramiprilum, Ramiprilum + Felodipinum, Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum, Trandolaprilum)
- Anatagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone (Candesartanum, Candesartanum cilexetilum, Irbesartanum, Losartanum, Telmisartanum, Valsartanum, Valsartanum + Hydrochlorothiazidum),
- Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne (Doxazosinum, Terazosinum).

które mogą być stosowane w ocenianym wskazaniu.

Pełen wykaz produktów handlowych, wraz z cenami znajduje się w załączeniu.

Na podstawie danych, przekazanych przez Prezesa NFZ pismem z dnia 30.01.2013r., dotyczących wielkości refundacji produktów leczniczych zawierających ACEI lub CCB, można stwierdzić, iż:

- liczba pacjentów stosujących ACEI i CCB w monoterapii (lub skojarzeniu) spadła w 2012 roku w stosunku do 2011 roku, kiedy obserwowany był znaczny wzrost),
- liczba pacjentów stosujących produkty złożone (zawierające ACEI i CCB) po gwałtownym wzroście w 2011 w stosunku do 2010 (wynikającym z objęcia tych produktów refundacją), wykazuje nadal tendencję wzrostową.

Tabela 9. Liczba pacjentów, dla których NFZ zrefundował koszty terapii przeciwnadciśnieniowej z zastosowaniem ACEI i CCB³

Grupa leków	2010	2011	2012*
ACEI	2 987 556	4 163 504	2 577 523
CCB	5 539 414	7 208 984	4 568 021
ACEI+CCB (produkt złożony)	4 053	215 518	252 944

* - dane za okres styczeń-listopad

³ Na podstawie danych przekazanych przez Prezesa NFZ pismem z dnia 30.01.2013r.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako odpowiednie komparatory dla produktu leczniczego Egiramlon w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego, w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, wybrano:

[redacted]). Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Wybrane komparatory stanowią standard leczenia w świetle opublikowanych polskich i zagranicznych wytycznych. Są także szeroko stosowane w praktyce klinicznej w Polsce oraz refundowane ze środków publicznych. W opinii ekspertów, wnioskowana technologia będzie zastępować terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ramiprylu i amlodypiny, a także konkurować z innymi produktami złożonymi, zawierającymi ACEI i CCB. W świetle powyższego wybór komparatorów wydaje się więc zasadny.

Należy jednak mieć na uwadze, że zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, jedynym komparatorem, który będzie bezpośrednio zastępowany przez ocenianą technologię powinna być terapia skojarzona oddzielnymi preparatami amlodypiny i ramiprylu. Pacjenci przyjmujący monoterapię lub terapię dwuskładnikową, ale złożoną z innych substancji, przechodząc na jednotabletkowy schemat amlodypina + ramipryl, powinni najpierw mieć ustalone dawki amlodypiny i ramiprylu w trakcie terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami.

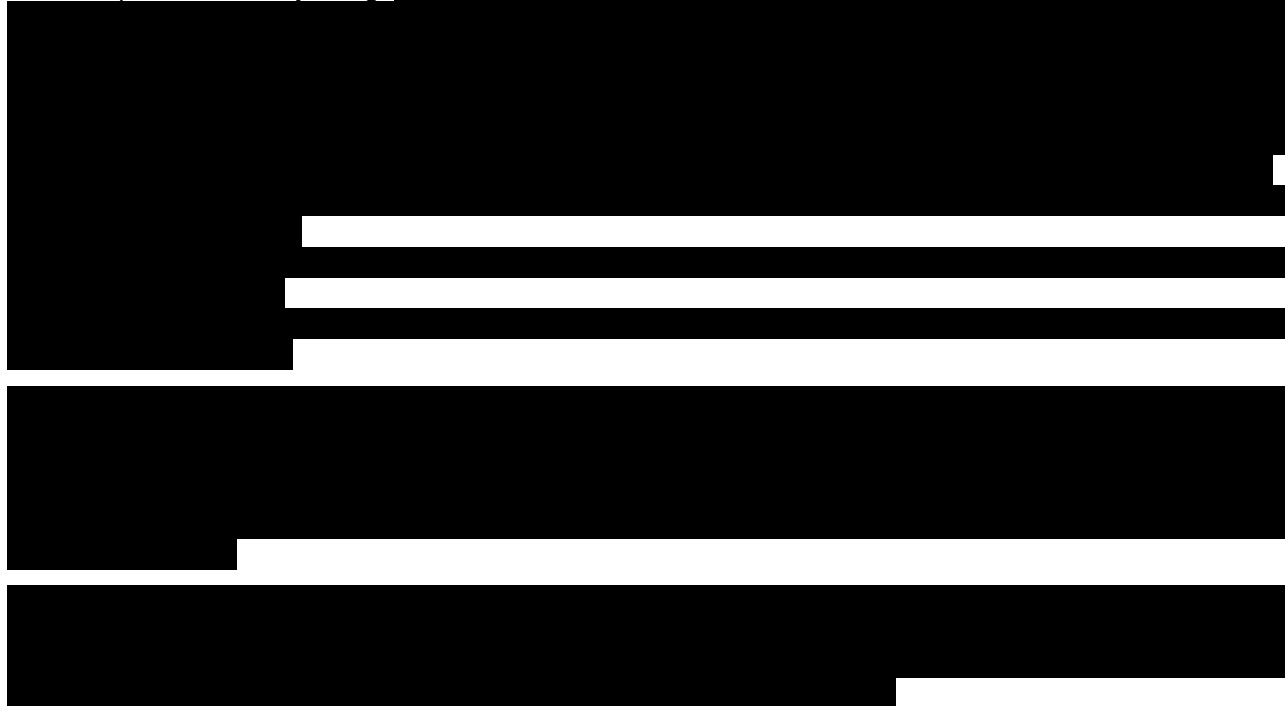
Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	<p>Jako komparatory wybrano produkty, które:</p> <ul style="list-style-type: none"> - są zarejestrowane w Polsce - są refundowane w analizowanym wskazaniu - są rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej m.in. przez PTNT, ETNT, ESH, ESC - mają wskazanie rejestracyjne zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym dla interwencji wnioskowanej (tj. podawanie po wcześniejszym ustaleniu dawek/ uprzednim stosowaniu preparatów składowych oddzielnie) - mają takie same mechanizmy działania (inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści kanału wapniowego) 	<ul style="list-style-type: none"> - zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, Egiramlon powinien zastępować ramipryl i amlodypinę podawane w ramach terapii skojarzonej i tę opcję należy uznać za podstawowy komparator. - preparaty amlodypiny i ramiprylu są najczęściej stosowane w porównaniu z innymi komparatorami. Nie wiadomo jednak, jaka część z nich jest stosowana w ramach terapii skojarzonej - najdroższy schemat leczenia z perspektywy płatnika publicznego
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> - są podawane doustnie w formie tabletek - są szeroko wykorzystane w Polsce na podstawie danych IMS 	<ul style="list-style-type: none"> - najczęściej stosowany preparat złożony wśród wymienionych komparatorów - wskazywany przez eksperta jako bezpośredni konkurent na rynku
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> - są wskazane przez ekspertów klinicznych jako leki potencjalnie zastępowane przez Egiramlon (oprócz lizynoprylu) 	<ul style="list-style-type: none"> - najtańszy schemat leczenia z perspektywy płatnika publicznego
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> - mają dużą zbieżność odnośnie przeciwwskazań do stosowania 	<ul style="list-style-type: none"> - wskazywany przez eksperta jako bezpośredni konkurent na rynku
Amlodypina w monoterapii (komparator dodatkowy)	<ul style="list-style-type: none"> - możliwość oceny stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego 	<ul style="list-style-type: none"> - bezpośrednie przejście z monoterapii na preparat złożony, dwuskładnikowy jest niezgodne z ChPL Egiramlonu; wydaje się jednak, że w praktyce klinicznej możliwe będą takie sytuacje
Ramipryl w monoterapii (komparator dodatkowy)		

Dodatkowo, założono również możliwość porównania wnioskowanej technologii z amlodypiną i ramiprylem stosowanych w monoterapii w analizowanym wskazaniu, co uzasadniono m.in. potrzebą dostarczenia

argumentów dla zakwalifikowania produktu złożonego do grupy limitowej wspólnej z ramipilem lub amlodypiną, albo osobnej.

W toku procesu analitycznego



3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 1 opublikowany przegląd systematyczny, odnaleziony w ramach systematycznego przeszukiwania baz bibliograficznych. Doniesienie Lv 2010 dotyczy porównania leczenia skojarzonego AML+ACEI z AML w monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem. Nie odnaleziono publikacji, która odpowiadałaby wprost ocenianemu problemowi decyzyjnemu, tj. porównaniu preparatu złożonego AML-RAM z terapią skojarzoną AML+RAM.

W ramach wyszukiwania kontrolnego w Agencji nie odnaleziono dodatkowych publikacji, które odpowiadałyby kryteriom włączenia wnioskodawcy. Zdecydowano się jednak włączyć, jako informację uzupełniającą, przegląd systematyczny Gupta 2009, w którym oceniano *compliance, persistence*, wpływ na BP oraz bezpieczeństwo terapii hipotensyjnej z zastosowaniem preparatów złożonych w porównaniu z jego składnikami stosowanymi w oddzielnych preparatach, w tych samych dawkach. Badanie dotyczy szerszej grupy różnych połączeń leków hipotensyjnych, w których jednak znaczna grupa pacjentów z włączonych badań przyjmowała ACEI-CCB/ACEI+CCB w postaci benazeprilu i amlodypiny.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną połączenia AML+ACEI w porównaniu z AML w monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski										
<p>Lv 2010</p> <p><u>Źródła finansowania</u> a: bd</p> <p>uwzględnione przez wnioskodawcę</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i tolerancji leczenia skojarzonego AML+ACEI w porównaniu z AML w monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem.</p> <p>Synteza wyników: metaanaliza</p> <p>Przedział czasu objętego</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z nadciśnieniem z/bez zespołem metabolicznym i cukrzycą.</p> <p>Interwencja: AML + ACEI</p> <p>Komparatory: AML</p> <p>Punkty końcowe: ciśnienie krwi, odpowiedź na leczenie, umieralność,</p>	<p>Włączone badania: 17 RCT (12 schemat grup równoległych, 5 cross-over)</p> <p>Kluczowe wyniki ciągłe:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>WMD (95% CI) AML+ACEI vs. AML</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>redukcja SBP</td> <td>5,72 (4,10; 7,33) p=0,016</td> </tr> <tr> <td>redukcja DBP</td> <td>3,62 (4,85; 2,39) p=0,000</td> </tr> <tr> <td>redukcja SBP w badaniu 24 h</td> <td>4,24 (6,82; 1,67) p=0,001</td> </tr> <tr> <td>redukcja DBP w badaniu 24 h</td> <td>2,23 (3,73; 0,69) p=0,004</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	WMD (95% CI) AML+ACEI vs. AML	redukcja SBP	5,72 (4,10; 7,33) p=0,016	redukcja DBP	3,62 (4,85; 2,39) p=0,000	redukcja SBP w badaniu 24 h	4,24 (6,82; 1,67) p=0,001	redukcja DBP w badaniu 24 h	2,23 (3,73; 0,69) p=0,004
Parametr	WMD (95% CI) AML+ACEI vs. AML												
redukcja SBP	5,72 (4,10; 7,33) p=0,016												
redukcja DBP	3,62 (4,85; 2,39) p=0,000												
redukcja SBP w badaniu 24 h	4,24 (6,82; 1,67) p=0,001												
redukcja DBP w badaniu 24 h	2,23 (3,73; 0,69) p=0,004												

	<p>wyszukiwaniem: do czerwca 2009</p>	<p>zdarzenia mózgowo-sercowo-naczyniowe, zdarzenia niepożądane lub utrata z badania</p> <p>Metodyka: prospektywne RCT</p> <p>Inne: publikacje w j. angielskim</p>	<p>Kluczowe wyniki dychotomiczne:</p> <table border="1" data-bbox="794 219 1406 589"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>RR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>terapeutyczna kontrola ciśnienia (SBP <140, DBP <90)</td> <td>1,36 (1,07; 1,73) p= 0,013</td> </tr> <tr> <td>zdarzenia niepożądane ogółem</td> <td>0,86 (0,75; 0,99) p= 0,034</td> </tr> <tr> <td>zdarzenia niepożądane związane z lekiem</td> <td>0,70 (0,45; 1,00) p>0,05</td> </tr> <tr> <td>obrzęki</td> <td>0,40 (0,29; 0,56) p=0,000</td> </tr> <tr> <td>kaszel</td> <td>3,28 (2,03; 5,29) p=0,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: w kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem, leczenie skojarzone zawierające schemat AML + ACEI jest bardziej efektywne niż AML w monoterapii i wiąże się z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych.</p>	Parametr	RR (95% CI)	terapeutyczna kontrola ciśnienia (SBP <140, DBP <90)	1,36 (1,07; 1,73) p= 0,013	zdarzenia niepożądane ogółem	0,86 (0,75; 0,99) p= 0,034	zdarzenia niepożądane związane z lekiem	0,70 (0,45; 1,00) p>0,05	obrzęki	0,40 (0,29; 0,56) p=0,000	kaszel	3,28 (2,03; 5,29) p=0,000												
Parametr	RR (95% CI)																										
terapeutyczna kontrola ciśnienia (SBP <140, DBP <90)	1,36 (1,07; 1,73) p= 0,013																										
zdarzenia niepożądane ogółem	0,86 (0,75; 0,99) p= 0,034																										
zdarzenia niepożądane związane z lekiem	0,70 (0,45; 1,00) p>0,05																										
obrzęki	0,40 (0,29; 0,56) p=0,000																										
kaszel	3,28 (2,03; 5,29) p=0,000																										
<p>Gupta 2010 <u>Źródła finansowania:</u> brak</p>	<p>Cel: Ocena <i>compliance</i>, <i>persistence</i>, kontroli BP oraz bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem leków hipotensyjnych w preparatach złożonych w porównaniu z terapią tymi samymi lekami w oddzielnych preparatach, w leczeniu nadciśnienia.</p> <p>Synteza wyników: metaanaliza</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do lutego/kwietnia 2008</p>	<p>Populacja: Chorzy z nadciśnieniem</p> <p>Interwencja: Leki hipotensyjne w postaci preparatu złożonego</p> <p>Komparatory: Składniki preparatu złożonego stosowane oddzielnie, w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym</p> <p>Punkty końcowe: compliance/adherencje, wytrwałość w terapii (<i>persistence</i>), obniżenie BP, działania niepożądane</p> <p>Metodyka: nie zdefiniowano</p> <p>Inne: publikacje w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania: 15 (5 RCT – 1 schemat równoległy, 4 cross-over; 4 n-RCT cross-over; 6 retrospektywnych badań kohortowych), w tym 3 dotyczące ACEI +CCB (N=17 642).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="794 880 1437 1429"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Liczba badań (N)</th> <th>OR / MD (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>compliance</td> <td>5 (17 999)</td> <td>1,21 (1,03; 1,43); p=0,02</td> </tr> <tr> <td>persistence</td> <td>3 (12 653)</td> <td>1,54 (0,95; 2,49); p>0,05</td> </tr> <tr> <td>compliance /persistence</td> <td>6 (30 295)</td> <td>1,29 (1,11; 1,50); p<0,05</td> </tr> <tr> <td>redukcja SBP</td> <td>9 (1 671)</td> <td>4,1 (-9,8; 1,5); p=0,15</td> </tr> <tr> <td>redukcja DBP</td> <td>9 (1 671)</td> <td>3,1 (-7,1; 0,9); p=0,13</td> </tr> <tr> <td>normalizacja BP</td> <td>3 (653)</td> <td>1,30 (0,98; 1,71); p=0,07</td> </tr> <tr> <td>zdarzenia niepożądane</td> <td>5 (1 775)</td> <td>0,80 (0,58; 1,11); p>0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: Leki hipotensyjne w postaci preparatów złożonych mają istotny wpływ na poprawę compliance oraz wykazują korzystne tendencje we wpływie na BP i działania niepożądane.</p>	Parametr	Liczba badań (N)	OR / MD (95% CI)	compliance	5 (17 999)	1,21 (1,03; 1,43); p=0,02	persistence	3 (12 653)	1,54 (0,95; 2,49); p>0,05	compliance /persistence	6 (30 295)	1,29 (1,11; 1,50); p<0,05	redukcja SBP	9 (1 671)	4,1 (-9,8; 1,5); p=0,15	redukcja DBP	9 (1 671)	3,1 (-7,1; 0,9); p=0,13	normalizacja BP	3 (653)	1,30 (0,98; 1,71); p=0,07	zdarzenia niepożądane	5 (1 775)	0,80 (0,58; 1,11); p>0,05
Parametr	Liczba badań (N)	OR / MD (95% CI)																									
compliance	5 (17 999)	1,21 (1,03; 1,43); p=0,02																									
persistence	3 (12 653)	1,54 (0,95; 2,49); p>0,05																									
compliance /persistence	6 (30 295)	1,29 (1,11; 1,50); p<0,05																									
redukcja SBP	9 (1 671)	4,1 (-9,8; 1,5); p=0,15																									
redukcja DBP	9 (1 671)	3,1 (-7,1; 0,9); p=0,13																									
normalizacja BP	3 (653)	1,30 (0,98; 1,71); p=0,07																									
zdarzenia niepożądane	5 (1 775)	0,80 (0,58; 1,11); p>0,05																									

WMD - weighted mean difference; MD – mean difference

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Cel analizy

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Egiramlon (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego, u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.

3.3.1.2. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie przeprowadzone przez wnioskodawcę było prowadzone dwutorowo: oddzielnie dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych. W obydwu przypadkach strategię zaprojektowano iteracyjnie, z wykorzystaniem synonimów MeSH i Emtree, słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uwzględniono filtry w poszczególnych bazach, nie ograniczano czasu objętego wyszukiwaniem. Ostatnie wyszukiwanie miało miejsce 16 listopada 2012 r.

Wyszukiwanie opracowań wtórnych obejmowało podstawowe bazy bibliograficzne (Medline via PubMed, Embase, Cochrane Library) oraz dodatkowe, adekwatne dla problemu zdrowotnego, źródła: AHRQ, EMA, FDA, Health Canada, INAHTA, NICE, NIHR HTA, SBU, Uppsala Monitoring Centre, Thompson Micromedex, Trip Database, URPL, US National of Health, a także strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych dedykowanych nadciśnieniu tętniczemu. W przypadku źródeł dodatkowych zastosowano proste połączenie słów kluczowych, które uznano w Agencji za wystarczające. Strategia zastosowana w głównych bazach bibliograficznych również została oceniona pozytywnie. Nie stosowano w niej ograniczeń co do komparatorów, ani punktów końcowych, co zwiększyło czułość wyszukiwania i nie komplikowało nadmiernie strategii. Uwzględniono ograniczenia typu publikacji oraz językowe.

Wyszukiwanie badań pierwotnych obejmowało podstawowe bazy bibliograficzne (Medline via PubMed, Embase, Cochrane Library), rejestry badań klinicznych, strony internetowe towarzystw naukowych dedykowanych nadciśnieniu tętniczemu (doniesienia konferencyjne), referencje zidentyfikowanych doniesień naukowych. Zwrócono się także do podmiotu odpowiedzialnego i ekspertów klinicznych w celu identyfikacji badań nieopublikowanych.

Zastosowano strategię wyszukiwania w bazach bibliograficznych analogiczną jak w przypadku wyszukiwania opracowań wtórnych, rozszerzoną o komparatory oraz z innymi ograniczeniami co do typu badań. Zdaniem analityka rozszerzenie o komparatory spowodowało niepotrzebne skomplikowanie strategii, zwłaszcza że wyszukiwanie bez definiowania komparatorów, a więc szerokie, dało stosunkowo niewielkie liczbowo wyniki i właściwe porównania wystarczyło zdefiniować w kryteriach włączenia i wykluczenia.

Wobec nieodnalezienia badań klinicznych bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z podstawowymi założonymi komparatorami, zdecydowano się wykonać ponowne wyszukiwanie doniesień naukowych, które posłużyłyby do wykonania porównań pośrednich. W strategiach wykorzystano kwerendy z wcześniejszych wyszukiwań, które odpowiednio połączono operatorami logicznymi, dostosowując strategię do poszukiwanego porównania.

W ramach analizy weryfikacyjnej, przeprowadzonego w Agencji wyszukiwanie kontrolnego i aktualizujące, w dniu 21 grudnia 2012 r., z zastosowaniem uproszczonej strategii wnioskodawcy, tj. bez definiowania komparatorów. Wyszukiwanie własne Agencji potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie; nie zidentyfikowano badań bezzasadnie pominiętych. Nie odnaleziono także publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

3.3.1.3. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do przeglądu opracowań wtórnych włączano badania dotyczące produktu złożonego zawierającego ramipryl z amlodypiną (produkt leczniczy Egiramlon) podawanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u

pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.

W poniższej tabeli zebrano zaś zastosowane w analizie wnioskodawcy kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym poddani leczeniu zastępczemu tj. chorzy, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w analizowanym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem)	Nie zdefiniowano	Tak zdefiniowana populacja jest zgodna z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, jednak dotyczy tylko jednego z wybranych komparatorów: terapii skojarzonej oddzielnymi produktami amlodypiny i ramipilu.
Interwencja	Stosowanie produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina)		Interwencja zgodna z wnioskiem.
Komparatory			Uwzględniono wszystkie główne komparatory. Nie uwzględniono dodatkowych komparatorów, tj. amlodypiny i ramiprilu w monoterapii.
Punkty końcowe			Punkty końcowe odpowiadające problemowi zdrowotnemu, mierzone w badaniach klinicznych. Według wytycznych klinicznych, normalizacja czy też obniżenie ciśnienia tętniczego jest celem leczenia hipotensyjnego, pozwalającym zapobiegać incydentom sercowo-naczyniowym i zgonom z ich powodu. Nie uwzględniono jakości życia.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa rozpatrywanych schematów leczenia 		Zauważono sprzeczność w kryteriach włączenia dla Typu badania i w dodatkowych kryteriach: mimo deklaracji włączenia wszystkich typów badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, w dodatkowych kryteriach założono włączenie w pierwszej kolejności RCT, a dopiero w przypadku ich nieodnalezienia, dopuszczano możliwość włączenia badań o niższej wiarygodności. Poza tym ograniczono włączanie RCT do takich ocenianych na co najmniej 2 punkty w skali Jadad, co wydaje się niezasadne w przypadku dopuszczenia możliwości
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim, wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi, randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności (badania nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, obserwacyjne), badania, w których populację stanowili pacjenci z nadciśnieniem tętniczym poddani leczeniu zastępczemu, 		

	<ul style="list-style-type: none">• badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Egiramlon® (produkt złożony: ramipryl + amlodypina) względem ramiprylu i amlodypiny podawanych w ramach terapii skojarzonej oraz produktów złożonych zawierających amlodypinę z peryndoprylem, amlodypinę z lizynoprylem lub ramipryl z felodypiną,• w przypadku braku badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa produktu złożonego zawierającego ramipryl oraz amlodypinę z wybranymi technologiami opcjonalnymi do analizy włączono badania bezpośrednio porównujące zastosowanie produktu leczniczego Egiramlon® z komparatorem wspólnym dla badań dotyczących zastosowania ramiprylu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej lub produktów złożonych zawierających amlodypinę z peryndoprylem, amlodypinę z lizynoprylem lub ramipryl z felodypiną w analizowanym wskazaniu klinicznym (porównanie pośrednie); jeśli przeprowadzenie porównania pośredniego również nie będzie możliwe zaplanowano przeprowadzenie porównania mającego na celu przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych w analizowanym wskazaniu,		<p>włączania badań niższej kategorii. Nie uwzględniono możliwości włączania danych z rejestrów klinicznych.</p>
--	---	--	---



3.3.1.4. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy



Mimo wybrania kilku komparatorów, wielokrotnego dostosowywania kryteriów wyszukiwania i selekcji doniesień naukowych nie udało się osiągnąć celu analizy klinicznej, rozumianego jako porównania efektywności klinicznej technologii ocenianej z refundowanymi alternatywami. Wobec stwierdzenia braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego a także pośredniego z ustalonymi komparatorami, zdecydowano o przedstawieniu oddzielnie wyników badań odnalezionych dla technologii ocenianej i oddzielnie dla technologii alternatywnych.

Jako wnioski z tych zestawień wnioskodawca podaje, iż

W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji zdecydowano nie przedstawiać wszystkich zestawień dokonanych przez wnioskodawcę, jako nie wnoszących kluczowych informacji do ocenianego problemu decyzyjnego.

W przeciwieństwie do wnioskodawcy, postanowiono skupić się na podstawowym porównaniu Egiramlon vs terapia skojarzona oddzielnymi preparatami AML i RAM (w analizie wnioskodawcy ostatecznie przyjęto założenie, że terapie te mają zbliżoną efektywność kliniczną i traktowano wymiennie jako technologię ocenianą). Zgodnie z ChPL Egiramlonu, opiniami ekspertów a także wg wnioskodawcy, jest to podstawowy komparator dla interwencji ocenianej, który będzie zastępowany przez interwencję ocenianą w praktyce klinicznej.

Wobec nieodnalezienia badań bezpośrednio porównujących preparat złożony z terapią skojarzoną, a także niemożliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, w niniejszej analizie weryfikacyjnej przedstawiono oddzielnie wyniki odnalezionych badań dla porównywanych opcji.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Miranda 2008 (ATAR)</p> <p><u>Źródło finansowania</u> a: Libbs Pharmaceuticals Ltd.</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe (8 ośrodków w Brazylii) - dwuramienne - randomizowane -schemat równoległy - podwójne zaślepienie</p> <p>czas trwania: 18 tyg</p> <p>typ badania: IIa</p> <p>typ hipotezy: superiority</p> <p>utrata z badania: -grupa badana: 26 -grupa kontrolna: 17</p>	<p>Interwencja 1: Amlodypina-ramipril 2,5mg/2,5mg/dobę</p> <p>Interwencja 2: Amlodypina 2,5mg/dobę</p> <p>Po upływie 4, 8 lub 12 tygodni leczenia u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze pozostawało wciąż nieodpowiednio kontrolowane dawki preparatów były zwiększane: - amlodypiną-ramipril do 5mg/5mg/dobę a następnie 10mg/10mg/dobę -amlodypina do 5mg i 10mg/dobę</p>	<p>Populacja: pacjenci z rozpoznaniem pierwotnego nadciśnienia tętniczego w łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia</p> <p>Kryteria włączenia: - wiek od 40 do 79 lat, - pierwotne nadciśnienie tętnicze w stadium 1 lub 2, - skurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej >160 mmHg oraz <199 mmHg lub/i rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥95 mmHg oraz ≤114 mmHg po 2 tygodniach okresu „wymywania”, - kobiety ≥ 1 rok po menopauzie w celu uniknięcia wystąpienia obrzęków związanych z cyklem menstruacyjnym, - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p>Kryteria wykluczenia: - nadciśnienie wtórne, - zawał mięśnia sercowego lub incydent w obrębie krążenia mózgowego w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - istotne kliniczne obrzęki obwodowe w wywiadzie, - zastawkowe choroby serca, - skurczowa niewydolność serca, - niewydolność nerek lub wątroby, - indeks masy ciała (BMI) >40 kg/m², - nadwrażliwość lub niepożądane reakcje na stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokery kanału wapniowego w wywiadzie, - jakiegokolwiek inne schorzenia, które mogą upośledzać zdolność do udziału w badaniu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany średniego ciśnienia tętniczego skurczowego oraz rozkurczowego po upływie 18 tygodni terapii, • zmiany średniego ciśnienia tętniczego monitorowanego przez 24 godziny, • odsetek pacjentów, u których uzyskano normalizację średniego ciśnienia tętniczego krwi, • ocena profilu bezpieczeństwa.

			<p>- pacjenci, u których w trakcie trwania badania SBP wynosiło ≥ 200 mmHg lub DBP ≥ 115 mmHg byli wyłączeni z badania</p> <p>- Skrajne wartości SBP (< 70 or > 250 mm Hg), DBP (< 40 or > 140 mm Hg) i ciśnienia pulsu (< 20 mm Hg) były eliminowane przez urządzenie ABPM</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>- badana: N=131</p> <p>- kontrolna: N=134</p>	
<p>Khan 2004</p> <p><u>Źródło finansowani</u> a: bd</p>	<p>- jednośrodkowe (Pakistan)</p> <p>- bez randomizacji</p> <p>- bez zaślepienia</p> <p>- schemat równoległy</p> <p>typ badania: IIc</p> <p>typ hipotezy: superiority (wykazanie różnic)</p> <p>czas trwania: 6 tyg</p> <p>utrata z badania: nie odnotowano żadnej utraty</p>	<p><u>Interwencja 1:</u> Amlodypina+ramipryl 2,5mg/5mg/dobę</p> <p><u>Interwencja 2:</u> Ramipryl 5mg/dobę</p>	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci z rozpoznaniem pierwotnego nadciśnienia tętniczego w stopniu umiarkowanym</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- rozpoznanie pierwotnego nadciśnienia tętniczego w stopniu umiarkowanym II tj. ze skurczowym ciśnieniem tętniczym > 160 mmHg oraz ciśnieniem rozkurczowym > 100 mmHg,</p> <p>- pacjentów uprzednio leczonych konieczne było zaprzestanie stosowania wszystkich leków hipotensyjnych, co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem udziału w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- nadciśnienie wtórne,</p> <p>- zawał mięśnia sercowego w okresie poprzednich 6 miesięcy,</p> <p>- niewydolność serca,</p> <p>- blok serca w zaawansowanym stadium,</p> <p>- niewydolność nerek,</p> <p>- poważne schorzenia wątroby,</p> <p>- ciąża.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>-grupa badana: 40</p> <p>-grupa kontrolna: 20</p>	<p>zmiany średniego ciśnienia tętniczego skurczowego oraz rozkurczowego po upływie 6 tygodni terapii (pomiarów dokonywano co 2 tygodnie).</p>

W poniższej tabeli zamieszczono definicje punktów końcowych i sposób ich pomiaru, uwzględnionych w badaniu ATAR i Khan 2004.

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie	
	Miranda 2008 (ATAR)	Khan 2004
Zmiana ciśnienia tętniczego w stosunku do wartości początkowej – pomiar w gabinecie	<ul style="list-style-type: none"> • pomiar za pomocą ręcznego sfigmomanometru, z użyciem odpowiedniego rozmiaru rękawa, • pomiar dokonywany w pozycji siedzącej, z podpartą ręką, na poziomie serca, na ręce, na której w trakcie wizyty skriningowej uzyskano wyższą wartość ciśnienia, • pomiar dokonywany po 5 minutowym odpoczynku, o tej samej porze dnia (8-11 rano), 24 ± 3 godziny po przyjęciu dawki leku, • dokonywano 3 pomiarów w odstępie 3 minut i wyciągano średnią, • pomiarów dokonywano w 4, 8, 12 i 18 tygodniu 	<ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie było mierzone sfigmomanometrem, przez jednego badacza, o tej samej porze dnia • dokonywano trzykrotnego pomiaru w pozycji leżącej po 5-10 minutach odpoczynku oraz 2 minuty po pionizacji, • pomiarów dokonywano co 2 tygodnie przez 6 tygodni
Zmiana ciśnienia tętniczego w stosunku do wartości początkowej w	<ul style="list-style-type: none"> • pomiar dokonywany na ręce niedominującej, • z użyciem oscylometrycznego monitora (model 90207, SpaceLabs), który walidowano ze sfigmomanometrem, • pomiar był dokonywany w dzień powszedni, zaczynając o 8-10 rano, 24 ± 2 h po przyjęciu dawki leku, • pomiary dokonywane były co 15 minut przez 24 h 	Nie dotyczy

pomiary 24 h	<ul style="list-style-type: none">• pomiary SBP <70 i >250 mm Hg, DBP <40 i >140 oraz ciśnienie tętna <20 były eliminowane przez oprogramowanie monitora; nie usuwano pomiarów ręcznie,• jeśli monitor zarejestrował < 67 pomiarów, badanej powtarzano	
--------------	---	--

3.3.1.5. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości włączonych badań poprzez klasyfikację zgodnie z wytycznymi AOTM, a następnie za pomocą skali JADAD w przypadku badań randomizowanych (ATAR) oraz NOS dla badań niższej jakości (*Khan 2004*). Jakość randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wielośrodkowego badania ATAR (typ IIA) oceniono na 4 punkty na 5 w skali Jadad z powodu braku opisu sposobu zaślepienia zastosowanego w badaniu. Wiarygodność nierandomizowanego badania *Khan 2004* została oceniona przez wnioskodawcę za pomocą kwestionariusza NOS jako wysoka.

Należy jednak zwrócić uwagę, iż badanie *Khan 2004* zostało przez wnioskodawcę poprawnie zakwalifikowane jako badanie eksperymentalne IIC (z poprawnie zaprojektowaną kontrolowaną próbą kliniczną bez randomizacji) i jako takie, zgodnie z wytycznymi AOTM, należy oceniać za pomocą skali Jadad. Ocenę za pomocą kwestionariusza NOS wytyczne zalecają w przypadku badań obserwacyjnych. W związku z powyższym, analityk Agencji ocenił badanie *Khan 2004* na 1 punkt na 5 w skali Jadad (w badaniu zamieszczono informacje o braku utraty pacjentów z badania). Tak ocenione, badanie *Khan 2004*, nie uzyskało założonej przez wnioskodawcę progowej wartości wiarygodności, aby mogło być włączone do analizy klinicznej.

W skali GRADE jakość badania ATAR oceniono jako wysoką a badania Khan 2004 jako niską.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie, według wnioskodawcy:

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Oprócz wyżej wymienionych, analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia włączonych badań:

1. badanie ATAR:

- kryteria włączenia wykluczały najstarszych i najbardziej obciążonych ryzykiem; do badania włączano pacjentów <80 r.ż. z nadciśnieniem 1. i 2. stopnia (kryteria włączenia sugerują jednak, że chodzi tylko o nadciśnienie 2. stopnia), bez komplikacji i poważnych chorób współistniejących. Nie podano poza tym charakterystyki pacjentów pod kątem stopnia ciężkości nadciśnienia i chorób współistniejących; podana średnia bazowa wartość ciśnienia sugeruje przewagę pacjentów z dolnej granicy przypisanej dla nadciśnienia 2 stopnia;
- w badaniu zakładano analizę *compliance*, po czym od niej odstąpiono;
- w sporządzeniu rękopisu pomagał pracownik firmy sponsorującej badanie - Libbs Pharmaceuticals;

2. badanie Khan 2004:

- pacjenci włączania do badania byli stosunkowo młodzi (28-62 lata), bez powikłań; większość pacjentów stanowili mężczyźni;
- nie wiadomo jak rozkładały się cechy rokownicze w grupach, gdyż nie podano charakterystyki grup;

3.3.1.6. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Takie założenie, według analityka Agencji, jest niepoprawne. Przyjęto, że, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, terapia skojarzona AML + RAM jest podstawowym komparatorem dla preparatu złożonego AML-RAM. Niedopuszczalnym wydaje się zatem arbitralne ustanowienie komparatora interwencją ocenianą i przyjęcia założenia o podobnej efektywności klinicznej preparatu złożonego i terapii skojarzonej z powodu braku doniesień naukowych dla produktu złożonego. W przytoczonej wcześniej pracy *Gupta 2010* wykazano, iż takie założenie może być błędne, gdyż różnice w compliance przekładają się na efekty zdrowotne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uznano za niezasadne, z punktu widzenia ocenianego problemu decyzyjnego, przytaczanie w ramach analizy weryfikacyjnej wszystkich przeprowadzonych przez wnioskodawcę zestawień. Zdaniem analityka Agencji zaburzyłoby to przejrzystość dokumentu, nie wnosząc kluczowych informacji do podjęcia decyzji o refundowaniu preparatu złożonego. Ponadto, w dokonanych zestawieniach, przyjęto błędne, zdaniem analityka Agencji, założenie o równoważności terapii preparatem złożonym i terapią skojarzoną.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do analizy klinicznej wnioskodawcy stwierdzone w Agencji:

- W wyniku wyszukiwania kontrolnego potwierdzono brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z którymkolwiek z przyjętych komparatorów. Potwierdzono także zbyt dużą heterogeniczność odnalezionych badań, która uniemożliwiła wnioskodawcy dokonanie porównania pośredniego.
- Nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych z badań ATAR i *Khan 2004* lub obliczeniach.
- Uznano za niewłaściwe przyjęcie arbitralnego założenia o porównywalności preparatu złożonego z terapią skojarzoną.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (zarówno wnioskodawcy, jak i w Agencji) nie odnaleziono badania bezpośrednio porównującego ocenianą technologię medyczną z żadnym z ustalonych refundowanych komparatorów. **(Zachodzą zatem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o**

refundacji) Niepowodzeniem zakończyła się także próba przeprowadzenia porównań pośrednich. Zdecydowano więc, zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. o minimalnych wymaganiach dla analiz, przedstawić odrębne badania kliniczne odnoszące się do interwencji ocenianej oraz terapii opcjonalnych.

Dla zachowania przejrzystości dokumentu, w niniejszej analizie weryfikacyjnej ograniczono prezentację wyników do porównania z podstawowym komparatorem – terapią skojarzoną. W poniższych tabelach zestawiono wyniki jedynych odnalezionych badań oceniających efektywność kliniczną produktu złożonego Egiramlon (badanie ATAR) oraz terapii skojarzonej AML+RAM (badanie Khan 2004).

W ramach procesu analitycznego w Agencji dokonano sprawdzenia poprawności ekstrakcji wyników z włączonych badań oraz oszacowań parametrów względnych i bezwzględnych. Poprawność obliczeń sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5 (RR/ RB dla wyników dychotomicznych i MD dla parametrów ciągłych) oraz kalkulatora Center for Evidence Based Medicine (CEBM) w Oxfordzie (NNT/ NNH). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**. Nie stwierdzono błędów w analizie klinicznej wnioskodawcy.

W badaniu Khan 2004 ze względu na sposób prezentacji wyników nie było możliwe oszacowanie parametrów względnych MD (nie podano SE/SD dla średnich zmian wartości ciśnienia względem wartości początkowych). Obliczono zatem tylko różnice, stwierdzone w kolejnych pomiarach względem pomiaru bazowego, przed rozpoczęciem terapii.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności terapii skojarzonej AML+RAM vs RAM – badanie Khan 2004

Punkt końcowy	Czas trwania	Średnie wartości SBP/DBP [mmHg]; p value		Różnica (95% CI) [mmHg]
		Terapia skojarzona RAM+AML	RAM	
Wartości początkowe ciśnienia tętniczego (SBP / DBP)	0 tyg.	177,6 / 108,7	169,1 / 104,1	-
Zmiana średniego ciśnienia tętniczego skurczowego oraz rozkurczowego względem wartości początkowych	2 tyg.	-14,4 / -5,4	-11,55 / -5,1	-
	4 tyg.	-27,6 / 12,1	-21,4 / -8,7	-
	6 tyg.	-47,6 / -18,1	-23,1 / -12,15	p<0,005*

* - wartość z publikacji

Badanie Khan 2004 wykazało, że terapia skojarzona RAM+AML jest bardziej efektywna w obniżaniu ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego, niż ramipril w monoterapii. W każdym z dokonanych pomiarów, odnotowano wyższą średnią zmianę wartości SBP i DBP w wyniku stosowania terapii skojarzonej.

W badaniu ATAR oceniano zarówno ciągle, jak i dyskretne punkty końcowe. Dla zmiennych ciągłych – średniej dla grupy różnicy ciśnienia względem wartości początkowych – podano w publikacji wartości SD, które jednak w przypadku parametrów wtórnych należy traktować jako SE. Konieczne było zatem najpierw przeliczenie SE na SD wg wzoru: $SE=SD/\sqrt{N}$, a dopiero potem możliwe było szacowanie MD.

W analizie klinicznej wnioskodawcy zaprezentowano, za publikacją, wyniki dla populacji ITT oraz PPA (pacjenci, którzy ukończyli badanie). W niniejszej analizie weryfikacyjnej zdecydowano przedstawić wyniki dla populacji ITT, jako bardziej wiarygodne.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności preparatu złożonego RAM-AML vs AML – badanie ATAR (wyniki dla populacji ITT); parametry ciągle

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Zmiana (SD) [mmHg]; p value		MD (95% CI) [mmHg]; p value
		RAM-AML	AML	
Zmiana SBP (pomiar w gabinecie) względem wartości początkowych	18 tyg.	-26,60 (1,34)	-22,97 (1,30)	-3,63 (-7,29;0,03); p=0,05
Zmiana DBP (pomiar w gabinecie) względem		-16,48 (0,78)	-14,48 (0,75)	-2,00 (-4,12;0,12); p=0,06

wartości początkowych			
Zmiana SBP (pomiar 24 h) względem wartości początkowych	-20,21 (1,14)	-15,31 (1,12)	-4,90 (-8,03;-1,77); p=0,002 p=0,002*
Zmiana DBP (pomiar 24 h) względem wartości początkowych	-11,61 (0,72)	-8,42 (0,70)	-3,19 (-5,16;-1,22); p=0,001 p=0,002*
Zmiana ciśnienia tętna względem wartości początkowych	-10,12 (1,12)	-8,48 (1,09);	-1,64 (-4,70; 1,42); p=0,29 p=0,026*

* - wartość podana w publikacji

W 18-tygodniowym okresie obserwacji, terapia preparatem złożonym RAM-AML wiązała się z istotnie statystycznie większą redukcją, zarówno ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego, mierzonych w systemie 24h, w porównaniu do monoterapii amlodypiną. Korzystny trend zaobserwowano także w pomiarach gabinetowych, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Dla zmiany ciśnienia tętna względem wartości początkowych, różnica oszacowana przez analityka Agencji, nie osiągnęła istotności statystycznej, jednak autorzy publikacji podają p=0,026. Z analogiczną sytuacją spotkali się autorzy analizy wnioskodawcy, którzy zaistniałą różnicę tłumaczą dostępem badaczy do bardziej dokładnych danych i odmiennym podejściem analitycznym i sugerują przyjąć rację autorów publikacji.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych dyskretnych – badanie ATAR (wyniki dla 18-tyg. okresu obserwacji)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI); p value
	RAM-AML	AML	
Liczba pacjentów, u których uzyskano normalizację ciśnienia tętniczego krwi	65*/131 (49,5%)	70*/134 (52,1%)	0,95 (0,75; 1,20); p=0,67
Liczba pacjentów, u których zaistniała konieczność zwiększania dawek do średnich dawek (5/5 mg)	28/105 (26,7%)	28/117 (23,9%)	1,11 (0,71; 1,75); p>0,05
Liczba pacjentów, u których zaistniała konieczność zwiększania dawek do wysokich dawek (10/10 mg)	61/105 (58,1%)	76/117 (65,0%)	0,89 (0,72; 1,10); p>0,05

*- wartość wyliczona

Po 18 tygodniach terapii, mniejsza liczba pacjentów osiągnęła normalizację ciśnienia tętniczego krwi, pozostając na terapii preparatem złożonym niż przyjmujący monoterapię amlodypiną. Różnica nie była istotna statystycznie.

Istotnej statystycznie różnicy między grupami nie zaobserwowano także w odniesieniu do ryzyka konieczności zwiększania dawek leku.

Na podstawie odnalezionych badań można jedynie wykazać większą skuteczność terapii skojarzonej ramipryl+amlodypina wobec monoterapii ramiprylem (Khan 2004) oraz większą skuteczność stosowania produktu złożonego ramipryl-amlodypina wobec monoterapii amlodypiną (ATAR). Nie można natomiast wnioskować na temat wyższości lub porównywalności terapii preparatem złożonym i skojarzonej z oddzielnych preparatów będących jego składnikami.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W Charakterystyce Produktu leczniczego leku Egiramlon przedstawiono działania niepożądane osobno dla ramiprylu i amlodypiny. Jako często występujące po ramiprylu wymieniono: bóle i zawroty głowy, senność, kołatanie serca, hiperkaliemię, niedociśnienie, hipotonię ortostatyczną, omdlenia, kaszel, zapalenie oskrzeli i zatok przynosowych, duszność, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty, wysypka plamisto-grudkowa, skurcz mięśni, osłabienie mięśni, ból w klatce piersiowej, zmęczenie. Po amlodypinie: bóle i zawroty głowy, senność, kołatanie serca, uderzenia gorąca, nudności, bóle brzucha, obrzęk kostek, zmęczenie.

Z badań uwzględnionych w analizie klinicznej, tylko badanie ATAR zawierało wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowanych leków: preparatu złożonego RAM-AML oraz AML. Na podstawie podanych w publikacji częstości zdarzeń niepożądanych oszacowano parametry względne RR, a w przypadku istotności statystycznej tego wyniku – także NNT. Obliczenia dokonane w programie RevMAN5 oraz kalkulatorze Center for Evidence Based Medicine (CEBM) w Oxfordzie były analogiczne jak w analizie wnioskodawcy.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie ATAR (RAM-AML vs AML)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI); p value	NNT (95% CI)
	RAM-AML N=131	AML N=134		
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	58 (44,3%)	74 (55,2%)	0,80 (0,63; 1,02); p=0,08	-
≥1 działanie niepożądane potencjalnie związane z leczeniem	29 (22,1%)	41 (30,6%)	0,72 (0,48; 1,09); p=0,12	-
Wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	7 (0,05%)	6 (0,04%)	1,19 (0,41; 3,46) p=0,74	
Obrzęki obwodowe	10 (7,6%)	25 (18,7%)	0,41 (0,20; 0,82); p=0,01	10 (6; 34)
Bóle głowy	6 (4,6%)	6 (4,5%)	1,02 (0,34; 3,09); p=0,97	-
Suchy kaszel	5 (3,8%)	1 (0,8%)	5,11 (0,61; 43,19); p=0,13	-
Zaczerwienienie twarzy	3 (2,3%)	0 (0,0%)	7,16 (0,37; 137,26); p=0,19	-
Zawroty głowy	2 (1,5%)	0 (0,0%)	5,11 (0,25; 105,51); p=0,29	-
Dysfunkcje seksualne	0 (0,0%)	2 (1,5%)	0,20 (0,1; 4,22); p=0,30	-

Na podstawie przedstawionych powyżej wyników z badania ATAR, można stwierdzić, iż terapia nadciśnienia tętniczego preparatem złożonym RAM-AML wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, a także tych potencjalnie związanych z lekiem, w stosunku do monoterapii amlodypiną. Należy jednak zaznaczyć, że różnice nie osiągnęły w tej próbie istotności statystycznej.

Terapia Egiramlonem istotnie statystycznie zmniejszyła ryzyko wystąpienia obrzęków – o 58%, w porównaniu z amlodypiną. Niekorzystny trend za to, bez osiągnięcia istotności statystycznej, obserwowany był w przypadku innych, mniej poważnych i rzadkich zdarzeń niepożądanych, takich jak: bóle i zawroty głowy, suchy kaszel, zaczerwienienia twarzy.

W badaniu Khan 2004 nie przedstawiono wyników dla profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej AML+RAM.

Na podstawie odnalezionych badań nie można wnioskować na temat porównania profilu bezpieczeństwa preparatu złożonego RAM-AML i terapii skojarzonej RAM+AML.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W dniu 10.02.2013 przeprowadzono przeszukanie stron FDA, EMA i URPL, w wyniku którego nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego Egiramlon.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Analiza kliniczna wnioskodawcy, której celem była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Egiramlon w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego, została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny opracowań wtórnych i pierwotnych. Nie odnaleziono jednak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z prawidłowo wybranymi komparatorami (terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami, a także produktami złożonymi: amlodypina + peryndopryl, amlodypina + lizynopryl, ramipryl + felodypina; nie powiodła się także próba przeprowadzenia jakiegokolwiek porównania pośredniego. Ostatecznie zdecydowano o oddzielnym przedstawieniu wyników badań dla ocenianej interwencji i komparatorów, co jest zgodne z zapisami Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań dla analiz.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 17 badań pierwotnych, z czego w analizie weryfikacyjnej uwzględniono jedynie dwa badania pierwotne, dotyczące podstawowego porównania produktu złożonego z terapią skojarzoną. Do AWA włączono badanie RCT ATAR, ocenione na 4 punkty

w skali Jadad i badanie *Khan 2004* o niższej wiarygodności (badanie kliniczne bez randomizacji), ocenione na 1 punkt w skali Jadad. Zestawienia wyników dla pozostałych porównań, z uwagi na brak nowych kluczowych informacji dla problemu decyzyjnego, pominięto. Poza tym, w nieuwzględnionych porównaniach, wnioskodawca przyjął nieuprawnione założenie o równoważności terapii złożonej i skojarzonej.

Na podstawie włączonych badań nie można wnioskować o wyższości interwencji ocenianej nad komparatorami. Można jedynie wysnuć wniosek, iż terapia dwuskładnikowa jest skuteczniejsza i bezpieczniejsza niż monoterapia, na co wskazują także wytyczne postępowania klinicznego i eksperci kliniczni. Badanie ATAR, w 18-tygodniowym okresie obserwacji, wykazało, że terapia preparatem złożonym RAM-AML wiązała się z istotnie statystycznie większą redukcją, zarówno ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego, mierzonych w systemie 24h, a także mniejszym ryzykiem obrzęków obwodowych, w porównaniu do monoterapii amlodypiną. W badaniu *Khan 2004* wykazano, że terapia skojarzona RAM+AML jest istotnie bardziej efektywna w obniżaniu ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego, niż ramipril w monoterapii w 6 tygodniowym okresie obserwacji.

Z opublikowanego przeglądu systematycznego *Lv 2010*, uwzględnionego w analizie wnioskodawcy, wynika, że leczenie skojarzone zawierające schemat AML + ACEI jest bardziej efektywne w kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem niż AML w monoterapii i wiąże się z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie dodatkowo odnalezionego przeglądu *Gupta 2010* można wnioskować, iż leki hipotensyjne (szeroko rozumiane) w postaci preparatów złożonych mają znaczący wpływ na poprawę *compliance* oraz wykazują korzystne tendencje we wpływie na BP i działania niepożądane.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeglądu przeprowadzonego przez Autorów analizy wnioskodawcy nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu zdrowotnego. Weryfikację po stronie Agencji przeprowadzono w dniu 21 grudnia 2012 r. z wykorzystaniem trzech głównych baz informacji medycznej (PubMed, EMBASE, Cochrane) oraz niesystematycznego przeszukiwania stron internetowych instytucji zajmujących się HTA. W wyniku przeglądu wykonanego przez Agencję również nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów i efektów stosowania produktu leczniczego Egiramlon w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach, ale w oddzielnych produktach.

Technika analityczna

W celu oceny opłacalności stosowania produktu Egiramlon przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania Egirmalonu zamiast wybranych refundowanych komparatorów.

Przeprowadzono również analizę kosztów-efektywności (CEA), w której jako miarę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia zyskane w wyniku zastosowanego leczenia (LYG). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-efektywności ICER, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (LYG) w przypadku zastosowania Egirmalonu zamiast wybranych refundowanych komparatorów.

Ponadto, mając na uwadze potencjalny brak różnic w wynikach zdrowotnych przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w horyzoncie jednego roku.

Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano opłacalność stosowania:

[Redacted text]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, czyli wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie [Redacted text]

Dyskontowanie

[Redacted text]

Wyniki zdrowotne

W analizie ekonomicznej, jako efekt zdrowotny uwzględniono

[Redacted text]

Jakość życia

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia w nadciśnieniu tętniczym uzyskano z

[Redacted text]

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości

[Redacted text]

Tabela 19. Użyteczność stanów zdrowia

Parametr		Wartość	Źródło
[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]	[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]

Koszty

W analizie uwzględniono [REDACTED]

Wyodrębniono 4 kategorie kosztowe:

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

Tabela 20. Źródła danych kosztowych

Dane	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

⁴ OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30967>.

Koszty leków

Tabela 21. Cena zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Egiramlon®

Prezentacja	Kod EAN	Liczba DDD ramiprylu w opakowaniu	Liczba DDD amlodypiny w opakowaniu	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]		
Egiramlon 5mg + 5 mg	5909990936779	60	30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Egiramlon 10 mg + 5 mg	5909990936809	60	60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Egimalon 5mg + 10 mg	5909990936854	120	30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Egiramlon 10 mg + 10 mg	5909990936885	120	60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 22.

Kategoria kosztu	Perspektywa	Średnia (95%CI) [PLN]
[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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Model

W analizie wnioskodawcy został wykorzystany [REDACTED]

[REDACTED]

Wykorzystany model decyzyjny cechuje:

[REDACTED]



Rysunek 1. Struktura modelu.

Tabela 23. Opis stanów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.

Stan	Opis stanu
■	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 24. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

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

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

Walidacja modelu

W AE przedstawionej przed wnioskodawcą poinformowano, że została przeprowadzona walidacja modelu polegająca [REDACTED]

Analiza wrażliwości

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową oraz progową analizę wrażliwości.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów niepewnych przeprowadzono [REDACTED]

Tabela 25. Scenariusze analizy wrażliwości.

Scenariusz	Opis
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Schemat PICO przedstawiony w AE jest niespójny, populacja została zdefiniowana jako pacjenci z nadciśnieniem tętniczym stosujący terapię skojarzoną ramiprylem i amlodypiną, natomiast wśród komparatorów oprócz terapii skojarzonej znalazły się również ramipryl i amlodypina stosowane w monoterapii oraz refundowane preparaty złożone będące połączeniem pochodnej dihydropirydyny i inhibitora konwertazy angiotensyny II.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Przedstawiono w APD.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	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 przyjęto właściwą technikę analityczną?	NIE	Ponieważ dostępne dowody naukowe nie pozwoliły na bezpośrednie lub pośrednie porównanie Egiramlonu z wybranymi komparatorami podawanie wyników analizy w formie wskaźników ICER i ICUR nie jest zasadne. Zgodnie z zapisami Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań dla analiz, należało w tym przypadku przedstawić CERy / CURy dla każdej z interwencji.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	W AKL dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej wykazano jedynie względem monoterapii amlodypiną, w przypadku pozostałych komparatorów przeprowadzenie zarówno porównania bezpośredniego jak i pośredniego nie było możliwe. Pomimo to w ramach AE przeprowadzono porównanie z pozostałymi komparatorami zestawiając wyniki badań bezpośrednio porównujących poszczególne interwencje.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono	TAK	Dodatkowo, na potrzeby modelowania przyjęto 100-

przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?		letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted content]

Przedstawione ograniczenia wynikają przede wszystkim z [Redacted content] w opracowaniu uwzględniono najbardziej wiarygodne źródła informacji z grona dostępnych.

Ograniczenia analizy według Agencji

Wyznaczone różnice w efektywności kosztowej pomiędzy wnioskowaną technologią a wybranymi komparatorami należy uznać za bardzo mało wiarygodne. W analizie klinicznej zestawiono jedynie wyniki odrębnych badań klinicznych w przypadku których niemożliwe było przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego z uwagi na zbyt dużą heterogeniczność. Badania różniły się między sobą wielkością próby, stosowanymi schematami leczenia, sposobem pomiaru wyników, okresem obserwacji. W analizie ekonomicznej zaś wprowadzono do modelu wyniki wielu badań pomijając ich heterogeniczność. Przy porównaniu efektów poszczególnych terapii wykorzystano modyfikatory, będące wartością o jaką obniżono SBP względem wartości wyjściowej, pochodzące z różnych badań. Następnie wartości uzyskiwanego SBP, będącego zastępczym punktem końcowym, przekonwertowano na wysokość prawdopodobieństwa wystąpienia incydentów klinicznych związanych z chorobami układu krążenia oraz zgonem z powodu wystąpienia chorób układu krążenia. Należy uznać takie działania za nieuprawnione.

Ponadto, zidentyfikowano następujące nieprawidłowości mogące wpływać na wynik analizy:

- przyjęto, że wartości SBP ≥ 134 mmHg będą świadczyły o niewystarczającej kontroli ciśnienia tętniczego co będzie wiązało się z modyfikacją schematu leczenia hipotensyjnego (przy oszacowaniu tej wartości posłużono się wynikami kwestionariusza przeprowadzonego wśród ekspertów), wartością wskazywaną przez wytyczne jest SBP ≥ 140 mmHg; przedkładanie opinii ekspertów nad światowe wytyczne dotyczące terapii nadciśnienia tętniczego nie jest uzasadnione;

- założono, że różnice w skuteczności amlodypiny i ramiprylu będą jednakowe jak różnice w skuteczności pomiędzy grupą antagonistów wapnia a grupą inhibitorów angiotensyny II, posłużono się wynikami metaanalizy *Chen 2010*;
- w analizie uwzględniono wyniki badań klinicznych w grupie PP pomijając wyniki dla populacji ITT, pomimo, że wyniki te znajdowały się w większości badań włączonych do zestawienia;
- założono, że różnica w efektywności pomiędzy Egiramlonem a terapią skojarzoną amlodypiną i ramiprylem wynika jedynie z różnicy w *compliance*, dane wykorzystane w analizie pochodzą z badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów i charakteryzują się niską wiarygodnością, należy zaznaczyć że rozrzut wyników uzyskanych za pomocą badania kwestionariuszowego był duży;
- wartość RR wyekstrahowana z badania *Wolf 1991* (wg autorów AE: 1,60 [1,54; 1,68] RR dla udaru po wcześniejszym udarze lub innym CVD) dotyczy w rzeczywistości populacji, w której wcześniej nie dochodziło do udaru, przedstawione wartości skrajne to odpowiednio RR dla kobiet i mężczyzn;
- nie podano sposobu wyliczenia RR dla wskaźnika CFR, nie został on bezpośrednio wyekstrahowany z publikacji;
- założono, że już od 2 cyklu (miesiąca) pacjenci osiągną wartość SBP jaką uzyskano po leczeniu z wykorzystaniem porównywanych interwencji w badaniach klinicznych włączonych do analizy, chociażby w badaniu *Miranda 2008* oceniającym skuteczność Egiramlonu względem monoterapii amlodypiną; opisane wyniki odnoszą się do 18-tygodniowego okresu obserwacji, skuteczność leczenia będzie zatem zawyżona;
- wiele danych wprowadzonych do modelu pochodzi z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, są to m.in. dane kosztowe oraz dane dotyczące dawkowania lub występowania rozpatrywanych zdarzeń klinicznych będących następstwem nadciśnienia tętniczego;
- pewne wartości były przyjmowane arbitralnie bez podania uzasadnienia;
- do analizy dołączono dokument elektroniczny, który posiada ograniczoną możliwość ingerencji użytkownika.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

[REDAKTOWANE]

Oszacowania ceny progowej zbytu netto przeprowadzone w ramach przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej są niewiarygodne. Otrzymane w wyniku przeprowadzonych kalkulacji wartości progowej CZN przedstawione w arkuszu „Wyniki AE1” oraz „Wyniki AE2” dla preparatu Egiramlon, po wprowadzeniu do modelu, jako wartości wejściowe, zwracają wynik ICUR oraz ICER odbiegający w dużym stopniu od wyznaczonego progu efektywności. Podobnie, wynik CMA, po wprowadzeniu wyznaczonych odpowiednio progowych CZN, nie jest nawet w przybliżeniu równy zerowej wartości, zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej.

Ponadto, przy wprowadzeniu zerowych (lub 1 zł) wartości wejściowych CZN dla preparatu Egiramlon, kalkulacja progowej CZN przedstawiona w modelu zwraca niespójne wartości, wskazujące na nielogiczną konstrukcję modelu.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania Egiramlonu z [REDAKTOWANE] w zakresie zestawienia kosztów oraz ich różnicy, a także współczynników ICUR i ICER.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) wykazały, że stosowanie Egiramlonu z perspektywy płatnika publicznego jest [REDAKTOWANE]. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta [REDAKTOWANE].

Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Zdefiniowana dzienna dawka (DDD) wg WHO							
Dawkowanie zgodne z praktyką kliniczną							
Perspektywa płatnika publicznego							
Koszt DDD:							
Koszt dziennej dawki stosowanej w praktyce:							
Roczny koszt, przy dawkowaniu zgodnym z praktyką:							
Różnica w rocznym koszcie:							
Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne							
Koszt DDD							
Koszt dziennej dawki stosowanej w praktyce							
Roczny koszt, przy dawkowaniu zgodnym z praktyką							
Różnica w rocznym koszcie							

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy użyteczności kosztów wskazują, że z perspektywy płatnika publicznego przy cenach zbytu proponowanych przez podmiot odpowiedzialny i przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji w horyzoncie trwania życia pacjenta stosowanie Egiramlonu

. Wartości wskaźnika ICUR zostały przedstawione w tabeli 30.

W ramach analizy użyteczności-kosztów z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta wykazano, że przy cenach zbytu proponowanych przez podmiot odpowiedzialny i przy uwzględnieniu proponowanego sposobu refundacji w horyzoncie trwania życia pacjenta stosowanie Egiramlonu jest

Wartości wskaźnika ICUR zostały przedstawione w tabeli 30.

Dodatkowo przeprowadzono również analizę efektywności kosztów, uzyskane wartości dla wskaźnika ICER zostały przedstawione w tabeli 30.

Ponieważ nie odnaleziono badań RCT dowodzących wyższości Egiramlonu nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu obliczenie wartości wskaźników ICER i ICUR nie jest właściwe. W tabeli nr 30 obok wartości ICER i ICUR przedstawionych przez wnioskodawcę znajdują się wartości współczynników CER dla Egiramlonu oraz jego komparatorów.

Wartości wskaźników CER i CUR obliczone przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy również są mało wiarygodne, ponieważ przy porównywaniu efektów zdrowotnych pomiędzy lekami, w zakresie osiąganego SBP, wykorzystano modyfikatory

Tabela 28. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania Egiramlonu z refundowanymi komparatorami w dożywotnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne							

Tabela 29. Zestawienie kosztów dla porównania Egiramlonu z refundowanymi komparatorami w dożywotnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów							
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych							
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy							

Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr							
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych - NFZ							
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy – NFZ +pacjent							

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W tabeli poniżej znajdują się wartości progowych cen zbytu netto dla poszczególnych prezentacji preparatu Egiramlon przedstawione w AE wnioskodawcy.

Ponieważ nie odnaleziono badań RCT dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu właściwe byłoby obliczenie urzędowej ceny zbytu netto wykorzystując wartość współczynnika CER (stosunek kosztów do efektów) Egiramlonu i komparatora o najniższym CER. Błędy zidentyfikowane w modelu nie pozwalają na przeprowadzenie obliczeń.

Tabela 31. Progowa cena zbytu netto dla CMA.

Prezentacja Egiramlonu						
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych - NFZ						
Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek						
Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek						
Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek						

Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek	██████	██████	██████	⊥	██████	██████
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy – NFZ +pacjent						
Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 32. Progowa ceny zbytu netto dla CUA.

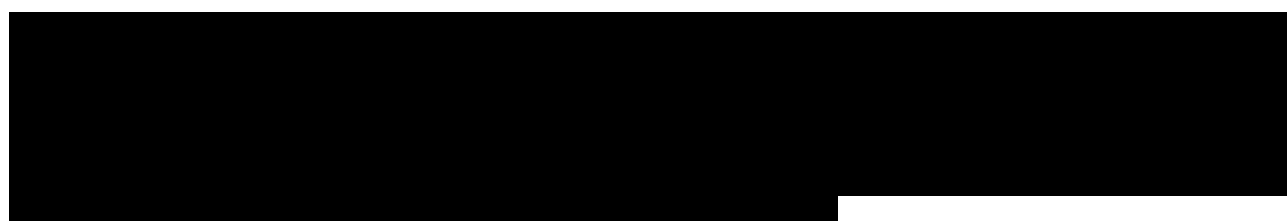
Prezentacja Egiramlonu	██████	██████	██████	██████	██	██
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych - NFZ						
Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek	██████	⊥	██████	⊥	⊥	⊥
Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek	██████	⊥	██████	⊥	⊥	⊥
Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek	██████	⊥	██████	⊥	⊥	⊥
Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek	██████	⊥	██████	⊥	⊥	⊥
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy – NFZ +pacjent						
Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina, 30 kapsułek	██████	██████	██████	██████	██████	██████

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonej **jednokierunkowej analizy wrażliwości** zidentyfikowano parametry o największym wpływie na wnioskowanie. W wyniku zmiany wartości wspomnianych parametrów w zdefiniowanym zakresie zmienności (95% CI lub zakres minimum-maksimum), zmianie uległo wnioskowanie z analizy podstawowej. Wartości progowe parametrów dla wnioskowania opartego o ICUR przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – progowa wartość parametrów dla wnioskowania opartego na ICUR.

Parametr	1	2	3	4	5	6
Perspektywa podmioty zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych - NFZ						
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1
Perspektywa wspólna: podmioty zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy – NFZ +pacjent						
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1



W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy NFZ, a pominięto wyniki dla perspektywy wspólne (NFZ + pacjent). Brakujące wyniki zostały uzupełnione przez analityków Agencji, w obliczeniach posłużono się modelem wnioskodawcy.

Tabela 34. Wyniki analizy dla CMA przy uwzględnieniu zmiany sposobu kwalifikacji preparatu Egiramlon do grup limitowych.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica w rocznym koszcie z perspektywy podmioty zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych - NFZ						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica w rocznym koszcie z perspektywy podmioty zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy – NFZ +pacjent						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 35. Wyniki analizy dla ICUR przy uwzględnieniu zmiany sposobu kwalifikacji preparatu Egiramlon do grup limitowych.

Zmiany ICUR z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych - NFZ						
Zmiany ICUR z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy – NFZ +pacjent						

Na zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej miały wpływ również następujące założenia:

- zaobserwowano brak dodatkowych efektów zdrowotnych i wyższy koszt z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta wnioskowanej technologii w odniesieniu do [redacted],
- uwzględnienie pesymistycznego scenariusza [redacted] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta zaobserwowano zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej dla porównania wnioskowanej technologii ze stosowaniem [redacted]
- uwzględnienie pesymistycznego scenariusza [redacted] zaobserwowano zmianę wnioskowania z perspektywy NFZ przy porównaniu wnioskowanej technologii z [redacted], a także z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przy porównaniu z [redacted]

W przypadku **wielokierunkowej analizy** wrażliwości wartości maksymalnych dla wszystkich parametrów oceny wpływu porównywanych interwencji na wysokość skurczowego ciśnienia tętniczego [redacted]

Wyniki analizy probabilistycznej

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono również analizę probabilistyczną, w tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo wystąpienia obserwowanych wniosków przy uwzględnieniu zakresu zmienności wszystkich parametrów niepewnych uwzględnionych w opracowaniu [redacted]

Tabela 36. Wyniki analizy probabilistycznej.

Prawdopodobieństwo, że Egiramlon:						
Efekty zdrowotne						
Zdyskontowany koszt						
Kosztowa-użyteczność						

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z nieprawidłowościami zidentyfikowanymi w modelu przedstawionym przez wnioskodawcę, odnoszących się do kalkulacji progowej CZN dla Egiramlonu, w ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej przeprowadzono oszacowania własne Agencji ceny progowej zbytu netto dla ocenianej technologii lekowej przy uwzględnieniu aktualnie obowiązującego progu opłacalności 105 801 zł/QALYG.

Należy zwrócić uwagę, iż w analizowanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji. W ramach przeprowadzonych oszacowań własnych, ceny zbytu netto preparatu Egiramlon skalkulowano w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją (wyrażony jako koszt za DDD) nie był wyższy, niż koszt terapii skojarzonej RAM+AML (wyrażony jako koszt za DDD). Wyniki analizy progowej otrzymano z wykorzystaniem modelu obliczeniowego przedstawionego przez wnioskodawcę, poprzez testowanie wyników CER/CUR oraz ICER i ICUR przy wprowadzeniu wejściowych wartości losowych CZN dla preparatu Egiramlon.

Tabela 37. Kalkulacje progowej ceny zbytu netto dla Egiramlonu względem terapii skojarzonej RAM+AML.

Typ analizy	Perspektywa	Opakowania Egiramlonu (wg mg ramiprylu)		
CER/CUR ^a	NFZ	5 mg		
		10 mg		
	wspólna	5 mg		
		10 mg		
ICER ^b	NFZ	5 mg		
		10 mg		
	wspólna	5 mg		

		10 mg	■	■
ICUR ^b	NFZ	5 mg	■	■
		10 mg	■	■
	wspólna	5 mg	■	■
		10 mg	■	■

*- wartość zależna od limitu AML w grupie 41.0; a – progowa CZN liczona względem równoważnego kosztu za DDD dla Egiramlonu vs. RAM+AML, b – próg opłacalności na rok 2013 równy 105 801 zł/QALY;

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej współfinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Egiramlon w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.

Przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności (CUA), analizę kosztów-efektywności (CEA) oraz analizę kosztów-minimalizacji (CMA) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej: płatnika publicznego oraz pacjenta, w ■■■■■■■■■■.

Komparatorami dla interwencji wnioskowanej była terapia ■■■■■■■■■■

W analizie uwzględniono ■■■■■■■■■■

■■■■■■■■■ istotnych zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i świadczeniobiorcy. Wśród wyodrębnionych kosztów ■■■■■■■■■■

Wykorzystano ■■■■■■■■■■

zaadaptowany do warunków polskich ■■■■■■■■■■

W AKL wnioskodawcy stwierdzono, że przeprowadzenie porównania bezpośredniego i pośredniego, z uwagi na zbyt dużą heterogeniczność badań, nie jest możliwe. Zatem wyznaczenie inkrementalnych współczynników kosztów/efektywności w AE było nieuprawnione, a przedstawione wyniki ICER i ICUR oraz oszacowania ceny progowej zbytu netto należy uznać za niewiarygodne.

Małą wiarygodnością cechują się także wyznaczone przez wnioskodawcę współczynniki CER i CUR, które w zachodzących okolicznościach art. 13 ust.3 Ustawy o refundacji powinny być uznane za wynik analizy ekonomicznej. Ich wiarygodność podważa zaimplementowanie wprost do modelu wyników wielu heterogenicznych badań. Niemniej jednak wartość CUR dla Egiramlonu oszacowano na ■■■■■■■■■■ z perspektywy płatnika publicznego i ■■■■■■■■■■ z perspektywy wspólnej. Wartości CUR dla głównego komparatora, tj. terapii skojarzonej AML+RAM skalkulowano na, odpowiednio: ■■■■■■■■■■ i ■■■■■■■■■■.

Ceny progowe, oszacowane w Agencji, w oparciu o powyższe CURy, przy założeniu że Egiramlon zostanie zakwalifikowany do grupy limitowej ■■■■ z perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio ■■■■ PLN i ■■■■ dla preparatów Egiramlonu zawierających 5 mg i 10 mg ramiprylu. Z perspektywy płatnika publicznego wartość progowa CZN będzie zależna od limitu dla amlodypiny w grupie ■■■■

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) wykazały, że stosowanie Egiramlonu z perspektywy płatnika publicznego jest ■■■■■■■■■■, jednakowo kosztowne jak ■■■■■■■■■■ i droższe od stosowania ■■■■■■■■■■. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta medyczne stosowanie Egiramlonu okazało się ■■■■■■■■■■

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Egiramlon stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.

Populacja i wielkość sprzedaży

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Egiramlon oraz zakres wnioskowanego wskazania.

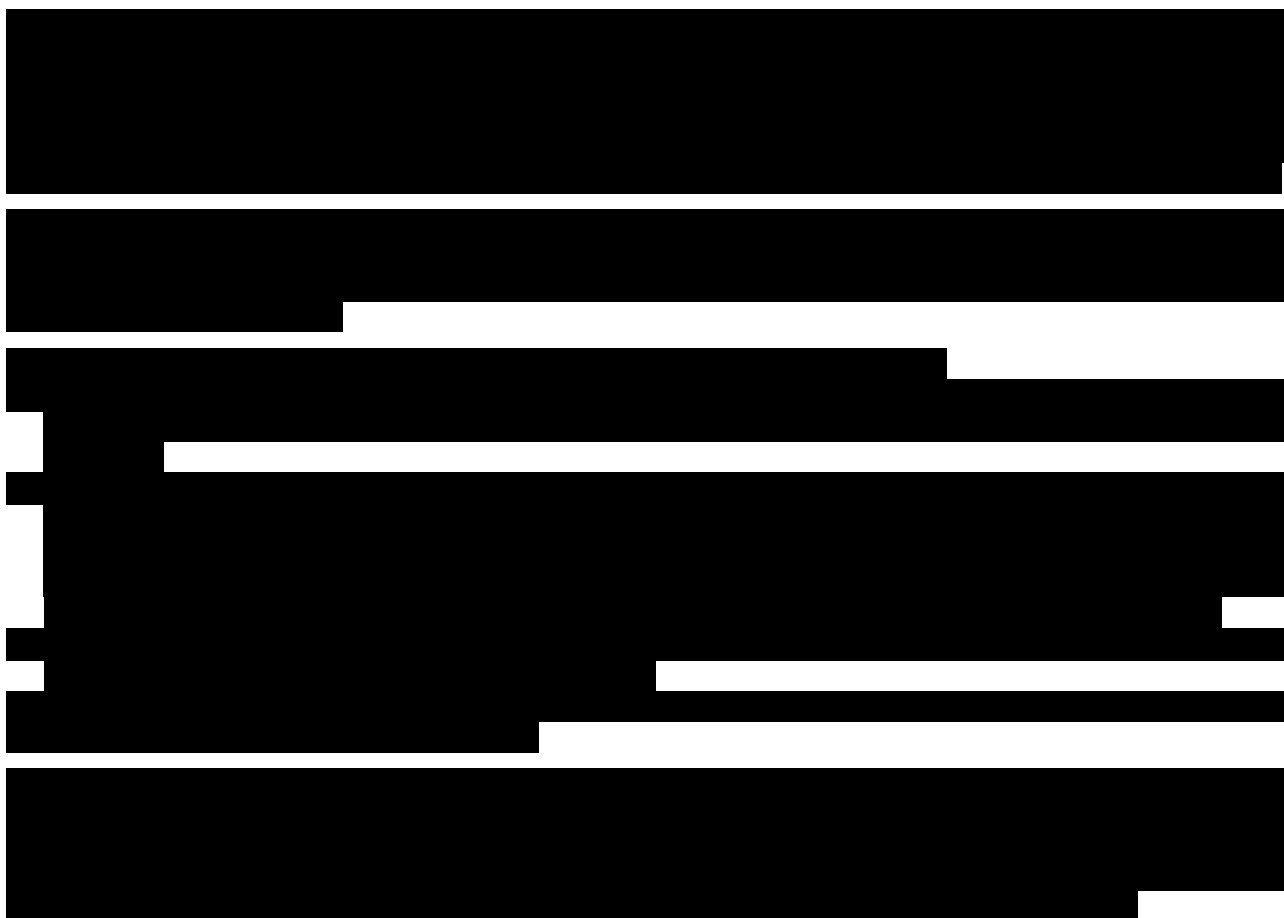


Tabela 38. Parametry wykorzystane do oceny wielkości populacji docelowej oraz zużycia zasobów wśród pacjentów z analizowanej populacji

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

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że finansowanie Egiramlonu za środków publicznych rozpocznie się od [REDACTED]

[REDACTED]

Kluczowe założenia

[REDACTED]

W analizie podstawowej założono finansowanie Egiramlonu w ramach grupy

Wnioskodawca uwzględnił wyższy compliance stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do politerapii składnikami i tym samym dłuższy okres wykorzystania wnioskowanej technologii w miejsce politerapii (w przypadku pacjentów całkowicie przerywających leczenie hipotensyjne) lub wyższe zużycie leku (w przypadku pacjentów kontynuujących leczenie, ale pomijających dawki leku hipotensyjnego).

Koszty

W analizie uwzględniono kategorie kosztów przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 39. Kategorie kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, uwzględnione w analizie wnioskodawcy

kategorie kosztowe	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa pacjenta
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza wrażliwości

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wielkość populacji, o której mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia o wymaganiach minimalnych jakie powinny spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, została poszerzona o pacjentów stosujących aktualnie inne preparaty złożone z inhibitora ACE oraz blokera kanału wapniowego (Amlessa, Co-Prestarium, Delmuno i Dironorm) z powodu ograniczonej dostępności Egiramlonu (RAM-AML). Jest to założenie niezgodne z zapisami rejestracyjnymi produktów złożonych i wnioskowanym wskazaniem dla Egiramlonu, które dopuszczają stosowanie produktu złożonego tylko jako następstwo terapii skojarzonej tymi samymi składnikami, w tych

		samych dawkach. Niezasadnym jest podawać pacjentowi produkt złożony, którego składniki i dawki są inne od przyjmowanej wcześniej terapii skojarzonej, a także „przestawianie” pacjenta z jednego preparatu złożonego od razu na inny, o innym składzie. Niemniej jednak, w praktyce klinicznej, na co wskazują eksperci kliniczni (zarówno ci, pytani przez wnioskodawcę, jak i ci, do których zwróciła się Agencja), istnieje prawdopodobieństwo takiego postępowania.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	?	Przy utrzymaniu się wyższej odpłatności pacjenta za lek złożony w stosunku do terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami (jeśli Egiramlon zostanie umieszczony w grupie 41.0), przejęcie rynku przez oceniany lek będzie raczej ograniczone i prawdopodobny jest scenariusz szybkiej stabilizacji rynku. Jeśli jednak na skutek zmian podstawy limitu, odpłatność pacjenta spadnie poniżej odpłatności za terapię skojarzoną, istnieje duże ryzyko gwałtownej ekspansji rynku. Podobna sytuacja będzie miała miejsce w przypadku utworzenia oddzielnej grupy limitowej dla Egiramlonu, co spowoduje obniżenie kosztów terapii dwuskładnikowej amlodypiną i ramiprylem dla pacjenta.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia zmian w analizowanym rynku leków oparto na ekstrapolowanych danych IMS oraz opiniach ekspertów, których odpowiedzi charakteryzowały się jednak dużym rozrzutem, co testowano w ramach analizy wrażliwości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane przekazane przez NFZ sugerują rosnącą popularność preparatów złożonych kosztem leków jednoskładnikowych.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	W przypadku zakwalifikowania Egiramlonu do grupy 41.0 powinien przyjąć on odpłatność przypisaną do tej grupy, tj. 30%. W przypadku utworzenia oddzielnej grupy limitowej dla Egiramlonu, zaproponowana odpłatność 30 % jest zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca rozważa możliwość kwalifikacji leku Egiramlon do 3 różnych grup limitowych, przy czym tylko dwie opcje wydają się dopuszczalne i zgodne z zapisami Ustawy refundacyjnej: kwalifikacja do wspólnej grupy limitowej z amlodypiną (41.0) lub utworzenie oddzielnej nowej grupy limitowej. Na podstawie wyników badania ATAR, przytoczonych w AKL, wykazano przewagę terapii złożonej RAM-AML względem monoterapii amlodypiną w redukcji ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, co ma uznane bezpośrednie przełożenie na istotne klinicznie punkty końcowe.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	W analizie wpływu na budżet nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych (obrzęków

		obwodowych) uwzględnionych w analizie ekonomicznej.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nd	W wariantcie podstawowym, przy kwalifikacji Egiramlonu do wspólnej grupy limitowej z amlodypiną, wykazano oszczędności dla płatnika publicznego.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

Pozostałe uwagi do analizy wnioskodawcy:

- Część założeń wnioskodawcy opartą na wynikach analizy kwestionariuszy uzyskanych od 5 ekspertów klinicznych. Należy nadmienić, iż udzielone odpowiedzi ekspertów na poszczególne pytania ankiety charakteryzują się dużym rozrzutem i w związku z tym nie stanowią wiarygodnego źródła informacji.
- Wnioskodawca zaproponował ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Egiramlon wyższe od cen zbytu netto obliczonych zgodnie z art. 13 ust 6 pkt. 2 ustawy o refundacji przy potraktowaniu ocenianego produktu złożonego jako kolejnego odpowiednika jednego ze swoich składników (w tym przypadku amlodypiną). Proponowane ceny mają rację bytu jedynie przy założeniu, że Egiramlon utworzy oddzielną grupę limitową.
- Zgodnie z założeniami analizy wrażliwości scenariusza nowego, wnioskodawca rozważał także umieszczenie Egiramlonu w grupie limitowej 44.0, z ryczałtową odpłatnością świadczeniobiorcy (przy uwzględnieniu ocenianego produktu jako kolejnego odpowiednika ramiprylu wydawanego za odpłatnością ryczałtową i zgodnie z art. 72 włączenie go do istniejącej grupy limitowej bez oceny zasadności poziomu odpłatności). Założenie, w którym Egiramlon zostaje włączony do grupy limitowej 44.0 jest niezgodne z art.5. Wnioskodawca sam podaje, iż koszt DDD amlodypiny jest większy niż koszt ramiprylu.

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

POPULACJA DOCELOWA

Populację docelową stanowią pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach. Prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi [redacted] i pozostaje na stałym poziomie w całym horyzoncie czasowym analizy.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	[redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2013: [redacted] 2014: [redacted] 2015: [redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	2013: [redacted] 2014: [redacted] 2015: [redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	2013: [redacted] 2014: [redacted] 2015: [redacted]

Przedstawiane poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów w populacji docelowej, które jednak zostały dokonane w oparciu o dane sprzedażowe.

SCENARIUSZ AKTUALNY

Wydatki płatnika publicznego na leczenie skojarzone RAM+AML wyniosą [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2014 i 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku i ok. [redacted] w 2014 i 2015 roku.

Wydatki świadczeniobiorcy na leczenie skojarzone RAM+AML wyniosą [redacted] w 2013 i ok. [redacted] w 2014 i 2015 roku oraz ok. [redacted] na leczenie za pomocą produktu Egiramlon we wszystkich latach horyzontu analizy. Całkowite wydatki świadczeniobiorcy wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku i ok. [redacted] w 2014 i 2015 roku.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [PLN]

Kategoria kosztów	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)	[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]
ŁĄCZNIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa świadczeniobiorcy			
Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)	[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]
ŁĄCZNIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]

SCENARIUSZ NOWY – wariant z Egiramlonem w grupie limitowej [redacted]

Prognozowane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem Egiramlonu wyniosą ok. [redacted] w 2013, 2014 i 2015 roku. Przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem terapii skojarzonej RAM+AML wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku i ok. [redacted] w 2014 i 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku i ok. [redacted] w 2014 i 2015 roku.

Prognozowane wydatki świadczeniobiorcy związane ze stosowaniem Egiramlonu wyniosą ok. [redacted] w 2013 i ok. [redacted] w 2014 i 2015 roku. Przewidywane wydatki świadczeniobiorcy związane ze stosowaniem terapii skojarzonej RAM+AML wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku i ok. [redacted] w 2014 i 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku i ok. [redacted] w 2014 i 2015 roku.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [PLN]

Kategoria kosztów	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)	[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]
ŁĄCZNIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa świadczeniobiorcy			

Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
ŁĄCZNIE	██████	██████	██████

WYDATKI INKREMENTALNE

Wyniki dla scenariusza podstawowego sugerują, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego na poziomie ok. ██████ w 2013 roku i ok. ██████ w 2014 i 2015 roku. Dla świadczeniobiorców wiąże się to z dodatkowymi nakładami ok. ██████ w 2013 roku i ██████ w 2014 i 2015 roku.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne [PLN] – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	2013	2014	2015
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	ŁĄCZNIE	██████	██████	██████
	Perspektywa świadczeniobiorcy			
Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)	██████	██████	██████	
████████████████████	██████	██████	██████	
████████████████████	██████	██████	██████	
████████████████████	██████	██████	██████	
████████████████████	██████	██████	██████	
████████████████████	██████	██████	██████	
████████████████████	██████	██████	██████	
████████████████████	██████	██████	██████	
████████████████████	██████	██████	██████	
ŁĄCZNIE	██████	██████	██████	

W wariantcie minimalnym oszczędności dla płatnika publicznego wyniosą ok. ██████ w 2013 roku oraz ok. ██████ w 2014 i 2015 roku i odpowiednio ok. ██████ i ██████ w wariantcie maksymalnym.

Dla pacjenta, objęcie refundacją produktu Egiramlon wiąże się z dodatkowymi nakładami ok. ██████ dla wariantu minimalnego oraz ok. ██████ w 2013 roku i ok. ██████ w 2014 i 2015 roku dla wariantu maksymalnego.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne [PLN]– warianty skrajne

	Kategoria kosztów	2013	2014	2015
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych	██████	██████	██████

WARIANT MAKSYMALNY	ŁĄCZNIE			
	Perspektywa świadczeniobiorcy			
	Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)			
	ŁĄCZNIE			
	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)			
ŁĄCZNIE				
Perspektywa świadczeniobiorcy				
Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)				
ŁĄCZNIE				

SCENARIUSZ NOWY – wariant z Egiramlonem w nowej oddzielnej grupie limitowej

Prognozowane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem Egiramlonu wyniosą ok. [redacted] w 2013, 2014 i 2015 roku. Przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem terapii skojarzonej RAM+AML wyniosą ok. [redacted] w 2013, 2014 i 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku i ok. [redacted] w 2013 i 2015 roku.

Prognozowane wydatki świadczeniobiorcy związane ze stosowaniem Egiramlonu wyniosą ok. [redacted] w 2013 i ok. [redacted] w 2014 i 2015 roku. Przewidywane wydatki świadczeniobiorcy związane ze stosowaniem terapii skojarzonej RAM+AML wyniosą ok. [redacted] w 2013, 2014 i 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku i ok. [redacted] w 2013 i 2015 roku.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [PLN]

Kategoria kosztów	2013	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)			
ŁĄCZNIE			
Perspektywa świadczeniobiorcy			
Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)			

████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	█	█	█
████████████████████	██████	██████	██████
ŁĄCZNIE	██████	██████	██████

WYDATKI INKREMENTALNE

Wyniki dla wariantu podstawowego sugerują, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiąże się z dodatkowymi nakładami dla płatnika publicznego na poziomie ok. ██████████ w 2013, 2014 i 2015 roku. Dla świadczeniobiorców wiąże się to z oszczędnościami ok. ██████████ w 2013 roku i ██████████ w 2014 i 2015 roku.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne [PLN] – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	2013	2014	2015
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	█	█	█
	████████████████████	██████	██████	██████
	ŁĄCZNIE	██████	██████	██████
	Perspektywa świadczeniobiorcy			
	Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	█	█	█	
████████████████████	██████	██████	██████	
ŁĄCZNIE	██████	██████	██████	

W wariantcie minimalnym dodatkowe nakłady dla płatnika publicznego wyniosą ok. ██████████ w 2013, 2014 i 2015 roku i ok. ██████████ w wariantcie maksymalnym.

Dla pacjenta objęcie refundacją produktu Egiramlon wiąże się z dodatkowymi nakładami ok. ██████████ dla wariantu minimalnego oraz oszczędnościami ok. ██████████ dla wariantu maksymalnego.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne [PLN]– warianty skrajne

	Kategoria kosztów	2013	2014	2015
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Koszt stosowania Egiramlon (RAM-AML)	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	██████	██████	██████
	████████████████████	█	█	█
	████████████████████	██████	██████	██████
	ŁĄCZNIE	██████	██████	██████
	Perspektywa świadczeniobiorcy			

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono oszacowań własnych Agencji.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

W analizie wpływu na budżet przedstawiono skutki wprowadzenia refundacji przedmiotowych prezentacji produktu Egiramlon na wysokość kosztów ponoszonych przez NFZ jak i pacjenta w 3 kolejnych latach począwszy od 1 stycznia 2013 roku.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie [REDAKTOWANE]

W analizie uwzględniono koszty [REDAKTOWANE], pominięto zaś koszty [REDAKTOWANE].

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania z środków publicznych produktu Egiramlon, rozważana populacja zaś pozostaje na terapiach alternatywnych. W scenariuszu nowym wzięto pod uwagę włączenie Egiramlonu do grupy limitowej [REDAKTOWANE] z odpłatnością [REDAKTOWANE] albo do nowej grupy limitowej z odpłatnością [REDAKTOWANE]. Rozważano także możliwość włączenia Egiramlonu do grupy [REDAKTOWANE], co jest jednak w świetle ustawy refundacyjnej nieuprawnione.

Ponadto scenariusz nowy zróżnicowano na warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny ze względu na niepewność [REDAKTOWANE].

W przypadku objęcia preparatu Egiramlon refundacją ze środków publicznych i umieszczenia w grupie limitowej [REDAKTOWANE], wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem ocenianej technologii medycznej w kolejnych 3 latach analizy oszacowano na ok. [REDAKTOWANE] każdego roku, natomiast całkowite wydatki płatnika prawdopodobnie wyniosą ok. [REDAKTOWANE] w 2013 roku i ok. [REDAKTOWANE] w 2013 i 2015 roku. Na skutek zastąpienia terapii alternatywnych interwencją ocenianą, płatnik publiczny może jednak spodziewać się oszczędności sięgających [REDAKTOWANE]. Wyniki inkrementalne z perspektywy pacjenta sugerują dodatkowe wydatki rzędu [REDAKTOWANE].

W przypadku scenariusza nowego zakładającego [REDAKTOWANE] prognozowane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem ocenianej technologii wyniosą ok. [REDAKTOWANE] w każdym roku założonego horyzontu analizy, zaś całkowite sięgną prawdopodobnie ok. [REDAKTOWANE] w 2013 roku i ok. [REDAKTOWANE] w 2013 i 2015 roku. Wyniki inkrementalne dla tego scenariusza wskazują na dodatkowe wydatki płatnika związane z objęciem Egiramlonu refundacją ([REDAKTOWANE] w wariantach skrajnych) zaś oszczędnościami dla pacjentów (ok. [REDAKTOWANE] w wariantach podstawowym i ponad [REDAKTOWANE] w maksymalnym, ale dodatkowe wydatki [REDAKTOWANE] w wariantach minimalnym).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na generowane koszty z perspektywy płatnika publicznego będzie miał [REDAKTOWANE], a także [REDAKTOWANE].

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przedłożył analizy racjonalizacyjnej.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku dokonanego przeszukiwania nie odnaleziono rekomendacji klinicznych, które bezpośrednio odnosiłyby się do produktu złożonego zawierającego amlodypinę i ramipril, czy też terapii skojarzonej tymi konkretnymi substancjami.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Przeszukano strony agencji HTA i ministerstw ds. zdrowia poszczególnych państw: NICE, SMC, HAS, PBAC, CADTH, PTAC (styczeń 2013 r.). Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Egiramlon w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Nie dotyczy.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	nd	nd	nd
Belgia	nie	nd	nd	nd
Bułgaria	nie	nd	nd	nd
Cypr	nie	nd	nd	nd
Czechy	nie	nd	nd	nd
Dania	nie	nd	nd	nd
Estonia	nie	nd	nd	nd
Finlandia	nie	nd	nd	nd
Francja	nie	nd	nd	nd
Grecja	nie	nd	nd	nd
Hiszpania	nie	nd	nd	nd
Holandia	nie	nd	nd	nd
Irlandia	nie	nd	nd	nd
Islandia	nie	nd	nd	nd
Litwa	nie	nd	nd	nd
Luksemburg	nie	nd	nd	nd
Liechtenstein	nie	nd	nd	nd
Łotwa	nie	nd	nd	nd
Malta	nie	nd	nd	nd
Niemcy	nie	nd	nd	nd
Norwegia	nie	nd	nd	nd
Portugalia	nie	nd	nd	nd
Rumunia	nie	nd	nd	nd
Słowacja	tak	■	■	■
Słowenia	nie	nd	nd	nd
Szwajcaria	nie	nd	nd	nd
Szwecja	nie	nd	nd	nd
Węgry	tak	■	■	■
Wielka Brytania	nie	nd	nd	nd
Włochy	nie	nd	nd	nd





Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Egiramlon jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Lek jest finansowany z różną odpłatnością. ■


Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁵ (w tabeli oznaczone czcionką bold).

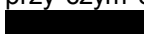
⁵ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na grudzień 2012 r., przyjmując jako zbliżone, wartości PKB $\pm 10\%$ do polskiego.

11. Opinie ekspertów


Tabela 51. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Egiramlon w leczeniu zastępczym nadciśnienia leczniczego

Ekspert	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Uważam, że finansowanie Egiramlonu (ramiprilum + amlodipinum) ze środków publicznych we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze jest zasadne. Obydwie składowe tego preparatu (ramipryl i amlodypina) są lekami o udokumentowanej skuteczności klinicznej w terapii nadciśnienia tętniczego. Prospektywne badania kliniczne obejmujące dziesiątki tysięcy chorych jednoznacznie wykazały, że stosowanie ramiprylu (m.in. badanie HOPE) i amlodypiny (m.in. badanie ASCOT i ALLHAT) prowadzi do znaczącej redukcji ryzyka wystąpienia udaru, zawału mięśnia sercowego, niewydolności krążenia oraz niewydolności nerek. Stosowanie preparatów złożonych prowadzi do (1) poprawy współpracy z chorym (dzięki zmniejszeniu przyjmowanych tabletek); (2) skuteczniejszego obniżenia ciśnienia tętniczego oraz (3) uzyskania normalizacji ciśnienia tętniczego u większego odsetka chorych.</p> <p>Wyżej wymienione czynniki przyczyniają się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego. Olbrzymią zaletą preparatów złożonych jest również możliwość ograniczenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Przydatność stosowania stałej kombinacji dwóch preparatów przeciwnadciśnieniowych została bardzo mocno podkreślona przez najnowsze zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), które zostały opublikowane w 2007 roku oraz zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku. Preparaty te –zgodnie z zaleceniami - powinny być rozważane jako pierwszy krok w terapii chorych z nadciśnieniem tętniczym drugiego i trzeciego stopnia.</p>
	<p>Uważam, że finansowanie leku Egiramlon jest uzasadnione. W jego skład wchodzi ramipril (inhibitor konwertazy angiotensyny) oraz amlodypina. Leki złożone, a do tej grupy należy Egiramlon, mają wysoką pozycję w leczeniu nadciśnienia tętniczego gdyż:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ułatwiają leczenie i powodują, że zażywanie jest bardziej regularne - pozwalają na ograniczenie dawek leków wchodzących w skład preparatu i przez to redukują działania niepożądane. <p>Skojarzenie inhibitora konwertazy angiotensyny z antagonistą wapnia jest skuteczne i z hemodynamicznego punktu widzenia korzystne. Preparaty złożone są też polecane zamiast monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym II^o. Zgodnie z wytycznymi preparat złożony można zastosować w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przypadku, gdy monoterapia jest nieskuteczna • momencie rozpoczynania leczenia • modyfikacji leczenia z monoterapii na terapię złożoną
	<p>Znaczenie skojarzonego leczenia w przypadku nadciśnienia 2-3 stopnia zostało podkreślono w najnowszych wytycznych europejskich (ESH/ESC) z 2009 r. oraz ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 r. Zalecano stosowanie 2 leków hipotensyjnych podawanych oddzielnie lub też jako preparat złożony. Zalecenie wynika z faktu, że dla osiągnięcia kontroli ciśnienia u większości chorych konieczne jest podawanie co najmniej 2 leków hipotensyjnych.</p> <p>ACE-I oraz Ca-antag należą do 5 głównych grup leków hipotensyjnych, stosowanych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Ich kojarzenie uznano we wspomnianych wyżej wytycznych za preferowane, ze względu na tolerancję, skuteczność oraz zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Korzyści wynikające z leczenia skojarzonego ramiprilem i amlodypiną to: większa skuteczność terapii, odpowiedni profil tolerancji, korzystny wpływ na profil metaboliczny i choroby towarzyszące oraz lepsze przestrzeganie zaleceń. Ponadto połączenie obu leków wykazuje dodatkowe zalety, gdyż zapobiega niektórym niekorzystnym objawom w wyniku stosowania poszczególnych leków (meta analiza Makani H. i wsp. Am J Med. 2011,124, 128).</p> <p>Podsumowując: stwierdzam, że Egiramlon lek oparty na ramiprilu i amlodypinie stanowi interesujące wzbogacenie możliwości leczenia nadciśnienia tętniczego na różnych etapach terapii. Wyniki skojarzonej terapii oceniane były w programie ATAR Clin Ther 2008, 30, 1618.</p> <p>Lek może znaleźć zastosowanie w przypadku: 1. rozpoczęcia leczenia preparatem złożonym (w 2 i 3 okresie nadciśnienia) 2. przy modyfikacji leczenia u chorych u których monoterapią nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia.3. zastąpieniu stosowanych dotychczas osobno preparatów jedną tabletką w celu uproszczenia schematu terapeutycznego. Jego dodatkową zaletą jest występowanie w szerokim zakresie dawek.</p>
	<p>Egiramlon powinien być finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Przy rozpoczynaniu terapii nadciśnienia tętniczego początkowo stosuje się jeden lek (monoterapia) lub połączenie dwóch leków w niskich dawkach w jednej tabletkie, jednakże w większości przypadków celem uzyskania normalizacji ciśnienia wymagane jest przyjmowanie dwóch lub więcej leków hipotensyjnych (politerapia). W opublikowanych wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym coraz większy nacisk kładzie się na konieczność stosowania i właściwy dobór leczenia skojarzonego. U większości chorych</p>

	<p>konieczne jest stosowanie 2 lub 3, a niekiedy nawet większej liczby leków hipotensyjnych. Nowe wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) „Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok”, podkreślają konieczność stosowania właściwie dobranego leczenia skojarzonego w oparciu o preparaty złożone.</p> <p>Ramipryl jest jednym z najdokładniej przebadanych inhibitorów konwertazy angiotensyny, wyniki badań dotyczące jego stosowania mają kluczowe znaczenie w terapii nadciśnienia tętniczego. Obecnie do leczenia nadciśnienia tętniczego są wprowadzane leki złożone, mające w swoim składzie inhibitor konwertazy angiotensyny i antagonistę wapnia - przykładem którego jest preparat zawierający ramipryl i amlodypinę. Wskazaniem do jego zastosowania jest rozpoczęcie terapii za pomocą leczenia skojarzonego; modyfikacja leczenia hipotensyjnego z monoterapii do leczenia skojarzonego (np. u chorych leczonych amlodypiną lub ramiprylem w monoterapii, u których nie osiągnięto wartości docelowych ciśnienia tętniczego), a także zastąpienia dotychczas stosowanych osobno preparatów w celu uproszczenia schematu terapeutycznego, poprawy tolerancji leczenia oraz zmniejszenia potencjalnych działań niepożądanych. Należy zaznaczyć istotnie mniejszą częstość występowania obrzęków obwodowych u osób leczonych preparatem złożonym ramipryl + amlodypiną, w porównaniu do leczonych amlodypiną w monoterapii.</p> <p>Preparat ten może być stosowany we wszystkich sytuacjach klinicznych obejmujących wskazania do terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny lub antagonistą wapnia, takich jak: zespół metaboliczny, cukrzyca, choroba wieńcowa czy nadciśnienie tętnicze w wieku podeszłym. Wykazano również pozytywne działanie na sztywność dużych tętnic i centralne ciśnienie tętnicze, a także redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p>Mechanizm działania, a także korzyści wynikające z zastosowania preparatu złożonego w porównaniu ze stosowaniem leków w postaci osobnych preparatów, takie jak nasilenie efektu hipotensyjnego, poprawa tolerancji leczenia, bardziej ściśle stosowanie się do zaleceń, mniejsza częstość zdarzeń niepożądanych - przemawiają za jego rekomendacją finansowania ze środków publicznych.</p>
	<p>Połączenie ramiprylu oraz amlodypiny w jednej tabletkę uważam za bardzo korzystne dla pacjentów w terapii nadciśnienia tętniczego. Zarówno ramipryl jak i amlodypina mają bezsporną pozycję terapeutyczną w tym zespole chorobowym. Są stosowane zarówno jako osobne leki w monoterapii jak i we wspólnych skojarzeniach .</p> <p>Ich skojarzenie w postaci jednotabletkowej stanowi istotną wygodę dla pacjentów w przyjmowaniu obydwu leków. Daje lepsze możliwości uzyskania pozytywnego efektu terapeutycznego .</p> <p>Jestem za wprowadzeniem egiramlonu na listę leków refundowanych-mając nadzieję, że koszt terapii jednotabletkowym skojarzeniem ramiprylu i amlodypiny będzie konkurencyjny cenowo w stosunku do kosztu terapii osobnymi postaciami tabletkowymi tych leków.</p>

Wszyscy eksperci kliniczni są zgodni, iż Egiramlon stanowi interesujące wzbogacenie możliwości leczenia nadciśnienia tętniczego, przy czym czterech na pięciu jednoznacznie opowiada się za finansowaniem leku ze środków publicznych.  nie sformułował swojego stanowiska w tej kwestii.

Jako argumenty za finansowaniem ocenianej technologii eksperci przytaczają przede wszystkim: większą skuteczność terapii dwuskładnikowej niż monoterapii poszczególnymi składnikami, poprawę tolerancji leczenia, mniejszą częstość zdarzeń niepożądanych oraz lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjenta. Poza tym, terapia dwuskładnikowa jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne.

 zwraca ponadto uwagę, iż koszt terapii jednotabletkowym skojarzeniem ramiprylu i amlodypiny powinien być konkurencyjny cenowo w stosunku do kosztu terapii osobnymi postaciami tabletkowymi tych leków.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie zwracano się z zapytaniem do organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10 grudnia 2012 r. znak: MZ-PLR-460-14222-5/JA/12 (data wpływu do AOTM 13 grudnia 2012 r.) jest przygotowanie na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Egiramlon (ramiprilum + amlodipinum), kapsułki twarde; 5 + 10 mg, 30 kapsułek (EAN: 59099909366809); 5 + 5 mg, 30 kapsułek (EAN: 59099909366779), 10 + 5 mg, 30 kapsułek, (EAN: 59099909366854); 10 + 10 mg, 30 kapsułek, (EAN: 59099909366885); we wskazaniu: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego. Wnioskodawca zabiega o umieszczenie ww. produktów leczniczych w wykazie leków refundowanych w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę. Proponuje się [REDAKTOWANE] lub [REDAKTOWANE] odpłatność, dopuszczając możliwość kwalifikacji preparatu do grupy limitowej, [REDAKTOWANE].

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

Problem zdrowotny

Nadciśnieniem tętniczym określa się podwyższone ciśnienie krwi w układzie tętniczym krążenia dużego. Według zaleceń ESH/ESC, przyjętych w Polsce przez PTNT, ciśnienie tętnicze klasyfikuje się jako optymalne (<120 i <80), prawidłowe (120-129 i/lub 80-84), wysokie prawidłowe (130-139 i/lub 85-89), nadciśnienie 1. stopnia (140-159 i/lub 90-99), nadciśnienie 2. stopnia (160-179 i/lub 100-109), nadciśnienie 3. stopnia (≥ 180 i/lub ≥ 110), izolowane nadciśnienie skurczowe (≥ 140 i <90).

Według badania NATPOL 2011, aktualnie na nadciśnienie tętnicze choruje 10,5 milionów Polaków (ok. 32%) w tym 9,5 mln w wieku 18-79 lat i prawie 1 mln osób powyżej 80 lat. Aż 3 mln (ok. 30%) Polaków nie zdaje sobie sprawy z choroby.

Nadciśnienie tętnicze należy do schorzeń o niejednorodnej etiologii. W ponad 90% nie udaje się ustalić przyczyny choroby i wówczas określa się je jako pierwotne. Nadciśnienie wtórne rozwija się na podłożu innych schorzeń, najczęściej chorób miększu nerek, zwężenia tętnicy nerkowej, schorzeń endokrynologicznych, z powodu przyjmowania niektórych leków, niektórych wad serca i chorób układu nerwowego.

Nadciśnienie pierwotne może mieć różny przebieg. U niektórych chorych ma charakter chwiejny i nie powoduje powikłań narządowych, u innych od początku ma charakter utrwalony i prowadzi do powikłań sercowo-naczyniowych. Podwyższone ciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej, niewydolności serca, choroby naczyniowo-mózgowej, choroby tętnic obwodowych, niewydolności nerek i migotania przedsionków.

Podstawowym celem prowadzonej terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinno być zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych poprzez doprowadzenie do obniżenia BP do wartości prawidłowych lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych.

W przypadku stwierdzenia nadciśnienia 2. i 3. stopnia (BP ≥ 160 i/lub 100 mmHg) należy niezwłocznie wdrożyć leczenie farmakologiczne. Przy niższych wartościach ciśnienia może wystarczyć postępowanie nefarmakologiczne: normalizacja masy ciała, zachowanie odpowiedniej diety, w tym ograniczenie spożycia alkoholu i soli, ograniczenie spożycia tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, a ponadto zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększenie aktywności fizycznej.

Decyzję o leczeniu farmakologicznym należy podjąć po przeprowadzeniu stratyfikacji ryzyka pacjenta i ocenie efektów postępowania nefarmakologicznego. Aktualne wytyczne PTNT nie sugerują rutynowego wdrażania farmakoterapii u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym i towarzyszącym zespołem metabolicznym, cukrzycą i/lub chorobami układu sercowo-naczyniowego. Wybór leku/leków hipotensyjnych powinien uwzględniać: wcześniejsze doświadczenie lekarza w terapii, wpływ leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe, obecność powikłań sercowo-naczyniowych a także innych chorób towarzyszących, wiek i preferencje chorego, możliwość interakcji lekowych i działań niepożądanych, koszt leków i możliwości finansowe pacjenta.

Alternatywne technologie medyczne

Jako odpowiednie komparatory dla produktu leczniczego Egiramlon w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego, w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, wybrano: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wybrane komparatory stanowią standard leczenia w świetle opublikowanych polskich i zagranicznych wytycznych. Są także

szeroko stosowane w praktyce klinicznej w Polsce oraz refundowane ze środków publicznych. W opinii ekspertów, wnioskowana technologia będzie zastępować terapię skojarzoną oddzielnymi preparatami ramiprylu i amlodypiny, a także konkurować z innymi produktami złożonymi, zawierającymi ACEI i CCB. W świetle powyższego wybór komparatorów wydaje się więc zasadny.

Należy jednak mieć na uwadze, że zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, jedynym komparatorem, który będzie bezpośrednio zastępowany przez ocenianą technologię powinna być terapia skojarzona oddzielnymi preparatami amlodypiny i ramiprilu. Pacjenci przyjmujący monoterapię lub terapię dwuskładnikową, ale złożoną z innych substancji, przechodząc na jednotabletkowy schemat amlodypina + ramipril, powinni najpierw mieć ustalone dawki amlodypiny i ramiprilu w trakcie terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Analiza kliniczna wnioskodawcy, której celem była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Egiramlon w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego, została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny opracowań wtórnych i pierwotnych. Nie odnaleziono jednak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z prawidłowo wybranymi komparatorami (terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami, a także

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono [REDAKTOWANE], z czego w analizie weryfikacyjnej uwzględniono jedynie dwa badania pierwotne, dotyczące podstawowego porównania produktu złożonego z terapią skojarzoną. Do AWA włączono badanie RCT ATAR, ocenione na 4 punkty w skali Jadad i badanie *Khan 2004* o niższej wiarygodności (badanie kliniczne bez randomizacji), ocenione na 1 punkt w skali Jadad. Zestawienia wyników dla pozostałych porównań, z uwagi na brak nowych kluczowych informacji dla problemu decyzyjnego, pominięto. Poza tym, w nieuwzględnionych w AWA porównaniach, wnioskodawca przyjął nieuprawnione założenie o równoważności terapii złożonej i skojarzonej.

Na podstawie włączonych badań nie można wnioskować o wyższości interwencji ocenianej nad komparatorami. Można jedynie wysnuć wniosek, iż terapia dwuskładnikowa jest skuteczniejsza i bezpieczniejsza niż monoterapia, na co wskazują także wytyczne postępowania klinicznego i eksperci kliniczni. Badanie ATAR, w 18-tygodniowym okresie obserwacji, wykazało, że terapia preparatem złożonym RAM-AML wiązała się z istotnie statystycznie większą redukcją, zarówno ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego, mierzonych w systemie 24h, a także mniejszym ryzykiem obrzęków obwodowych, w porównaniu do monoterapii amlodypiną. W badaniu *Khan 2004* wykazano, że terapia skojarzona RAM+AML jest istotnie bardziej efektywna w obniżaniu ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego, niż ramipril w monoterapii w 6 tygodniowym okresie obserwacji.

Z opublikowanego przeglądu systematycznego *Lv 2010*, uwzględnionego w analizie wnioskodawcy, wynika, że leczenie skojarzone zawierające schemat AML + ACEI jest bardziej efektywne w kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem niż AML w monoterapii i wiąże się z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie dodatkowo odnalezionego przeglądu *Gupta 2010* można wnioskować, iż leki hipotensyjne (szeroko rozumiane) w postaci preparatów złożonych mają znaczący wpływ na poprawę *compliance* oraz wykazują korzystne tendencje we wpływie na BP i działania niepożądane.

Skuteczność praktyczna

Nie oceniano.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej współfinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Egiramlon w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.

Przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności (CUA), analizę kosztów-efektywności (CEA) oraz analizę kosztów-minimalizacji (CMA) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jaki perspektywy wspólnej: płatnika publicznego oraz pacjenta, w [REDAKTOWANE]. Komparatorami dla interwencji wnioskowanej była terapia [REDAKTOWANE]

W analizie uwzględniono istotnych zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i świadczeniobiorcy. Wśród wyodrębnionych kosztów Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich

W AKL wnioskodawcy stwierdzono, że przeprowadzenie porównania bezpośredniego i pośredniego, z uwagi na zbyt dużą heterogeniczność badań, nie jest możliwe. Zatem wyznaczanie inkrementalnych współczynników kosztów/efektywności w AE było nieuprawnione, a przedstawione wyniki ICER i ICUR oraz oszacowania ceny progowej zbytu netto należy uznać za niewiarygodne.

Małą wiarygodnością cechują się także wyznaczone przez wnioskodawcę współczynniki CER i CUR, które w zachodzących okolicznościach art. 13 ust.3 Ustawy o refundacji powinny być uznane za wynik analizy ekonomicznej. Ich wiarygodność podważa zaimplementowanie wprost do modelu wyników wielu heterogenicznych badań. Niemniej jednak wartość CUR dla Egiramlonu oszacowano na perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Wartości CUR dla głównego komparatora, tj. terapii skojarzonej AML+RAM skalkulowano na, odpowiednio: i

Ceny progowe, oszacowane w Agencji, w oparciu o powyższe CURy, przy założeniu że Egiramlon zostanie zakwalifikowany do grupy limitowej z perspektywy wspólnej wynoszą odpowiednio PLN i dla preparatów Egiramalonu zawierających 5 mg i 10 mg ramiprylu. Z perspektywy płatnika publicznego wartość progowa CZN będzie zależna od limitu dla amlodypiny w grupie.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) wykazały, że stosowanie Egiramlonu z perspektywy płatnika publicznego jest jednakowo kosztowne jak i droższe od stosowania. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta medyczne stosowanie Egiramlonu okazało się

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet przedstawiono skutki wprowadzenia refundacji przedmiotowych prezentacji produktu Egiramlon na wysokość kosztów ponoszonych przez NFZ jak i pacjenta w 3 kolejnych latach, począwszy od 1 stycznia 2013 roku.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie

W analizie uwzględniono koszty, pominięto zaś koszty.

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania z środków publicznych produktu Egiramlon, rozważana populacja zaś pozostaje na terapiach alternatywnych. W scenariuszu nowym wzięto pod uwagę włączenie Egiramlonu do grupy limitowej z odpłatnością albo do nowej grupy limitowej z odpłatnością. Rozważano także możliwość włączenia Egiramlonu do grupy, co jest jednak w świetle ustawy refundacyjnej nieuprawnione.

Ponadto scenariusz nowy zróżnicowano na warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny ze względu na niepewność

W przypadku objęcia preparatu Egiramlon refundacją ze środków publicznych i umieszczenia w grupie limitowej, wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem ocenianej technologii medycznej w kolejnych 3 latach analizy oszacowano na ok. każdego roku, natomiast całkowite wydatki płatnika prawdopodobnie wyniosą ok. w 2013 roku i ok. w 2013 i 2015 roku. Na skutek zastąpienia terapii alternatywnych interwencją ocenianą, płatnik publiczny może jednak spodziewać się oszczędności sięgających. Wyniki inkrementalne z perspektywy pacjenta sugerują dodatkowe wydatki rządu

W przypadku scenariusza nowego zakładającego [REDAKTOWANE] prognozowane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem ocenianej technologii wyniosą ok. [REDAKTOWANE] w każdym roku założonego horyzontu analizy, zaś całkowite sięgną prawdopodobnie ok. [REDAKTOWANE] w 2013 roku i ok. [REDAKTOWANE] w 2013 i 2015 roku. Wyniki inkrementalne dla tego scenariusza wskazują na dodatkowe wydatki płatnika związane z objęciem Egiramlonu refundacją ([REDAKTOWANE] w wariantach skrajnych) zaś oszczędnościami dla pacjentów (ok. [REDAKTOWANE] w wariantach podstawowym i ponad [REDAKTOWANE] w maksymalnym, ale dodatkowe wydatki [REDAKTOWANE] w wariantach minimalnym).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na generowane koszty z perspektywy płatnika publicznego będzie miał [REDAKTOWANE], a także [REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono.

Uwagi dodatkowe

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Egiramlon jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (w Słowacji z odpłatnością 23-80%, zależnie od dawki oraz na Węgrzech, z odpłatnością 80%). Nie są tam stosowane instrumenty podziału ryzyka.

W opinii 5 z 10 zapytanych ekspertów klinicznych finansowanie Egiramlonu ze środków publicznych w Polsce jest uzasadnione.

13. Źródła

Piśmiennictwo

ACCF/AHA A 2011	Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, Ferdinand KC, Forcica MA, Frishman WH, Jaigobin C, Kostis JB, Mancia G, Oparil S, Ortiz E, Reisin E, Rich MW, Schocken DD, Weber MA, Wesley DJ, Harrington RA; ACCF Task Force. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents . <i>Circulation</i> . 2011 May 31;123(21):2434-506.; http://circ.ahajournals.org/content/123/21/2434.full.pdf
Bahl 2009	Bahl VK., Jadhav UM., Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> . 2009;9(3):135-42.
Bainbridge 1993	Bainbridge AD., Macfadyen RJ., Stark S., et al. The antihypertensive efficacy and tolerability of a low dose combination of ramipril and felodipine ER in mild to moderate essential hypertension. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 1993 Oct;36(4):323-30.
Cappuccio 1993	Cappuccio FP., Markandu ND., Singer DR., et al. Amlodipine and lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response. <i>J Hypertens</i> 1993; 11:839-847.
CHEP 2012	Daskalopoulou SS, Khan NA, Quinn RR, Ruzicka M, McKay DW, Hackam DG, Rabkin SW, Rabi DM, Gilbert RE, Padwal RS, Dawes M, Touyz RM, Campbell TS, Cloutier L, Grover S, Honos G, Herman RJ, Schiffrin EL, Bolli P, Wilson T, Feldman RD, Lindsay MP, Hemmelgarn BR, Hill MD, Gelfer M, Burns KD, Vallée M, Prasad GV, Lebel M, McLean D, Arnold JM, Moe GW, Howlett JG, Boulanger JM, Larochelle P, Leiter LA, Jones C, Ogilvie RI, Woo V, Kaczorowski J, Trudeau L, Bacon SL, Petrella RJ, Milot A, Stone JA, Drouin D, Lamarre-Cliché M, Godwin M, Tremblay G, Hamet P, Fodor G, Carruthers SG, Pylypchuk G, Burgess E, Lewanczuk R, Dresser GK, Penner B, Hegele RA, McFarlane PA, Sharma M, Campbell NR, Reid D, Poirier L, Tobe SW; Canadian Hypertension Education Program. The 2012 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy . <i>The Canadian Journal of Cardiology</i> . 2012 May;28(3):270-87; http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0828-282X/PIIS0828282X12001365.pdf
Dahlof 2005	Dahlof B., Sever PS., Poulter NR., et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. <i>Lancet</i> 2005; 366: 895-906. Poulter NR., Dobson JE., Sever PS. et al. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2009 Sep 22;54(13):1154-61. Gupta AK., Nasothimiou EG., Chang CL., et al. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. <i>J Hypertens</i> . 2011 Oct;29(10):2004-13. Gupta AK., Poulter NR., Dobson J., et al. Ethnic differences in blood pressure response to first and second-line antihypertensive therapies in patients randomized in the ASCOT Trial. <i>Am J Hypertens</i> . 2010 Sep;23(9):1023-30. Ostergren J., Poulter NR., Sever PS., et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. <i>J Hypertens</i> . 2008 Nov;26(11):2103-11. Gupta AK., Dahlof B., Dobson J., et al. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. <i>Diabetes Care</i> . 2008 May;31(5):982-8. Collier DJ., Caulfield MJ., Poulter NR., et al. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). <i>Journal of Hypertension</i> 2011 29:3 (583-591). Davis J.T., Fung M.M. Ethnicity and second-line antihypertensive medication response in the ASCOT trial. <i>Current Hypertension Reports</i> 2011 13:1 (8-10). Dolan E., Stanton AV., Thom S., et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients-an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. <i>J Hypertens</i> . 2009 Apr;27(4):876-85.
ESC 2012	Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syv�anne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) . <i>Atherosclerosis</i> . 2012 Jul;223(1):1-68; http://www.ptkardio.pl/Europejskie_wytyczne_dotyczace_zapobiegania_chorobom_serca_i_naczyn_w_praktyce_klinicznej_na_2012_rok-1820
ESC/ESH 2007	Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AM, Laurent S, Lindholm LH, Mancia G, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) . <i>European Heart Journal</i> . 2007

	Jun;28(12):1462-536.; http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/28/12/1462.full.pdf
ESC/ESH 2009	Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A; European Society of Hypertension. <u>Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document</u> . Journal of Hypertension. 2009 Nov;27(11):2121-58; http://czasopisma.viamedica.pl/nt/article/view/12324/10162
Gupta 2009	Ajay K. Gupta, Shazia Arshad and Neil R. Poulter, Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents : A Meta-Analysis, Hypertension. 2010;55:399-407
Hatala 2012	Hatala R., Pella D., Hatalova K., et al. Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. Clin Drug Investig. 2012 Sep 1;32(9):603-12.
ICSI 2012	Luehr D, Woolley T, Burke R, Dohmen F, Hayes R, Johnson M, Kerandi H, Margolis K, Marshall M, O'Connor P, Pereira C, Reddy G, Schlichte A, Schoenleber M. <u>Institute for Clinical Systems Improvement. Hypertension Diagnosis and Treatment</u> . Updated November 2012.; https://www.icsi.org/asset/my1rjr/HTN-Interactive1112.pdf
ISH/WHO 2007	WHO, World Health Organization, <u>Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk</u> , 2007; http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241547178_eng.pdf
Jinxiu 1998	Jinxiu L., Daguang C., Chunying Y. Effect of combined treatment by amlodipine and perindopril on renal function in patients with essential hypertension. Chinese Journal of Cardiology 1998, Vol. 26, Issue 1, pp. 37-40.
JNC 2003	U.S. Department of Health and Human Services, Joint National Committee on Prevention , Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, NIH Publication No. 03-5233, December 2003
Khan 2004	Khan AA., Inayat M. Efficacy of monotherapy versus combination therapy in moderate hypertension. Pakistan Heart Journal 2004, vol. 37, no. 1-2 January – June.
Miranda 2008 (ATAR)	Miranda RD., Mion D. Jr, Rocha JC., et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. Clin Ther. 2008 Sep;30(9):1618-28.
MQIC 2011	Michigan Quality Improvement Consortium. Medical management of adults with hypertension. Southfield MI): Michigan Quality Improvement Consortium; 2011 Aug. 1 p.; http://mgic.org/pdf/mgic_medical_management_of_adults_with_hypertension_cpg.pdf
Naidu 2000	Naidu MU., Usha PR., Rao TR, et al. Evaluation of amlodipine, lisinopril, and a combination in the treatment of essential hypertension. Postgrad Med J 2000; 76:350–353.
NATPOL 2011	http://www.termedia.pl/Jaki-jest-stan-zdrowia-Polakow-wedlug-NATPOL-2011-,4624.html
NICE 2011	National Institute for Health and Clinical Excellence and British Hypertension Society, <u>Hypertension Clinical Management of primary hypertension in adults</u> , August 2011, NICE Clinical Guidelines, No 127.; http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56008/56008.pdf
No author 2010	[No author listed]. Effect of ramipril combined with amlodipine on age-related hypertensive patients. 2010. [dostarczone przez Wnioskodawcę]
Perticone 1994	Perticone F., Pugliese F., Ceravolo R., et al. Amlodipine versus ramipril in the treatment of mild to moderate hypertension: Evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Cardiology 1994, 85;1: 36-46.
Poirier 2004	Poirier L., De Champlain J., Larochelle P., et al. A comparison of the efficacy and duration of action of telmisartan, amlodipine and ramipril in patients with confirmed ambulatory hypertension. Blood Pressure Monitoring 2004 9:5 (231-236). Lamarre-Cliche M., De Champlain J., Lacourciere Y., et al. Effects of circadian rhythms, posture, and medication on renin-aldosterone interrelations in essential hypertensives. American Journal of Hypertension 2005 18:1 (56-64).
Poisson 1996	Poisson P., Bauer B., Schueler E., et al. Ramipril and felodipine: a comparison of the efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy. Curr Med Res Opin. 1996;13(8):445-56.
PTNT 2011	Tykarski A., Widecka K. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. http://www.nadciśnienietętnicze.pl/dla_lekarzy/zalecenia_i_standardy/zalecenia_ptnt
Scholze 1999	Scholze J., Bauer B., Massaro J. Antihypertensive profiles with ascending dose combinations of ramipril and felodipine ER. Clin Exp Hypertens. 1999 Nov;21(8):1447-62.
Scholze 2006	Scholze J., Bida M., Hansen A., et al. Initiation of hypertension treatment with a fixed-dose combination or its monocomponents - does it really matter? Int J Clin Pract. 2006 Mar;60(3):265-74.
Szczeklik 2012	Szczeklik A. 2012. Interna Szczeklika 2012. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna.
Tkacheva 2009	Tkacheva ON., Barabashkina AV., Nowkova IM., et al. [The study of effects of ramipril and amlodipine combination in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus]. Kardiologia. 2009;49(5):40-7.
WU Hong-jie 2010	WU Hong-jie. Effect of ramipril combined with amlodipine in left ventricular hypertrophy and urinary mALB in essential hypertension (EH) patients - Anhui Medical and Pharmaceutical Journal 2010-06. [dostarczone przez Wnioskodawcę]

Korespondencja

Lp.	Temat	Data pisma
1	Zlecenie MZ w sprawie kwalifikacji świadczenia	2012-12-10
2	Do MZ ws. min. wymagań	2013-01-04

3	██████████ odpowiedź	2013-01-03
4	██████████ - opinia	2013-01-09
5	MZ – przekazanie wnioskodawcy pisma o uzupeł. min. wymagań	2013-01-10
6	██████████ - odpowiedź	2013-01-15
7	██████████ - opinia	2013-01-18
8	██████████ - opinia	2013-01-21
9	██████████ - opinia	2013-01-21
10	██████████ - opinia	2013-01-22
11	MZ – odp. ws. min.	2013-01-22
12	NFZ - odpowiedź	2013-01-30

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego - Egiramlon
- Zal. 2. Analiza kliniczna - Egiramlon
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna - Egiramlon
- Zal. 4. Analiza wpływu na budżet – Egiramlon
- Zal. 5. Uzupełnienia analiz
- Zal. 6. ChPL - Egiramlon
- Zal. 7. Zestawienie niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi, stwierdzonych przed przystąpieniem do AWA oraz po uzyskaniu uzupełnień, wraz z określeniem ich ewentualnego wpływu na wyniki analiz,
- Zal. 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu