



**Wniosek o objęcie refundacją
leku Sobycombi (bisoprolol + amlodypina) we
wskazaniach: leczenie nadciśnienia tętniczego
samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4350-6/2015

Data ukończenia: 30 marca 2015

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (KRKA-POLSKA Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (KRKA-POLSKA Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie, którego dokonano wyłączenia jawności: KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie, którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

ACEI	(z ang. <i>angiotensin converting enzyme inhibitors</i>) inhibitor konwertazy angiotensyny
AE	Analiza ekonomiczna
Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza efektywności klinicznej
AML	amlodypina
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	(z ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>) inhibitory receptora angiotensyny
ASH	<i>American Society of Hypertension</i>
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BB	(z ang. <i>beta blocker</i>) beta blokery, beta adrenolityki
bd	brak danych
BIA	(z ang. <i>budget impact analysis</i>) analiza wpływu na budżet
BIS	bisoprolol
BP	(z ang. <i>blood pressure</i>) ciśnienie tętnicze
CABG	(z ang. <i>Coronary Artery Bypass Graft</i>) pomostowanie tętnic wieńcowych
CCB	(z ang. <i>calcium channel blockers</i>) antagoniści kanału wapniowego
CHD/CAD	(z ang. <i>coronary heart diseases</i>) choroby niedokrwienne serca
CHEP	<i>Canadian Hypertension Education Program</i>
ChNS	Choroba niedokrwienne serca
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	(z ang. <i>confidence interval</i>) przedział ufności
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CVA	(z ang. <i>cerebro-vascular accident</i>) udar mózgu, incydent mózgowo-naczyniowy
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
DBP	(z ang. <i>diastolic blood pressure</i>) ciśnienie rozkurczowe
DDD	(z ang. <i>defined daily dose</i>) określona dawka dobową
EMA	(z ang. <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja Leków
ESC	(z ang. <i>European Society of Cardiology</i>) Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESH	(z ang. <i>European Society of Hypertension</i>) Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HTA	(z ang. <i>Health Technology Assessment</i>) ocena technologii medycznych
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
JNC	<i>Joint National Committee</i>
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – prawo farmaceutyczne (Dz. UI z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MD	(z ang. <i>mean difference</i>) średnia różnica
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NATPOL	Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynn timer Rzyka Chorób Układu Krążenia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS EED	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNTB	(z ang. <i>number needed to benefit</i>) liczba osób, których poddanie interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego
NT	Nadciśnienie tętnicze
OR	(z ang. <i>odds ratio</i>) iloraz szans
PTCA	(z ang. <i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i>) przeszko rna angioplastyka wieńcowa pełnościenna
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
r.ż.	Rok życia
RAA	Układ renina-angiotensyna-aldosteron
RAS	(z ang. <i>renin-angiotensin system inhibitors</i>) bloker układu renina-angiotensyna
RK/RP	Rada Konsultacyjna/Rada Przejrzystości
Rozporządzenie ws. nalizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej

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)
RR	(z 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
SBP	(z ang. <i>systolic blood pressure</i>) ciśnienie skurczowe
SD	(z ang. <i>standard deviation</i>) odchylenie standardowe
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
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 28 ustawy o refundacji
TIA	(z ang. <i>transient ischaemic attacks</i>) przemijający atak niedokrwienny
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
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.)
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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej	12
2.3. technologii	12
2.4. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.5. Problem zdrowotny.....	16
2.5.1. Samoistne nadciśnienie tętnicze	16
2.5.2. Stabilna choroba wieńcowa.....	17
2.6. Wnioskowana technologia medyczna	18
2.6.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
2.6.2. Status rejestracyjny	19
2.6.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
3. Ocena analizy klinicznej	20
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	27
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	33
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
3.3.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego	35
3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	35
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	37
4. Ocena analizy ekonomicznej	38
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	38
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	38
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	41
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	43
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	43
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	45

4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	49
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	51
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	53
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	59
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	59
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	61
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	63
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	64
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	64
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	64
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	64
9.1. Rekomendacje kliniczne	64
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	64
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	64
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	65
11. Opinie ekspertów.....	67
12. Kluczowe informacje i wnioski	68
13. Źródła.....	72
14. Załączniki	73

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

PLR.4600.104.2015.JM(8)
z dnia 23.01.2015 r.

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:

- Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189402;
- Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 10 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189426;
- Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189495;
- Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 10 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189525;
- Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189457;
- Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 5 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189433;
- Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189556;
- Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 5 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189587;

Wnioskowane wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - 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)

30%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Sobycombi, 10 mg + 10 mg, 30 tabl;
- Sobycombi, 10 mg + 10 mg, 60 tabl;
- Sobycombi, 5 mg + 10 mg, 30 tabl;
- Sobycombi, 5 mg + 10 mg, 60 tabl;
- Sobycombi, 5 mg + 5 mg, 30 tabl;
- Sobycombi, 5 mg + 5 mg, 60 tabl;
- Sobycombi, 10 mg + 5 mg, 30 tabl;
- Sobycombi, 10 mg + 5 mg, 60 tabl;

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 Inne

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**Wnioskodawca:**

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

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

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

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:**Amlodipinum**

Adipine* - ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
Agen 10* - ZENTIVA K.S., CZECHY
Agen 5* - ZENTIVA K.S., CZECHY; DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
Aldan* - POLFARMEX S.A., POLSKA
Alneta* - UAB "VVB", LITWA
Amlaxopin* - ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
Amlodigamma 10; Amlodigamma 5 - WORWAG PHARMA GMBH & CO.KG, NIEMCY
Amlodipine 123ratio* - 123RATIO SP. Z O.O., POLSKA
Amlodipine Arrow 10; Amlodipine Arrow 5 - ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
Amlodipine Aurobindo* - AUROBINDO PHARMA (MALTA)LIMITED, MALTA
Amlodipine Bluefish* - BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, SZWECJA
Amlodipine Fair-Med - FAIR-MED HEALTHCARE GMBH, NIEMCY
Amlodipine Vitabalans - VITABALANS OY, FINLANDIA
Amlodipinum Teva Pharma - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
Amlomyl* - GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
Amlonor* - PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
Amlopin - PHARMAVITAE SP. Z O.O.SP.K., POLSKA; SANDOZ GMBH, NIEMCY; SANDOZ GMBH, AUSTRIA
Amlopin 10 mg* - PHARMAVITAE SP. Z O.O.SP.K., POLSKA; INPHARM SP Z O.O., POLSKA; SANDOZ GMBH, AUSTRIA;
DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
Amlopin 5 mg* - SANDOZ GMBH, AUSTRIA; DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA, INPHARM SP Z O.O.,
Amloratio (Amlodipine ratiopharm 10); Amloratio (Amlodipine ratiopharm 5) - RATIOPHARM GMBH, NIEMC
Amloratio 10; Amloratio 5 - RATIOPHARM GMBH, NIEMCY
Amlozek* - ADAMED SP.Z O.O., POLSKA; INPHARM SP Z O.O., POLSKA; HAND-PROD SP. Z O.O., POLSKA;
Apo-Amllo 10*; Apo-Amllo 5* - APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
Cardilopin* - PROTERAPIA SP. Z O.O., POLSKA
Finamlox* - ORION CORPORATION, FINLANDIA
Lofral 5 - MEPHA-INVESTIGACAO DESENVOLVIMENTO E FABR.FARMACEUTICA LDA, PORTUGALIA
Normapina 10mg; Normapina 5mg - MEDICPLAST POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
Normodipine* - GEDEON RICHTER POLSKA SP.Z O.O., POLSKA; GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY
Norvasc - PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA; DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA; AN PHARMACY SP. Z O.O.,
POLSKA; AVRENTIM SP. Z O.O., POLSKA; TRAMCO SP.Z O.O., POLSKA; FORFARM SP. Z O.O., POLSKA; BLAU-FARMA GROUP
SP. Z O.O.-S.K.A., POLSKA; INPHARM SP Z O.O., POLSKA;
Tenox* - KRKA POLSKA SP. Z O.O., POLSKA;
Vilpin* - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA

Bisoprololum

Bibloc - SANDOZ GMBH, AUSTRIA
Bisoprolol -1A Pharma - 1A PHARMA GMBH, NIEMCY
Bicardef 10*; Bicardef 5* - PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK S.A., POLSKA
Bilokord - ACTAVIS GROUP PTC EHF., NORWEGIA; INPHARM SP Z O.O., POLSKA; DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
Bilokord ASA - ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
BisoAuro - AUROBINDO PHARMA (MALTA)LIMITED, MALTA
Bisocard - ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
Bisogamma 10; Bisogamma 5 - WOERWAG PHARMA GMBH & KO.KG, NIEMCY
BisoHexal 5; BisoHexal 10 – SANDOZ GMBH, AUSTRIA
Bisoprolol -1A Pharma - 1A PHARMA GMBH, NIEMCY
Bisoprolol Actavis* - ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
Bisoprolol Aurobindo - AUROBINDO PHARMA (MALTA)LIMITED, MALTA
Bisoprolol VP - PHARMASWISS CZESKA REPUBLIKA S.R.O., CZECHY

Bisopromerck 10; Bisopromerck 5 – MERCK KGAA, NIEMCY
Bisoratio 10*; Bisoratio 5* - 123RATIO SP. Z O.O., POLSKA
Borez - ALKALOID-INT D O.O., SŁOWENIA
Concor 10 - DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA; TRAMCO SP.Z O.O., POLSKA; FORFARM SP. Z O.O., POLSKA; PHARMAVITAE SP. Z O.O.SP.K., POLSKA; INPHARM SP Z O.O., POLSKA; MERCK KGAA, NIEMCY; BLAU-FARMA GROUP SP. Z O.O.-S.K.A., POLSKA;
Concor 5 - AN PHARMACY SP. Z O.O., POLSKA; TRAMCO SP.Z O.O., POLSKA; FORFARM SP. Z O.O., POLSKA; PRETIUM FARM SP. Z O.O., POLSKA; PHARMAVITAE SP. Z O.O.SP.K., POLSKA; AVRENTIM SP. Z O.O., POLSKA; AGA KOMMERZ SPOL. S.R.O., CZECHY; MERCK KGAA, NIEMCY; INPHARM SP Z O.O., POLSKA; ICHEM SP. Z O.O., POLSKA; BLAU-FARMA GROUP SP. Z O.O.-S.K.A., DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
Concor Cor 1,25 - DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA; MERCK KGAA, NIEMCY; INPHARM SP Z O.O., POLSKA; FORFARM SP. Z O.O., POLSKA; INPHARM SP Z O.O., POLSKA
Concor Cor 2,5 - AVRENTIM SP. Z O.O., POLSKA; INPHARM SP Z O.O., POLSKA; DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA; PHARMAVITAE SP. Z O.O.SP.K., POLSKA; FORFARM SP. Z O.O., POLSKA; PRETIUM FARM SP. Z O.O., POLSKA; MERCK KGAA, NIEMCY; ICHEM SP. Z O.O., POLSKA
Concor Cor 3,75; Concor Cor 7,5; Concor Cor 10 - INPHARM SP Z O.O., POLSK; MERCK KGAA, NIEMCY
Concor Cor 5 - DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA; PRETIUM FARM SP. Z O.O., POLSKA; FORFARM SP. Z O.O., POLSKA; INPHARM SP Z O.O., POLSKA; ICHEM SP. Z O.O., POLSKA; MERCK KGAA, NIEMCY
Corectin 10; Corectin 5 - BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA
Coronal 10*; Coronal 5* - ZENTIVA A.S., SŁOWACJA
Enilor - PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
Sobycor* - KRKA D.D. NOVO MESTO, SŁOWENIA
Tisderol - PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA

Bisoprololi fumaras, Amlodipinum

Alotendin - EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
Concoram - MERCK SP.Z O.O., POLSKA

*produkty refundowane, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 19 grudnia 2014 r

Źródło: Ministerstwo Zdrowia – Informator o lekach: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> data dostępu 17.02.2015 r.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Alternatywną technologią dla leku złożonego Sobycombi (bisoprolol + amlodypina) jest terapia skojarzona za pomocą bisoprololu i amlodypiny (patrz wykaz powyżej).

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktu leczniczego Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 10 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189402; Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 10 mg + 10 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189426; Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 5 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189495; Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 5 mg + 10 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189525; Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 5 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189457; Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 5 mg + 5 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189433; Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 10 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189556; Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 10 mg + 5 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189587; we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, zostały przekazane do Agencji dnia 23 stycznia 2015 r. pismem znak PLR.4600.104.2015.JM(8), w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDACTED] Sobycombi (bisoprolol+amlodypina) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, *Analiza efektywności klinicznej*, Warszawa 2014;
- [REDACTED] Sobycombi (bisoprolol+amlodypina) w nadciśnieniu tętniczym samoistnym lub stabilnej chorobie wieńcowej, *Analiza minimalizacji kosztów*, Warszawa 2014;
- [REDACTED] Sobycombi (bisoprolol+amlodypina) w nadciśnieniu tętniczym samoistnym i (lub) stabilnej chorobie wieńcowej, *Analiza wpływu na budżet*, Warszawa 2014;

Pismem z dnia 13 lutego 2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-6/AKA_AIK/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 69 poz. 388).

Pismem z dnia 16 lutego 2015 r. (data wpływu do AOTMiT 17 luty 2015 r.), znak PLR.4600.104.2015.JM(9), Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy KRKA POLSKA SP. z o. o z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności.

Dnia 4 marca 2015 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600.104.2015.JM(9), przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy. Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich wskazanych w piśmie niespełnionych wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>a)analizy podstawowej, tj. wnioskodawca przedstawił analizę ekonomiczną w dwóch wersjach, tj. zakładających refundację preparatu Sobycombi w grupie limitowej 40.0 lub 41.0 bez wskazania najbardziej prawdopodobnego wyniku analizy (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Analogicznie w analizie wpływu na budżet przedstawiono obliczenia bez wyszczególnienia podstawowego wyniku analizy.</p> <p>W nawiązaniu do powyższego oraz w związku z brakiem spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy o refundacji, dotyczących zakwalifikowania wnioskowanego leku do wspólnej</p>	<p>a) NIE b) TAK</p>	<p>a)Wnioskodawca uzasadnił, że przedstawienie zakwalifikowania technologii wnioskowanej do istniejących grup limitowych (40.0 i 41.0) oraz do nowej grupy limitowej (uzupełnione w ramach niespełnienia wymagań minimalnych) miało na celu wskazanie możliwych wariantów refundacji leku Sobycombi. Jednocześnie wskazał, że wyn k podstawowy rozpatrywany jest w obrębie wszystkich przedstawionych możliwości zakwalifikowania do grup limitowych.</p> <p>W związku z powyższym Agencja w ramach analizy weryfikacyjnej przyjęła za podstawowy wynik obliczeń zakwalifikowanie leku Sobycombi do istniejącej grupy limitowej 40.0 (Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego).</p> <p>Szczegółowy komentarz Agencji w odniesieniu do podstawowego wyn ku analizy zamieszczono w rozdz. 5.2.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>grupy limitowej, w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet powinien zostać przedstawiony:</p> <p>b) wariant zakładający utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatów Sobycombi (w tym kalkulacja ceny progowej w obu perspektywach).</p>		<p>Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy</p> <p>b) Brak uwag. Wnioskodawca przedstawił dodatkowy wariant, zakładający utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Sobycombi.</p>
<p>Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet nie zawierają wyszczególnienia założeń dotyczących możliwych zmian udziałów w sprzedaży wszystkich preparatów z grup limitowych 40.0 Leków beta-adrenolitycznych - selektywne - do stosowania doustnego oraz 41.0 Antagonistów wapnia - pochodne dihydropirydyny mogących mieć wpływ na zmianę podstawy limitu w wymienionych grupach (§ 5. ust. 2 pkt 6 oraz § 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia);</p>	TAK	<p>Brak uwag. Wnioskodawca wyjaśnił, że w BIA i AE nie modelowano wpływu zmiany udziału sprzedaży poszczególnych preparatów w grupie limitowej 40.0 i 41.0 na zmianę podstawy limitu ze względu na dużą ilość produktów zamieszczonych w tych grupach oraz związaną z tym niepewnością w zakresie prognozy sprzedaży poszczególnych leków w horyzoncie analiz.</p> <p>Wnioskodawca uzupełnił AE i BIA o powyższe uzasadnienie.</p>
<p>W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego nie wyszczególniono założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 Rozporządzenia oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 Rozporządzenia (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia): tj. nie podano założeń, na podstawie których oszacowano prognozy sprzedaży poszczególnych preparatów Sobycombi, które posłużyły do dalszych obliczeń.</p>	?	<p>Wnioskodawca powtórzył informację przedstawioną wcześniej w analizie bez przedstawienia dodatkowych danych w zakresie założeń i przyjętej metodologii oszacowań sprzedaży.</p>
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia), tj. do obliczeń uwzględniono dane z badania marketingowego wykonanego przez firmę BRASS, dotyczące odsetka pacjentów, u których stosowane są leki z grupy antagonistów wapnia w leczeniu skojarzonym, do których nie ma możliwości uzyskania dostępu, a zatem weryfikacji poprawności przyjętych założeń.</p>	TAK	<p>Brak uwag. Uzupełniono dane bibliograficzne</p>
<p>Ponadto, w związku z zachowaniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (tj. brak badań randomizowanych dowodzących wyższości preparatu złożonego amlodypina+bisoprolol nad terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami amlodypiny i bisoprololu w leczeniu nadciśnienia i/lub stabilnej choroby wieńcowej) przedłożona analiza ekonomiczna:</p> <p>a) nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia), tj. w analizie ekonomicznej przedstawiono kalkulacje ceny progowej do wskaźnika CER, opartego na cenach komparatorów ważonych udziałami w rynku, brak jest natomiast cen progowych dla wnioskowanego leku wyznaczonych w wariancie podstawowym względem komparatora o najniższym koszcie stosowania.</p>	?	<p>W analizie klinicznej nie odnaleziono badań randomizowanych wskazujących na przewagę wnioskowanej terapii złożonej BIS+AML nad terapią skojarzoną, składającą się z tych samych substancji czynnych. Tym samym zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji cena progowa wnioskowanego leku powinna zostać skalkulowana względem refundowanego leku o najniższym koszcie stosowania. Wnioskodawca przedstawił natomiast obliczenia ceny progowej względem średniej ważonej ceny preparatów amlodypiny oraz bisoprololu, z uwzględnieniem minimalnej ceny tych leków w wariancie analizy wrażliwości. W opinii Agencji wartość ta powinna zostać uwzględniona w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej. Ponadto wnioskodawca w przedstawionych wynikach pominął inne leki refundowane w rozważanych grupach limitowej w tym samym wskazaniu, a uwzględnił wyłącznie koszty amlodypiny i bisoprololu. W związku z powyższym Agencja przeprowadziła obliczenia własne cen progowych w odniesieniu do najniższych cen za DDD leków spośród rozważanych grup limitowych tj. 40.0 oraz 41.0.</p> <p>Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdziale z obliczeniami własnymi Agencji w analizie ekonomicznej.</p>

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej

2.3. technologii

Produkt leczniczy Sobycombi nie stanowił jak dotąd przedmiotu oceny Agencji.

2.4. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu nadciśnienie tętnicze i (lub) stabilna dławica piersiowa były produkty lecznicze złożone oraz proste – jednoskładnikowe.

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowisk, uchwał, opinii RK/RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami w zakresie wydanych stanowisk i rekomendacji.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
LOSARTAN, AMLODYPINA		
<p><u>Dotyczy:</u> objęcia refundacją produktu leczniczego Alortia we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji</p> <p>Stanowisko RP nr 305/2014 z dnia 27 października 2014 r</p> <p>Rekomendacja nr 232/2014 z dnia 27 października 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105655, we wskazaniu: we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji, jako lek dostępny w aptece na receptę w ramach istniejącej grupy limitowej (45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone) oraz wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Umiarkowanej/dobrej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Alortia w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia. Łączenie preparatów jest rekomendowane w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych, jako działanie poprawiające przestrzeganie zaleceń lekarskich. To z kolei ma istotny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe. Przeprowadzone analizy ekonomiczne wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia, w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej. Rada uważa za zasadne aby, w każdym czasie, cena preparatu złożonego była niższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alortia we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji, jako lek dostępny w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej (45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone) oraz wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Alortia (losartan w połączeniu z amlodypiną) w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych zalecają stosowanie łączonych preparatów jako działanie wspomagające przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów. Ma to istotny wpływ na skuteczność prowadzonego leczenia. Przeprowadzone analizy ekonomiczne i finansowa wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej. Prezes Agencji, w ślad za Radą Przejrzystości, uważa za zasadne, stałe utrzymanie ceny preparatu złożonego poniżej sumy cen minimalnych poszczególnych składników.</p>
INDAPAMIDUM + AMLODYPINA		
<p><u>Dotyczy:</u> objęcia refundacją produktu leczniczego Tertens-AM, we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach</p> <p>Stanowisko RP nr 255/2014, nr 256/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 205/2014 1 września 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> PR uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Amlodypina (CCB) oraz indapamid (diuretyk tiazydopodobny) są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Według wytycznych, połączenie leków z takich grup, jest jednym z zalecanych. Wskazują one również na to, że politerapia stosowana w jednej tabletkie, wiąże się z lepszą współpracą na linii lekarz-pacjent, co przekłada się na lepszą skuteczność leczenia. W związku z faktem,</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska RP, uważa za zasadne objęcie ww. produktu leczniczego w wymienionym wskazaniu, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z 30% odpłatnością. Obie substancje czynne zastosowane w produkcie leczniczym Tertens-AM są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Odnalezione wytyczne zalecają skojarzone stosowanie diuretyka i antagonisty kanałów wapniowych. Wskazują one również na to, że politerapia stosowana w jednej tabletkie, wiąże się z lepszą współpracą na linii lekarz-pacjent co przekłada się</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p> iż nie przeprowadzono badań klinicznych w których porównywano skuteczność terapii przy pomocy oddzielnie stosowanych preparatów amlodypiny i indapamidu z lekiem złożonym zawierającym obie wymienione substancje czynne rada uważa, że cena leku nie powinna być wyższa niż suma cen minimalnych dla poszczególnych składników.</p>	<p>na lepszą skuteczność leczenia.</p>
ZOFENOPRYL		
<p><u>Dotyczy:</u> objęcia refundacją produktów leczniczych Zofenil 7,5 (zofenoprilum calcium), Zofenil 30 (zofenoprilum calcium) we wskazaniach: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego; leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich.</p> <p>Stanowisko RP nr 149 /2014, nr 150 /2014 z dnia 26 maja 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 129/2014 z dnia 26 maja 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa <u>za zasadne</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Zofenil 7,5 (zofenopryl), 28 tabletek powlekanych 7,5 mg, EAN 5909991129330, we wskazaniu: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. Lek powinien być dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej „44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone” z odpłatnością 30%, pod warunkiem, że koszt leczenia, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta nie będzie wyższy niż koszt leczenia innymi lekami z tej samej grupy limitowej.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa <u>za niezasadne</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Zofenil 7,5 (zofenopryl), 28 tabletek powlekanych 7,5 mg, EAN 5909991129330, we wskazaniu: leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich (podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego -ACEI są zalecane w wytycznych do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach, -mimo braku wystarczających danych jednoznacznie potwierdzających przewagę/nie gorszość wpływu zofenoprylu na pierwszorzędowe kliniczne punkty końcowe, w porównaniu z innymi inhibitorami ACE, dostępne dane są wystarczające dla zaakceptowania refundacji leku w tym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich. Wnioskowany zgodnie z ChPL okres leczenia: „wczesna faza ostrego zawału serca” (6 tygodni) nie obejmuje długoterminowego leczenia inhibitorem ACE w prewencji wtórnej i lek nie byłby z takich wskazań refundowany (pomimo dowodów naukowych wskazujących na nie gorszość zofenoprylu w tym wskazaniu w porównaniu z komparatorami), wyniki analizy ekonomicznej wskazują na wyższy koszt terapii zofenoprylem w porównaniu z komparatorem z perspektywy pacjenta.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <u>rekomenduje</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Zofenil (zofenoprilum calcium), we wskazaniach: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego; leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich. Substancja zofenopryl powinna zostać umieszczona w grupie limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> - dostępne dowody naukowe wskazują, na co najmniej podobną skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu do komparatorów we wskazaniach: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego oraz leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich; -brak istotnych statystycznie różnic w badaniach dotyczących nadciśnienia tętniczego porównujących zofenopryl z antagonistami wapnia, diuretykami tiazydowymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami receptora angiotensyny II; - stosowanie wnioskowanej terapii w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w porównaniu do ramiprylu w skojarzeniu z ASA istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych; -brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy stosowaniem zofenoprylu, a lizynoprylu w odniesieniu do wystąpienia ostrej hipotensji; - większość ekspertów klinicznych zaleca stosowanie zofenoprylu w obu analizowanych wskazaniach; - oszczędności dla budżetu płatnika publicznego.</p>
RAMIPRYL + AMLODYPINA		
<p><u>Dotyczy:</u> Objęcie refundacją produktu leczniczego Egiramlon, we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa <u>za zasadne</u> finansowanie leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze z</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Egiramlon (ramiprilum + amlodipinum), zgodnie ze wskazaniem</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 41/2013, nr 42/2013, nr 43/2013, nr 44/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 27/2013 z dnia 18 lutego.2013 r.</p>	<p>poziomem odpłatności 30%, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem, że cena preparatu złożonego nie będzie wyższa niż suma najniższych cen składników.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie tego złożonego preparatu zgodne jest z aktualnymi eksperckimi zaleceniami. Jego przydatność potwierdzają minimalne wymagane wyniki badań ocenianej interwencji i komparatorów. Wobec nieprzekonywujących analiz ekonomicznych Rada proponuje 30% odpłatność, jaką mają aktualnie preparaty amlodypiny.</p>	<p>rejestracyjnym w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesowego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska RP, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności 30%. Jednocześnie, Prezes podtrzymuje sugestie Rady, iż cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jej składników.</p>
CHLOROWODOREK LERKANIDYPINY		
<p><u>Dotyczy:</u> objęcia refundacją produktu leczniczego Primacor, chlorowodorek lerkaniidypiny, tabletki powlekane 10 mg, 60 szt., kod EAN 5909990801886; we wskazaniu: leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego</p> <p>Stanowisko RP nr 91/2012, nr 90/2012 z dnia 15 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 81/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa <u>za niezasadne</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Primacor, chlorowodorek lerkaniidypiny, tabletki powlekane 10 mg, we wskazaniu – leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Primacor jest kolejnym blokerem kanałów wapniowych z grupy dihydropirydyny przeznaczonym do leczenia nadciśnienia tętniczego. Dostępne badania kliniczne leku Primacor wskazują na podobną do innych leków tej klasy redukcję ciśnienia tętniczego. Obecnie brak jest danych na temat wpływu wnioskowanej technologii na twarde punkty końcowe w postaci zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, co stanowi główny powód leczenia nadciśnienia tętniczego. Z przedstawionej analizy finansowej wynika, że refundacja Primacoru będzie generować dodatkowe koszty. Nie ma więc podstaw do finansowania Primacoru ze środków publicznych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości <u>nie rekomenduje</u> objęcia refundacją produktu leczniczego Primacor, chlorowodorek lerkaniidypiny, tabletki powlekane 10 mg, 60 szt., kod EAN 5909990801886 we wskazaniu: leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie rekomenduje objęcia refundacją preparatu leczniczego Primacor. Oceniana technologia lekowa charakteryzuje się podobnymi do innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego właściwościami hipotensyjnymi. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych oceniających wpływ stosowania preparatu Primacor na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p>
PERYNDOPRYL		
<p><u>Dotyczy:</u> 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> <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 <u>za zasadne</u> 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 <u>rekomenduje</u> zmianę poziomu i sposobu finansowania świadczenia polegającą na utworzeniu jednej grupy limitowej dla wszystkich zarejestrowanych i dopuszczonych do obrotu in h bitorów 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>
NEBIWOLOL		
<p><u>Dotyczy:</u> zasadności zakwalifikowania leku nebiwolol (Nebicard) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej niewydolności serca, jako świadczenia gwarantowanego</p> <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 71/22/2010; z dnia 18</p>	<p><u>Zalecenia</u> RK uznaje <u>za zasadne</u> 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></p>	<p>Nie odnaleziono</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
października 2010r.	Nebivolol, 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><u>Dotyczy:</u> finansowania ze środków publicznych nebiwololu (Nedal) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca</p> <p>Stanowisko RK nr 44/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r.</p>	<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 najtańszego leku w tej grupie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nebivolol 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>	Nie odnaleziono
KARWEDILOL		
<p><u>Dotyczy:</u> 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 <u>za zasadne</u> zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Vivacor (carvedilol) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu innych leków w tej grupie (beta-adrenolityków 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 beta-adernolityków III generacji stosowanych w leczeniu hipotensyjnym wobec czego nie ma uzasadnienia wyższy koszt terapii tym lekiem.</p>	Nie odnaleziono
ALISKIREN		
<p><u>Dotyczy:</u> leku Aliskiren (Rasilez) w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego</p> <p>Stanowisko RK nr 21/06/2009 z dnia 16 marca 2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje <u>niefinansowanie</u> 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 bbezpieczeństwa terapii. Obecnie brak danych na temat wpływu</p>	Nie odnaleziono

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	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.	
WALSARTAN + HYDROCHLOROTIAZYD oraz TELMISARTAN + HYDROCHLOROTIAZYD		
<p><u>Dotyczy:</u> W sprawie finansowania ze środków publicznych walsartanu z hydrochlorotiazylem i telmisartanu z hydrochlorotiazylem w leczeniu nadciśnienia tętniczego</p> <p>Uchwała nr 39/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK <u>rekomenduje</u> Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych leków złożonych składających się z walsartanu z hydrochlorotiazylem oraz z telmistaranu 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 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>	Nie odnaleziono
IWABRADYNA		
<p><u>Dotyczy:</u> finansowania objawowej przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym i przeciwwskazaniami lub nietolerancją beta-adrenolityków</p> <p>Uchwała nr 50/14/2008 z dnia 2 października 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <u>rekomenduje</u> Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych iwabradyny (Procoralan) w leczeniu objawowej przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym i przeciwwskazaniami lub nietolerancją beta-adrenolityków, w ramach listy leków refundowanych, ponieważ brak jest podstaw do rekomendowania finansowania powyższej technologii medycznej ze środków publicznych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie ma dowodów naukowych wskazujących na większą efektywność kliniczną iwabradyny w stosunku do atenololu. Nie ma również dowodów na większą efektywność kliniczną iwabradyny w stosunku do amlodypiny, w przypadku przeciwwskazań do stosowania beta-adrenolityków lub nietolerancji leków z tej grupy. Działania niepożądane iwabradyny są znamienne częstsze niż komparatorów.</p>	Nie odnaleziono

2.5. Problem zdrowotny

2.5.1. Samoistne nadciśnienie tętnicze

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenia fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w pierwotnym nie udaje się wykryć jednoznacznej przyczyny.

Epidemiologia

Według badania NATPOL 2011 rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej dorosłych Polaków (<80 r.ż.) wynosi 32%, częściej chorują mężczyźni (35% vs. 29%), wykrywalność nadciśnienia tętniczego wynosi 70%, a odsetek chorych z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym – 26%.

Etiologia i patogeneza

Przyjmuje się, że patogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa, a przyczyną rozwoju choroby może być genetycznie uwarunkowane lub środowiskowe zaburzenie działania jednego lub kilku układów uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny niepowikłanego nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest mało charakterystyczny. W większości przypadków nadciśnienie pierwotne przez wiele lat przebiega bezobjawowo. Chorzy często zgłaszają ból głowy, zaburzenia snu lub łatwe męczenie się.

Diagnostyka

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego należy oprzeć na ≥ 2 pomiarach ciśnienia tętniczego wykonanych podczas 2 lub 3 wizyt zaplanowanych w odstępie kilku miesięcy w przypadku nieznacznie podwyższonych wartości ciśnienia albo kilku tygodni lub dni, gdy wartości ciśnienia są znacznie podwyższone, stwierdzono powikłania narządowe lub ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest duże lub bardzo duże. W szczególnie ciężkich przypadkach rozpoznanie można oprzeć na pomiarach wykonanych podczas jednej wizyty. Pomocniczo stosuje się badania laboratoryjne, EKG, RTG klatki piersiowej i badanie dna oka.

Leczenie i cele leczenia

W leczeniu ze wskazań nagłych i pilnych o sposobie postępowania decydują wysokość ciśnienia tętniczego, rodzaj powikłań narządowych, wiek chorego i choroby współistniejące. Leczenie przewlekłe nadciśnienia tętniczego obejmuje zmianę stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych i zwalczanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – w razie wskazań leczenie hipolipemizujące i przeciwplatekcyjne. Główne grupy leków przeciwnadciśnieniowych, uznanych w wytycznych, jako podstawowe do stosowania w monoterapii i leczeniu skojarzonym, to diuretyki, beta-blokery, blokery kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensynowego. Skuteczność tych grup w obniżaniu ciśnienia tętniczego i zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego jest podobna.

Przebieg naturalny i rokowanie

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

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

Źródło: AOTM-OT-4350-10/2014

2.5.2. Stabilna choroba wieńcowa

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Choroba wieńcowa obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych.

Chorobę wieńcową, można podzielić na:

- a) Stabilne zespoły wieńcowe (choroba wieńcowa przewlekła):
 - a) dławica piersiowa stabilna – związana z występowaniem bólu w klatce piersiowej w wyniku niewystarczającej podaży tlenu w stosunku do zapotrzebowania mięśnia sercowego,
 - b) sercowy zespół x,
 - c) dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi,

d) dławica naczynioskurczowa.

- b) Ostre zespoły wieńcowe – na podstawie wyjściowego EKG wyróżnia się ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST lub z uniesieniem odcinka ST.

Epidemiologia

Zapadalność na dławicę piersiową wynosi 2-4/1000, a chorobowość 20-40/1000. Częściej pojawia się po 40 roku życia u mężczyzn i 50 roku życia u kobiet, a jej występowanie zwiększa się u obu płci wraz z wiekiem (wynosi 5-7% i 10-12% u kobiet oraz 4-7% i 12-14% u mężczyzn odpowiednio w wieku 45-64 lat i 65-84 lat).

Etiologia i patogenez

W blisko 100% przypadkach przyczyną choroby niedokrwiennej serca jest miażdżycy tętnic wieńcowych.

Obraz kliniczny

Chorzy często zgłaszają ból w klatce piersiowej, który może mieć charakter ucisku, umiejscowiony zamostkowo i może promieniować do szyi, żuchwy, nadbrzusza czy ramion. Ból jest wywołany przez wysiłek fizyczny, może ustępować podczas spoczynku. Zwykle trwa kilka minut i nie zmienia się w zależności od pozycji ciała ani fazy cyklu oddechowego.

Diagnostyka

Jako pierwszy etap w diagnostyce stabilnej choroby wieńcowej wykonuje się badanie podmiotowe i przedmiotowe.

Rozpoznanie choroby wieńcowej polega na dokładnej ocenie bólu w klatce piersiowej. Typowy ból dławicowy spełnia następujące kryteria: ból zlokalizowany jest za mostkiem z występującym charakterystycznym promieniowaniem; powstaje w wyniku wysiłku fizycznego; ustępuje w spoczynku lub po podjęzykowym przyjęciu azotanu.

Jako drugi etap należy zastosować: badania laboratoryjne, EKG, RTG klatki piersiowej u wybranych chorych i echokardiografię spoczynkową (można ją pominąć u bardzo młodych i zdrowych pacjentów z istotnym podejrzeniem pozasercowej przyczyny bólu w klatce piersiowej i u osób z licznymi chorobami współistniejącymi, w których wynik tego badania nie zmieni dalszego postępowania).

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stabilnej dławicy piersiowej obejmuje:

- zapobieganie incydom sercowo naczyniowym poprzez: zmianę stylu życia, kontrolę czynników ryzyka miażdżycy, leczenie chorób nasilających dławicę piersiową, leczenie farmakologiczne (kwas acetylosalicylowy lub klopidogrel; statyna, inhibitor konwertazy angiotensyny, bloker receptora angiotensynowego, beta-blokery),
- leczenie zmniejszające nasilenie objawów i/lub niedokrwienie: beta-blokery; blokery kanału wapniowego; azotany; iwabradyna; nikorandil; molsydomina; ranolazyna i trimetazydyna; allopuryinol.

Przebieg naturalny i rokowanie

Dolegliwości u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową wykazują stabilny przebieg przez kilka lat. Zaobserwowano, że u chorych, u których wykonano koronarografię w wyniku wystąpienia objawów choroby dławicowej, po roku czasu 70% chorych nie zgłaszało objawów dławicowych, u 19% objawy się utrzymywały, a nawróciły u 11%.

Ryzyko zgonu w ciągu roku w grupie małego ryzyka wynosi < 1%, a w grupie pośredniego ryzyka 1-3%.

Źródło: Szczeklik 2014

2.6. Wnioskowana technologia medyczna

2.6.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Sobycombi, tabletki: •10 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189402; •10 mg + 10 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189426; •5 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189495;
---	---

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej

	<ul style="list-style-type: none"> •5 mg + 10 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189525; •5 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189457; •5 mg + 5 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189433; •10 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189556; •10 mg + 5 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189587
Substancja czynna	bisoprololi fumaras + amlodipinum
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Produkt złożony umożliwia nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego dzięki wykorzystaniu uzupełniających się mechanizmów działania dwóch substancji czynnych: wybiórcze działanie naczyniowe amlodypiny - antagonisty wapnia (zmniejszenie oporu obwodowego) oraz wybiórcze działanie na serce bisoprololu - beta-adrenolityku (zmniejszenie pojemności minutowej serca).

2.6.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. 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	07.08.2014 r.
Wnioskowane wskazanie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. leczenie wysokiego ciśnienia tętniczego (nadciśnienia) i (lub) choroby serca (stabilnej choroby wieńcowej) u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny, w takich samych dawkach jak w leku złożonym Sobycombi.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka leku Sobycombi to 1 tabletkę na dobę. Lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na bisoprolol, amlodypinę, pochodne dihydropiryminy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Lek nie jest zarejestrowany przez FDA.

Źródło: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> (data dostępu: 18 luty 2015 r.)

2.6.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> •Sobycombi, 10 mg + 10 mg, 30 tabl.; •Sobycombi, 10 mg + 10 mg, 60 tabl.; •Sobycombi, 5 mg + 10 mg, 30 tabl.; •Sobycombi, 5 mg + 10 mg, 60 tabl.; •Sobycombi, 5 mg + 5 mg, 30 tabl.; •Sobycombi, 5 mg + 5 mg, 60 tabl.; •Sobycombi, 10 mg + 5 mg, 30 tabl.; •Sobycombi, 10 mg + 5 mg, 60 tabl.;
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Rozważa się 3 różne grupy limitowe: <ul style="list-style-type: none"> • Istniejąca grupa limitowa 40.0, Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego • Istniejąca grupa limitowa 41.0, Antagoniści wapnia – pochodne dihydropiryminy i bisoprololu • nowa, osobna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie przedstawiono

Źródło: Wniosek refundacyjny Sobycombi

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego i/lub stabilnej choroby wieńcowej przeprowadzono w dniach 18-19 lutego 2015 roku. Przedstawiono zalecenia najbardziej aktualne tj. w przypadku odnalezienia kilku rekomendacji jednej organizacji, opisano rekomendacje najbardziej aktualne.

Łącznie odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych nt. interwencji aktualnie stosowanych/zalecanych we wskazaniu: leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej.

- a) 4 rekomendacje kliniczne dotyczyły wskazania: samoistne nadciśnienie tętnicze, tj.:
 - PTNT 2011 (Polska);
 - JNC 2014 (USA);
 - ESH/ESC 2013 (Europa),
 - NICE 2013 (Anglia i Szkocja).
- b) 4 rekomendacje odnosiły się do leczenia stabilnej choroby wieńcowej:
 - CCS 2014 (Kanada),
 - ESC 2013 (Europa),
 - NICE 2012 (Anglia i Szkocja),
 - SIGN 2007 (Szkocja).
- c) 2 zalecenia dotyczyły zarówno leczenia samoistnego nadciśnienia tętniczego, jak i nadciśnienia tętniczego związanego z występowaniem choroby wieńcowej:
 - CHEP 2014 (Kanada),
 - ASH 2013 (USA).

W odniesieniu do zaleceń przedstawionych przez wnioskodawcę Agencja uwzględniła 2 bardziej aktualne zalecenia, tj. NICE 2013 oraz ASH 2013 oraz 2 dodatkowe rekomendacje kliniczne: CHEP 2014, JNC 2014.

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, pierwszy etap leczenia nadciśnienia tętniczego obejmuje zmianę stylu życia, a jako następny krok wprowadza się farmakoterapię opartą na jednej z 5 głównych grup leków hipotensyjnych:

- diuretyki (tiazydowe/tiazydopodobne),
- antagonistą kanału wapniowego (CCB),
- inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI),
- antagonistą receptora angiotensyny (ARB),
- beta-bloker.

Zasady farmakoterapii wg odnalezionych rekomendacji polegają na rozpoczynaniu terapii od jednego leku, zwiększaniu dawki, a w razie braku skuteczności dokładaniu drugiego, a w dalszej kolejności trzeciego leku, przy uwzględnieniu dobrej ich tolerancji (wprowadzanie leczenia skojarzonego).

W leczeniu skojarzonym zaleca się także wykorzystywanie preparatów złożonych tj. podawanych w 1 tabletkę, celem zwiększenia skuteczności i uproszczenia schematu leczenia oraz zwiększenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Z 10 odnalezionych rekomendacji, 2 **dotyczą leczenia preparatami złożonymi** tj. w 1 tabletkę (PTNT 2011 i ESH/ESC 2013).

Zgodnie z rekomendacjami PTNT 2011 i ESH/ESC 2013 w celu zwiększenia skuteczności leczenia i uproszczenia schematu leczenia oraz zwiększenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych zaleca się zastosowanie terapii złożonej stanowiącej stałe połączenie dwóch leków w 1 tabletkę

Przy opisie rekomendacji ESC 2013, NICE 2013, NICE 2012, SIGN 2007 połączenia leków zostały określone przez *combination therapy* – co nie pozwala na doprecyzowanie czy dotyczą one terapii skojarzonej z substancji podawanych oddzielnie czy terapii złożonej w 1 tabletkę.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej

Organizacja, rok Kraj	Zakres	Metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<p>PTNT 2011 Polska (aktualizacja zaleceń z 2008 roku)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Leczenie nadciśnienia tętniczego (farmakoterapia hipotensyjna)</p>	<p>Dane źródłowe: na podstawie dostępnych badań klinicznych oraz zaleceń PTNT z 2008 r. i ESH z 2011 r.</p>	<p>W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym farmakoterapię hipotensyjną można rozpocząć od 5 głównych grup leków hipotensyjnych (tzw. leki I rzutu) o udowodnionym wpływie na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne), - beta-adrenolityki (preferowane wazodilatacyjne), - antagoniści wapnia (preferowane dihydropirydynowe), - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, - leki blokujące receptor AT1 (sartany). <p>W grupie <u>antagonistów wapnia</u> 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>Do podstawowych połączeń 2-lekowych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACEI + antagonisty wapnia, • ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, • ARB + diuretyk tiazydowy, • ARB + antagonisty wapnia. <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACEI + beta-adrenolityk – u pacjentów z nadciśnieniem i powikłaniami sercowymi (choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca) • leki blokujące RAA + diuretyki oszczędzające potas – możliwa hiperkaliemia • antagonisty wapnia + diuretyk tiazydowy oraz <u>beta-adrenolityk + antagonisty wapnia</u> (pochodna dihydropirydyny) – rzadziej stosowane, głównie w przypadku przeciwwskazań do leków blokujących układ RAA <p>Niezalecane jest połączenie dwulekowe beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy i ACEI + sartan. Podstawową terapią trójlekową jest połączenie leku blokującego układ RAA, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego.</p> <p>Podstawowym kryterium doboru leków w terapii skojarzonej powinno być zwiększenie efektu terapeutycznego oraz poprawa tolerancji leczenia.</p> <p>W celu zwiększenia skuteczności leczenia zaleca się zastosowanie terapii złożonej stanowiącej stałe połączenie dwóch leków. Pozwala ona na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta.</p> <p>Terapia złożona z substancji podawanych w 1 tabletkę zalecana jest zamiast terapii pojedynczą substancją u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i/lub chorobami współistniejącymi. Wymienione cztery podstawowe skojarzenia leków (jak wyżej) posiadają dostępne w Polsce preparaty złożone.</p> <p>Źródło: rek_klin_PTNT_2011</p>
<p>CHEP 2014, Kanada</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Hypertension Canada.</p>	<p>Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego i nadciśnienia tętniczego związanego z występowaniem choroby wieńcowej.</p>	<p>Dane źródłowe: na podstawie dostępnych badań klinicznych oraz opinii ekspertów</p>	<p>Nadciśnienie tętnicze samoistne:</p> <p>W monoterapii zaleca się zastosowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne, b) <u>beta-blokery</u> (u osób poniżej 60 r.ż.), c) ACEI (z wykluczeniem pacjentów czarnoskórych), d) <u>CCB</u>, e) ARB. <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych zaleca się zamianę na lek z innej grupy.</p> <p>Nie zaleca się stosowania alfa-blokerów, jako terapii pierwszego rzutu w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Natomiast beta-blokery nie są zalecane u pacjentów w wieku 60 lat lub starszych.</p>

Organizacja, rok Kraj	Zakres	Metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<p>Gdy leczenie nie jest skuteczne (nie osiągnięto odpowiedniej wartości ciśnienia tętniczego), należy dodać drugi lek wybrany z powyższej listy. Leczenie dwoma substancjami można rozpocząć również wtedy, gdy wyjściowe wartości ciśnienia są wyższe o 20 mm Hg dla SBP lub 10 mm Hg dla DBP od wartości pożądaných.</p> <p>Wśród możliwych połączeń grup leków wymieniono: diuretyk tiazydowy (lub tiazydopodobny)/CCB + ACEI/ARB/beta-bloker. Zwrócono uwagę na zachowanie ostrożności przy stosowaniu połączenia CCB (niedihydropirydynowy) z beta-blokerami. Nie zaleca się stosowania połączenia ACEI z ARB.</p> <p>Nadciśnienie tętnicze związane z chorobą sercowo-naczyniową:</p> <ol style="list-style-type: none"> ACEI lub ARB. <u>Beta-blokery są preferowane, jako lek pierwszego wyboru lub długodziałające CCB.</u> Nie zaleca się podawania krótko działającej nifedypiny. U pacjentów z chorobą wieńcową, ale bez skurczowej niewydolności serca nie zaleca się terapii skojarzonej ACEI i ARB. Można rozważyć zastosowanie leczenia skojarzonego (<i>ang. combination therapy</i>): ACEI + CCB lub ACEI + diuretyk tiazydowy lub tiazydopodobny. W przypadku osiągnięcia oczekiwanej wartości SBP u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową należy zachować szczególną ostrożność, jeśli wartość DBP obniży się do poziomu ≤ 60 mm Hg, związane jest to ze zwiększonym ryzykiem zwału mięśnia sercowego <p>Źródło: rek_klin_CHEP_2014</p>
<p>CCS 2014, Kanada</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Postępowanie w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca</p>	<p>Dane źródłowe: na podstawie dostępnych badań klinicznych, oraz doświadczeń klinicznych</p>	<p>Najczęściej zalecaną grupą leków w stabilnej chorobie wieńcowej są <u>beta-blokery</u>. Dodatkowo farmakoterapia obejmuje: leczenie przeciwplatek, statyny, ACEI (zaleca się u wszystkich pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową), ARB (w przypadku nietolerancji ACEI).</p> <p>Beta-blokery są zalecane wśród pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i z dysfunkcją skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa $<40\%$) z lub bez niewydolności serca.</p> <p>Wg zaleceń wszyscy pacjenci (przy braku przeciwwskazań) powinni otrzymywać 81 mg kwasu acetylosalicylowego na dobę przez czas nieokreślony. U osób z nietolerancją kwasu acetylosalicylowego do codziennego stosowania zaleca się klopidogrel 75 mg.</p> <p>Źródło: rek_klin_CCS_2014_CAD</p>
<p>JNC 2014, USA</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)</p>	<p>Leczenie nadciśnienia tętniczego</p>	<p>Dane źródłowe: na podstawie dostępnych randomizowanych badań klinicznych oraz aktualnych rekomendacji</p>	<p>W populacji pacjentów osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym (niepowiązanym z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek), zaleca się rozpoczęcie terapii od diuretyku tiazydopodobnego lub CCB lub ACEI lub ARB w monoterapii bądź w skojarzeniu. Według rekomendacji połączenie ACEI oraz ARB nie powinno być stosowane. W populacji osób czarnoskórych, jako terapię inicjującą wskazano diuretyki tiazydopodobne lub CCB.</p> <p>Wskazana w wytycznych strategia leczenia zaleca:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwiększenie dawki leku stosowanego w monoterapii do maksimum przed dodaniem drugiego leku, (jeśli nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego) lub dodanie kolejnego leku przed osiągnięciem maksymalnej dawki pierwszego leku lub rozpoczęcie terapii 2 lekami z różnych klas lub lekiem złożonym <p>Źródło: rek_klin_JNC_2014</p>
<p>ASH 2013, USA</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> American Society of Hypertension; International Society of</p>	<p>Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego i nadciśnienia tętniczego związanego z występowaniem choroby wieńcowej</p>	<p>Brak danych</p>	<p>Nadciśnienie tętnicze samoistne</p> <p>Nadciśnienie tętnicze diagnozuje się wtedy, gdy wartość ciśnienia skurczowego wynosi ≥ 140 mm Hg i/lub rozkurczowego ≥ 90 mm Hg. Farmakoterapia powinna być wdrożona wśród pacjentów, u których ciśnienie wynosi $> 140/90$ mm Hg i u których zmiana stylu życia nie przyniosła oczekiwanych efektów (1 stopień nadciśnienia).</p> <p><u>Zalecenia:</u> <u>Ciśnienie początkowe:</u> 140-159/90-99 mmHg:</p> <ol style="list-style-type: none"> pacjenci czarnoskórzy w każdym wieku: CCB lub tiazyd (I linia); jeśli to konieczne należy dodać ACEI lub ARB (II linia), u pozostałych pacjentów:


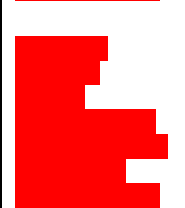
Organizacja, rok Kraj	Zakres	Metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Hypertension			<ul style="list-style-type: none"> • < 60 r. ż. zaleca się stosowanie ACEI lub ARB (I linia), w razie potrzeby dodając CCB lub diuretyk tiazydowy (II linia), • ≥ 60 r.ż. zaleca się stosowanie CCB lub diuretyk tiazydowy, w razie potrzeby dodając ACEI lub ARB (I linia) lub jako leczenie II linii ARB lub ACE (lub CCB lub diuretyk tiazydowy, jeśli ACE czy ARB były zastosowane jako pierwsze). <p>W razie konieczności, w ww. przypadkach można zastosować połączenie CCB + ACEI lub ARB + diuretyk tiazydowy (III linia). Natychmiastową farmakoterapię hipotensyjną należy zastosować u pacjentów, u których ciśnienie wynosi ≥160/100 mm Hg (2 stopień nadciśnienia), za pomocą kombinacji 2 leków. <u>Ciśnienie początkowe:</u> ≥ 160/100 mmHg: a) terapię pierwszej linii stanowi kombinacja 2 leków CCB/ diuretyk tiazydowy + ACEI/ARB.</p> <p>Nadciśnienie tętnicze związane z niewydolnością serca: ARB lub ACEI + beta-bloker + diuretyki + spironolakton. Mogą zostać dodane CCB w przypadku konieczności kontroli BP. Jeśli w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest przepisywany więcej niż jeden lek, można zastosować połączenie dwóch substancji czynnych w jednej tabletkce. Pojedynczy produkt leczniczy może być tańszy niż dwie tabletki. Źródło: rek_klin_ASH_2013</p>
ESH/ESC 2013, Europa <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Leczenie nadciśnienia tętniczego (farmakoterapia hipotensyjna)	Dane źródłowe: aktualnie dostępne dowody naukowe	<p>Zaleca się, aby leczenie nadciśnienia tętniczego rozpocząć od zmiany stylu życia w celu obniżenia BP i/lub ograniczenia liczby czynników ryzyka sercowo-naczyniowych. Niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii zaleca się u osób z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego (po kilku tygodniach od rozpoczęcia zmian stylu życia lub jednocześnie z nimi).</p> <p>Zalecenia leki hipotensyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diuretyki (tiazydowe, chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensynowego są zalecane do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach, • nie ma dowodów naukowych na to, że należy dokonywać wyboru różnych wyborów leków w zależności od wieku i płci (wyjątek stanowią inhibitory RAS u kobiet w ciąży), • rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego od połączenia 2 leków można rozważyć u pacjentów, u których na początku obserwacji stwierdza się znacznie zwiększone ciśnienie tętnicze lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe • w przypadku rozpoczęcia leczenia od monoterapii lub leczenia skojarzonego, dawki można stopniowo zwiększać w celu osiągnięcia docelowej wartości BP, • nie wszystkie połączenia klas leków są jednakowo zalecane – do połączeń preferowanych należą: <ul style="list-style-type: none"> ➢ kombinacja diuretyków tiazydowych z: antagonistami receptora angiotensynowego, antagonistami wapnia oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny, ➢ połączenia antagonistów receptora angiotensynowego z antagonistami wapnia, ➢ kombinacja antagonistów wapnia z inhibitorami konwertazy angiotensyny; • połączenia 2 leków hipotensyjnych w stałych dawkach w 1 tabletkce mogą być zalecane i preferowane, ponieważ zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych dziennie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, które u pacjentów z nadciśnieniem jest niezadowolające <p>Źródło: rek_klin_ESH_i_ESC_2013</p>
ESC 2013, Europa <u>Źródła finansowania:</u> European Society of Cardiology	Postępowanie w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca	Dane źródłowe: na podstawie badań klinicznych oraz konsensusu ekspertów	<p>Farmakoterapia w stabilnej chorobie wieńcowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się podawanie nitratów krótkodziałających, • I linia leczenia obejmuje podawanie beta-blokerów i/lub blokery kanału wapniowego w celu kontroli ciśnienia krwi oraz objawów (beta – blokery mogą być stosowane w kombinacji z dihydropirydynami w celu zwiększenia kontroli ciśnienia krwi) w monoterapii lub w skojarzeniu • II linia leczenia polega na podawaniu długodziałających nitratów lub iwabradyny lub nikorandilu lub ranolazyny zgodnie z wartością tętna, ciśnienia krwi oraz tolerancji na lek,

Organizacja, rok Kraj	Zakres	Metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<ul style="list-style-type: none"> • trimetazydyna może być rozważana jako leczenie II linii, • w zależności od chorób współistniejących/tolerancji zaleca się, aby zastosować terapię 2-go rzutu jako leczenie 1-go rzutu u wybranych osób, • należy zastosować beta-blokery u pacjentów bez objawów z dużym obszarem niedokrwienia mięśnia sercowego (>10%), • u pacjentów z naczynioskurczową dławicą należy rozważyć terapię blokerami kanału wapniowego czy podanie nitratu w przypadku, gdy beta-blokery nie mogą być zastosowane. <p>Źródło: rek_klin_ESC_2013_CAD</p>
<p>NICE 2013, Anglia i Szkocja (aktualizacja zaleceń z 2011 roku)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym</p>	<p>Dane źródłowe: poprzednie zalecenia NICE z 2011 roku, opinie ekspertów</p>	<p>Chorobę należy podejrzewać u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 140/90 mm Hg lub wyższym. Docelową wartością ciśnienia jest wartość poniżej 140/90 mm Hg w przypadku pacjentów 80-letnich lub młodszych oraz ciśnienie poniżej 150/90 mm Hg w populacji chorych w wieku 80 lat lub starszych.</p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób poniżej 55 roku życia zaleca się leczenie z wykorzystaniem ACEI lub ARB - w zależności od tolerancji na lek, • u osób powyżej 55 r.ż. oraz osób czarnoskórych pochodzenia afrykańskiego i karaibskiego w każdym wieku, w pierwszym etapie leczenia zaleca się stosowanie CCB (w przypadku, gdy podanie tego leku nie jest korzystne dla pacjenta, należy zastosować diuretyk tiazydopodobny), • nie zaleca się połączenia ACEI + ARB; • <u>beta-blokery</u> nie są preferowane do zastosowania w pierwszej linii leczenia. Jednakże ich podania mogą być rozważone u młodszych osób, w szczególności np. z nietolerancją bądź przeciwwskazaniami do stosowania ACEI oraz ARB (w przypadku rozpoczęcia leczenia beta-blokerami i gdy wymagane jest zastosowanie drugiego leku należy użyć CCB bądź diuretyk tiazydopodobny); <p>II linia leczenia: Zaleca się terapię składającą się z leków należących do grupy CCB z lekami z grupy ACEI lub ARB (jeśli niemożliwa jest terapia lekiem z grupy CCB, należy go zamienić na diuretyk tiazydowy) – <u>brak dokładnego określenia czy terapia dotyczy leczenia 1 tabletką czy obejmuje leczenie skojarzone (CCB in combination with either an ACE inhibitor or an ARB)</u></p> <p>III linia leczenia: Zaleca się leczenie z wykorzystaniem ACEI lub ARB + CCB + diuretyki, gdy jest wymagana terapia za pomocą 3 leków</p> <p>IV linia leczenia W przypadku osób, u których po leczeniu optymalną lub najlepiej tolerowaną dawką ACEI lub ARB z CCB i diuretykiem, ciśnienie krwi pozostaje wyższe niż 140/90 mmHg, zaleca się rozważenie podania czwartego leku przeciw nadciśnieniowego i/lub zasięgnięcie opinii ekspertów.</p> <p>Źródło: rek_klin_NICE_2013_g28; rek_klin_NICE_2011_g127</p>
<p>NICE 2012, Anglia i Szkocja (aktualizacja zaleceń z 2011 roku)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Leczenie stabilnej choroby wieńcowej</p>	<p>Brak danych</p>	<p>Optymalna terapia obejmuje podanie jednego lub dwóch leków przeciwdławicowych, w zależności od potrzeb oraz dodatkowy lek w celu prewencji wtórnej choroby sercowo-naczyniowej.</p> <p>Jako I linię leczenia zaleca się beta blokery lub blokery kanału wapniowego. W przypadku braku tolerancji na jeden lek, należy rozważyć zamianę leku na lek z drugiej grupy.</p> <p>Jeśli nie osiągnięto odpowiedniej kontroli objawów po zastosowaniu monoterapii, pacjent powinien zacząć przyjmować kombinację obu leków - <u>brak dokładnego określenia czy terapia dotyczy leczenia 1 tabletką czy obejmuje leczenie skojarzone (consider either switching to the other option or using a combination of the two).</u></p> <p>W przypadku braku tolerancji, przeciwwskazań bądź w przypadku braku kontroli objawów na jeden lek lub na kombinację obu leków z grup (beta blokerów i blokery kanału wapniowego), zaleca się podanie: nitraty długodziałających, iwradynę, n korandil, ranolazynę.</p> <p>Źródło: rek_klin_NICE_2012_g126_CAD</p>
<p>SIGN 2007, Szkocja</p>	<p>Leczenie stabilnej choroby wieńcowej</p>	<p>Dane źródłowe: na podstawie badań klinicznych oraz,</p>	<p>Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>beta-blokery</u> powinny być stosowane, jako terapia I linii w celu złagodzenia objawów stabilnej choroby wieńcowej, • pacjenci z naczynioskurczową dławicą piersiową powinni przyjmować CCB (pochodna dihydropirydyny),

Organizacja, rok Kraj	Zakres	Metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Źródła finansowania:		konsensusu ekspertów	<ul style="list-style-type: none"> • nitroglicerynę w postaci tabletek podjęzykowych lub aerozolu należy stosować do natychmiastowego łagodzenia dławicy piersiowej i przed przystąpieniem do czynności, które wywołują dławicę piersiową, • w przypadku braku tolerancji beta-blokerów można go zastąpić: <u>CCB</u>, długodziałającymi azotanami lub nikorandilem. <p>Terapia skojarzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku braku odpowiedniej kontroli objawów choroby beta-blokerem należy zastosować terapię skojarzoną beta-blokerem i CCB. <p>Źródło: rek_klin_SIGN_2007_CAD</p>

W poniższej tabeli przedstawiono opinie ekspertów klinicznych otrzymane przez Agencję w toku prac nad opracowaniem, dotyczące objęcia refundacją produktu leczniczego Sobycombi (bisoprololi fumaras + amlodipinum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej, 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>Prof. dr hab. Zbigniew Antoni Gaciong</p> <p>Konsultant Krajowy z dziedziny hipertensjologii</p>	<p>Wszystkie klasy leków hipotensyjnych – populacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 10,5 miliona osób, stabilna choroba wieńcowa – 1 000 000; do najczęściej stosowanych preparatów w tym wskazaniu (nadciśnienie/choroba wieńcowa) należą inhibitory konwertazy angiotensyny/antagoniści wapnia</p>	<p>Nie ma takiej technologii</p>	<p>Wymienione leki (bisoprolol, amlodypina) podawana w postaci oddzielnych preparatów</p>	<p>Skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego poszczególnych klas leków hipotensyjnych jak i działanie przeciwdławicowe beta-adrenolityków, antagonistów wapnia i długodziałających azotanów są podobne</p>	<p>Zaleca się leki hipotensyjne z grupy tzw. podstawowej (beta-adrenolityki, diuretyki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny). Pacjenci z chorobą wieńcową w postaci stabilnej: farmakoterapia nadciśnienia tętniczego, statyna, lek przeciwplatektonowy, beta-adrenolityk u osób z uszkodzeniem funkcji skurczowej lewej komory. W leczeniu objawowym: antagoniści wapnia, azotany, leki metaboliczne (ranolazyna, trimetazydyna), iwabradyna.</p>
 	<p>Terapie oparte na innych lekach hipotensyjnych lub skojarzeniach. W badaniu Detent przeprowadzono ogólnopolskie badanie epidemiologiczne, w którym wzięło udział 177 kardiologów i 434 lekarzy POZ, z których każdy miał za zadanie wypełnić ankietę dla 40 kolejno przyjmowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym konsultowanych we własnej praktyce lekarskiej. Zebrano informacje na temat leczenia 24 451 chorych na nadciśnienie tętnicze (50,2% kobiet, 49,8% mężczyzn) - 7088 osób (29%) będących pod opieką lekarzy kardiologów (grupa A) i 17 363 osób (71%) będących pod opieką lekarzy POZ (grupa B). Średnia wieku wyniosła 60,4 roku. Częstość stosowania poszczególnych grup leków w terapii hipotensyjnej: inhibitory konwertazy angiotensyny(ACE-I) - 82,2%, (3-adrenolityki - 81,2%, diuretyki- 53,6%, antagoniści wapnia - 31,4%, sartany- 24,5%, a-adrenolityki - 9,7%, inne grupy leków - 17,7%. Monoterapię stosowano u 9,7% chorych, a politerapię u 90,3%. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego osiągnięto u 11,2% pacjentów z nadciśnieniem. Terapię I rzutu rozpoczynano w ponad 50% przypadków od ACE-I. Beta-adrenolityki były lekami zwykle 91 I lub II rzutu, a diuretyki i antagoniści wapnia - II lub III rzutu.</p>	<p>Brak takiej technologii.</p>	<p>W terapii nadciśnienia możemy stosować 5 grup hipotensyjnych i wzajemnych połączeń pomiędzy nimi. Nie można oszacować najtańszej technologii.</p>	<p>Według cytowanych powyżej dokumentów (wytyczne ESC dotyczące choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego) nie można określić technologii najskuteczniejszej.</p>	<p>Według wytycznych ESC dotyczących leczenia stabilnej choroby wieńcowej w ramach terapii pierwszego rzutu zaleca się podawanie beta-adrenolityki i/lub antagonistów wapnia w celu kontroli częstotliwości rytmu serca i objawów klinicznych - klasa dowodów IA. Stąd też preparat złożony będący połączeniem amlodypiny i bisoprololu może znaleźć miejsce w terapii. (...) U pacjentów z CAD i prawidłowym ciśnieniem tętniczym amlodypina zmniejszała częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w 24-miesięcznej próbie klinicznej. Niedokrwienie wywołane przez wysiłek jest bardziej skutecznie zmniejszane przez amlodypinę niż przez beta-adrenolityk atenolol, a połączenie tych leków jest nawet jeszcze lepsze. Skojarzenie antagonisty wapnia i beta-adrenolityku jest jednak często niedostatecznie wykorzystywane, nawet w niektórych badaniach, w których opisywano „optymalnie leczoną” stabilną dławicę wysiłkową (...).</p>

Obecnie w Polsce w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym i (lub) stabilną chorobą wieńcową finansowane są ze środków publicznych zarówno pojedyncze preparaty z grupy bisoprololu oraz amlodypiny jak i terapie złożone zawierające w swoim składzie amlodypinę w połączeniu z ramiprylem. Leki te finansowane są w ramach wykazu leków dostępnych na receptę.

Tabela dotycząca przeglądu interwencji refundowanych w Polsce, w zakresie produktów leczniczych zawierających te same substancje czynne co technologia wnioskowana, została przedstawiona jako załącznik do niniejszej analizy (Zal. 3). Leki te określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przedstawionych analizach, jako odpowiedni komparator dla wnioskowanego produktu Sobycombi, złożonego z bisoprololu i amlodypiny wskazany został bisoprolol + amlodypina podawane osobno w jednakowych dawkach co lek złożony.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, lek Sobycombi może być stosowany u pacjentów, u których zarówno nadciśnienie tętnicze i/lub stabilna choroba wieńcowa są odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Literalnie interpretując powyższy zapis, wnioskowany lek zastępować będzie wyłącznie terapię pojedynczymi lekami bisoprololu i amlodypiny.

Terapia skojarzona z bisoprololu i amlodypiny jest szeroko stosowana w praktyce klinicznej w Polsce, a każda z substancji jest refundowana ze środków publicznych. W świetle opublikowanych wytycznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub chorobą wieńcową zaleca się monoterapię lub terapię złożoną, która pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta. Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, wybrany komparator będzie więc interwencją bezpośrednio zastępowaną przez technologię wnioskowaną.

Opis komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił jego wybór wraz z komentarzem Agencji przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Terapia skojarzona BISOPROLOL + AMLODYPINA	<i>„Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Sobycombi może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, których ciśnienie tętnicze lub stabilna choroba wieńcowa są odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Sobycombi będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu bisoprololu i amlodypiny w dawkach identycznych, jak te w produkcie leczniczym Sobycombi (...) Zarówno bisoprolol, jak i amlodypina są obecnie refundowane w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (w tym: leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego oraz dławica piersiowa) (Obwieszczenie MZ z dnia 22 października 2014 r.).”</i>	Wybór zasadny. Szczegółowy komentarz pod tabelą.

Należy mieć na uwadze, że pacjenci przechodząc na terapię złożoną (1 tabletką) powinni mieć najpierw ustalone dawki amlodypiny i bisoprololu w trakcie terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami tych leków.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi i aktualną praktyką kliniczną w wnioskowanym wskazaniu tj. w leczeniu nadciśnienia tętniczego i/lub stabilnej choroby wieńcowej, nie jest określony konkretny lek z zalecanych grup terapeutycznych, tj. z grupy beta-blokerów ani z grupy CCB, w związku z tym lek Sobycombi może potencjalnie zastępować dowolne leki ze wskazanych grup, nie tylko AML i BIS. Z uwagi na powyższe, klinicznie zasadne wydaje się porównanie terapii złożonej z BIS i AML z jakimikolwiek lekami ze wskazanych grup terapeutycznych.

Zgodnie z obowiązującym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r.*, w leczeniu nadciśnienia i/lub stabilnej choroby wieńcowej refundowane są także inne substancje z grupy antagonistów wapnia (felodypina, lacydypina, niterdypina) i grupy selektywnych leków beta-adrenolitycznych (acebutolol, atenolol, karwedilol, metoprolol, nebiwolol).

Powyższe substancje znajdują się w wytycznych CHEP 2014; ASH 2013; ESH/ESC 2013; ESC 2013; SIGN 2007, wskazujące na zastosowanie terapii składającej się z blokerów kanału wapniowego i beta-adrenolityków. Wytyczne te nie precyzują czy leczenie dotyczy stosowania produktów leczniczych w jednej czy w dwóch tabletkach (terapia złożona).

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych przeprowadzonym przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań porównujących technologię wnioskowaną tj. terapię złożoną z BIS i AML względem terapii skojarzonej składającej się z tych samych substancji czynnych przyjmowanych osobno.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania kontrolnego Agencja nie odnalazła publikacji, które odpowiadałyby kryteriom włączenia do przeglądu.

Wnioskodawca w AKL opisał przegląd systematyczny Chen 2010 (20 RCT), którego celem była ocena skuteczności leczenia beta-blokerami podawanymi w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami hipotensyjnymi (w tym m.in. z antagonistami wapnia) w porównaniu do innych grup leków hipotensyjnych podawanych w monoterapii. Wyniki badania wskazują, że połączenie beta-blokerów z antagonistami wapnia powoduje większe obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu z połączeniem z diuretykami. Jednak biorąc pod uwagę, że badanie Chen 2010 nie odpowiada analizowanemu problemowi decyzyjnemu (tj. terapia złożona vs terapia skojarzona pojedynczymi lekami) oraz dla przejrzystości analizy, nie przedstawiano jego wyników w AWA.

Szczegółowe dane przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozdz. 4.2 Opracowania wtórne str. 60-61)

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy w celu odnalezienia opracowań pierwotnych, jak i wtórnych przeprowadzono przegląd systematyczny. Wyszukiwanie zostało oparte o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w następujących bazach:

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE,
- *the Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- strony agencji zrzeszonych w *INAHTA*,
- bazy danych prowadzone przez *Centre for Reviews and Dissemination [Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)]*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*.

Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).

Wyszukiwanie przeprowadzono 12 listopada 2014 r. Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych badaczy, w przypadku niezgodności do porozumienia dochodzono na drodze konsensusu.

Zaprojektowana strategia wyszukiwania zarówno dla badań pierwotnych, jak i wtórnych nie zawierała ograniczeń co do komparatorów, jak i punktów końcowych, co zwiększyło czułość wyszukiwania. Agencja nie zidentyfikowała błędów, które mogłyby wpłynąć na obniżenie czułości zastosowanej strategii. Wyszukiwanie publikacji zostało przeprowadzone prawidłowo, a wyniki wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

W ramach analizy weryfikacyjnej Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie (data wyszukiwania 4 lutego 2014 r.) w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library, w wyniku którego nie odnaleziono innych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Kwalifikację badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla leku Sobycombi

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym lub stabilną chorobą wieńcową.	Nie zdefiniowano
Interwencja	Preparat złożony bisoprolol + amlodypina w dawkach: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5/5 mg, ▪ 5/10 mg, ▪ 10/5 mg, ▪ 10/10 mg. 	Dawki składowych preparatu złożonego lub komparatora niezgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Komparatory	Terapia skojarzona oddzielnymi preparatami bisoprololu i amlodypiny	
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia zmiana ciśnienia skurczowego, ▪ średnia zmiana ciśnienia rozkurczowego, ▪ odpowiedź na leczenie (udział pacjentów osiągających docelową wartość ciśnienia lub czas do wystąpienia dławicy). W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane ogółem, ▪ poważne zdarzenia niepożądane, ▪ zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, ▪ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ▪ zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym, ▪ zdarzenia niepożądane o nasileniu średnim, ▪ zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim, ▪ zgony. 	Nie zdefiniowano
Typ badań	Prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją	Badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny a bo w postaci wyników opublikowanych jedynie na stronie clinicaltrials.gov); badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją i badania niekontrolowane.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim, doniesienia konferencyjne opublikowane tylko w formie pełnej publikacji	Nie zdefiniowano

Zdefiniowana populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem.

Agencja nie zgłasza uwag do przyjętych przez wnioskodawcę kryteriów włączenia i wykluczenia badań do analizy.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia i wykluczenia, w których preparat Sobycombi, złożony z BIS i AML zostałby bezpośrednio porównany z terapią skojarzoną oddzielnymi substancjami BIS i AML.

Wnioskodawca wobec stwierdzenia braku badań spełniających kryteria włączenia do analizy tj. porównania efektywności klinicznej technologii wnioskowanej z przyjętym komparatorem, zdecydował o przedstawieniu oddzielnie wyników badań odnalezionych dla technologii ocenianej i oddzielnie dla technologii alternatywnych.

Wnioskodawca do przeglądu systematycznego włączył 3 badania kliniczne:

- badanie pierwotne porównujące terapię skojarzoną (2-tabletkową) BIS + AML z BIS (Ferguson 2000)
- badanie obserwacyjne dotyczące zastosowania preparatu złożonego z BIS + AML bez grupy kontrolnej (Rana 2008),
- badanie dotyczące porównania terapii złożonej (BIS + AML w 1 tabletkę) z monoterapią (w jednej grupie BIS w drugiej AML) (Shirure 2012).

Warto zaznaczyć, że porównanie terapii złożonej z monoterapią jest niezgodnie ze zdefiniowanym komparatorem dla wnioskowanego leku, ponieważ technologia wnioskowana może być stosowana u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w leczeniu nadciśnienia tętniczego i/lub stabilnej choroby wieńcowej. Oznacza to, że pacjenci przechodząc na terapię złożoną (1-tabletkową) powinni mieć najpierw ustalone dawki AML i BIS w trakcie terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami.

Przedstawione przez wnioskodawcę badanie Ferguson 2000 dotyczące porównania terapii dwulekowej z monoterapią nie wnosi istotnych informacji do ocenianego problemu decyzyjnego, w związku z czym nie zostało uwzględnione w AWA. Szczegółowe dane dotyczące wyników tego badania można znaleźć w AKL (rozdz. 5 Analiza wyników badań pierwotnych str. 62-74; Aneksy 2-8 str. 81-88).

Z uwagi na to, że w badaniu Shirure 2012 po 2 tygodniach, w przypadku niedostatecznego obniżenia ciśnienia krwi, monoterapię uzupełniono o drugi lek stosowany w badaniu (w grupie AML dodano BIS a w grupie BIS – AML) zdecydowano o przedstawieniu w analizie weryfikacyjnej Agencji wyników z tego badania Shirure 2012 (wyniki otrzymane w badaniu przedstawione zostały dla grupy otrzymującej terapię złożoną po 4 tyg. a dla grupy otrzymującej po niepowodzeniu monoterapii terapię skojarzoną 2-lekową, po 2 tyg. leczenia.).

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego w AWA zdecydowano także o przedstawieniu wyników badania obserwacyjnego Rana 2008. Szczegółowe dane dotyczące badania Rana 2008 przedstawiono w 3.3.4 Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Shirure 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Merck Pharmaceutical Ltd.	Badanie: - jednośrodkowe (Indie), - otwarte, - randomizowane, - kontrolowane, - schemat grup równoległych czas trwania: 4 tyg. typ badania: IIA typ hipotezy: brak danych utrata z badania: N=0 Ocena w skali Jadad 3/5 pkt	Interwencja 1: Terapia złożona: AML + BIS 5mg/dobę Interwencja 2: AML 5mg/dobę Interwencja 3: BIS 5mg/dobę Po upływie 2 tyg. leczenia u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze pozostawało wciąż nieodpowiednio kontrolowane pacjentom przyjmującym monoterapię dodano drugi lek: Interwencja 2: AML 5mg/dobę + BIS 5mg/dobę Interwencja 3: BIS 5mg/dobę + AML 5mg/dobę Pacjenci nie przyjmowali dodatkowych leków w trakcie trwania badania.	Populacja: pacjenci z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia. Kryteria włączenia: - wiek od 40 do 65 lat, - pierwotne nadciśnienie tętnicze w stadium 2, - skurczowe ciśnienie tętnicze > 160 mm Hg, - rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 100 mm Hg, - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: - pacjenci z dusznicą bolesną, wymagający leczenia nitratai, beta-blokerami, blokerami kanału wapniowego, dipirydamolem lub innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, - przeszłorna angioplastyka wieńcowa pełnościenna (PTCA), pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG), udar mózgu (CVA), cukrzyca typu 1 lub przemijający atak niedokrwienny (TIA), - pacjenci z dużymi schorzeniami hematologicznymi, metabolicznymi, żołądkowo-jelitowymi lub endokrynnymi, - poziom kreatyniny > 2,5 mg/dl lub klirens kreatyniny < 50ml/min, - nadwrażliwość na amlodypinę lub bisoprolol, - kobiety w ciąży lub karmiące - udział w podobnym badaniu w przeciągu ostatniego roku Liczebność grup: - badana: N=20 - kontrolna1: N=20 - kontrolna 2: N=20	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany średniego ciśnienia tętniczego skurczowego oraz rozkurczowego po 2 i 4 tyg. • odsetek pacjentów, u których uzyskano normalizację średniego ciśnienia tętniczego krwi

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Rana 2008 <u>Źródło finansowania</u> Brak danych	Badanie typu otwartego, prospektywne i bez grupy kontrolnej, wieloośrodkowe (169) Indie czas trwania: 4 tyg.	Terapia złożona, jedno-tabletkowa: BIS (5 mg) + AML (5mg). Tabletka przyjmowana raz dziennie – rano. W przypadku braku kontroli ciśnienia pod koniec drugiego tygodnia obserwacji, jako lek dodatkowy można było zastosować enalapril (5mg).	<u>Kryteria włączenia:</u> -Pacjenci (M i K) w wieku 18-70 lat, -Nowo zdiagnozowani pacjenci z nadciśnieniem 2 stopnia, u których kontrola po zastosowaniu monoterapii: amlodypiną lub ramipriem lub atenololem była niewystarczająca <u>Kryteria wyłączenia:</u> -Przeciwwskazania do leczenia beta-blokerami i/lub blokerami kanału wapniowego -Cukrzyca, dysfunkcja wątroby i/lub nerek, dekompensacja niewydolności serca -Uzależnienie od alkoholu i/lub narkotyków -Ciąża i/lub laktacja, -Konieczność wprowadzenia innej terapii, która może wpłynąć na wyniki <u>Liczebność grupy:</u> 749 (403/272 M/K) <u>Wiek:</u> 53,6 ± 10,1 <u>Odsetek osób wykluczonych z badania:</u> 6,5 %	•Zmiana wartości ciśnienia skurczowego (BSP i DSP) względem wartości wyjściowych •Zmiana wartości tętna względem wartości wyjściowych •Odpowiedź na leczenie – jako odsetek pacjentów, u których ciśnienie skurczowe było <140 mm Hg a rozkurczowe <90 mm Hg na koniec trwania badania. Efektywność była oceniana przez badacza wg 4-stopniowej skali: doskonała, dobra, satysfakcjonująca oraz zła. • Zdarzenia niepożądane. Ogólna tolerancja na lek także była oceniana przez badacza wg 4-stopniowej skali: doskonała, dobra, satysfakcjonująca oraz zła.

W poniższej tabeli zamieszczono definicje punktów końcowych i sposób ich pomiaru w badaniu Shirure 2012.

Tabela 11. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie
	Shirure 2012
Średnia zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego po 2 i 4 tygodniach	• średnia zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego – trzeci pomiar zebrany po 2 tygodniach w stosunku do pierwszego (dane wejściowe) oraz piąty pomiar zebrany po 4 tygodniach w stosunku do 3. pomiaru.
Odpowiedź na leczenie	• odsetek pacjentów, u których wystąpiła kontrola ciśnienia krwi i niewymagane było podanie dodatkowego leku (w grupie pacjentów przyjmujących amlodypinę dodatkowy lek to bisoprolol, w grupie bisoprololu to amlodypina a w grupie pacjentów leczonych terapią złożoną to enalapril)

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych porównujących terapię złożoną BIS+AML (Sobycombi) z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami BIS i AML w leczeniu nadciśnienia tętniczego i/lub stabilnej choroby wieńcowej.

W wyniku przeprowadzonego dodatkowego wyszukiwania stron internetowych oraz referencji publikacji, odnaleziono dodatkowo badanie kliniczne Shirure 2012, przeprowadzone w schemacie grup równoległych, które odpowiadało przyjętemu celowi analizy klinicznej. Jakość badania oceniono na 3/5 pkt. w skali Jadad, ponieważ badanie nie zostało przeprowadzone jako podwójnie zaślepienie. W związku z tym badanie charakteryzowało się umiarkowaną wiarygodnością.

Badanie zostało sklasyfikowane jako typ II A co oznacza, że stanowiło poprawnie zaprojektowaną kontrolną próbę kliniczną z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę odnoszące się do badania Shirure 2012:

- Odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, które było zbliżone do przyjętego celu analizy, tj. w okresie pomiędzy 2. i 4. tyg. w grupach monoterapii dodano drugi lek u pacjentów, u których nie

uzyskano właściwej kontroli ciśnienia krwi, natomiast w grupie chorych leczonych terapią złożoną pozostała ona bez zmian¹. (drugi lek zastosowano u 80% pacjentów w grupie AML i 90% pacjentów w grupie BIS)

- Umiarkowana jakość badania tj. 3/5 pkt. w skali Jadad. Obniżona wiarygodność wewnętrzna badania wynikała z braku zaślepienia próby.
- Niewielka liczba chorych biorących udział w badaniu tj. wyjściowo i po 2 tygodniach wartość średniej różnicy wyliczono dla populacji liczącej po 20 pacjentów w każdej grupie; po 4 tygodniach średnią różnicę obliczono dla populacji 20, 16 i 18 pacjentów, odpowiednio w grupie BIS + AML, grupy początkowej monoterapii AML i grupy początkowej monoterapii BIS (do etapu leczenia pomiędzy 2 i 4 tygodniem włączono tylko tych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie monoterapią i u których dodano drugi lek);

Ponadto nie odnaleziono badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do AKL.

Dodatkowe ograniczenia w ocenie Agencji:

Dotyczy badania Shirure 2012:

- Relatywnie krótki okres obserwacji pacjentów włączonych do badania – łącznie *follow up* wyniósł 4 tygodnie.
- W badaniu nie podano rodzaju analizowanej hipotezy badawczej.
- W badaniu nie podano charakterystyki demograficznej oraz klinicznej uczestniczących pacjentów, przez co niemożliwa była ocena, czy grupy były ze sobą porównywalne (w tym nie podano informacji na temat leków hipotensyjnych stosowanych przez pacjentów przed włączeniem do badania).
- Przeniesienie wniosków z próby klinicznej na populację ogólną może się wiązać z pewnymi ograniczeniami, tj. badanie zostało przeprowadzone w ośrodku w Indiach, czyli prawdopodobnie populację badaną stanowili Azjaci; dodatkowo w badaniu uczestniczyli pacjenci wyłącznie w przedziale wiekowym od 40 do 65 roku życia.
- Populację badaną stanowią chorzy tylko z nadciśnieniem tętniczym (populacja wnioskowana to z nadciśnieniem tętniczym i/lub ze stabilną chorobą wieńcową).
- W badaniu nie została przeprowadzona ocena stopnia stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich związanych z przyjmowaniem preparatów złożonych w porównaniu z terapią skojarzoną tymi samymi lekami podawanymi oddzielnie.

Dodatkowo, należy zauważyć, że porównanie wyników między 4. a 2. tyg. w badaniu Shirure 2012 wiąże się z dużym ograniczeniem. Pacjenci w grupie otrzymującej od początku terapię złożoną wyjściowo osiągnęli większą redukcję ciśnienia po upływie 2 tygodni w porównaniu do grup leczonych monoterapią AML lub BIS. W związku z tym, wartości ciśnień wyjściowych po 2 tygodniach obserwacji nie były zbliżone pomiędzy grupami, u których wymagane było dodanie drugiego leku w wyniku braku odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi (ciśnienie skurczowe i rozkurczowe \pm 20mm Hg). Agencja zwraca uwagę, że u chorych stosujących od początku badania terapię złożoną BIS+AML, 5% pacjentów po 2 tyg. terapii otrzymywało dodatkowy lek tj. enalapril. Z uwagi na to, interpretacja wyników w zakresie porównania skuteczności terapii złożonej z terapią skojarzoną obarczona jest dodatkowymi ograniczeniami.

Dotyczy badania Rana 2008:

- Krótki okres obserwacji pacjentów włączonych do badania – łącznie *follow up* wyniósł 4 tygodnie.
- Badanie jednoramienne – bez grupy kontrolnej.
- Oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania terapii złożonej tylko po podaniu 5mg BIS oraz 5 mg AML (wnioskowane są także dawki 10 mg BIS i AML).
- Populację badaną stanowią chorzy z nadciśnieniem tętniczym w stopniu 2. (populacja wnioskowana to z nadciśnieniem tętniczym i/lub ze stabilną chorobą wieńcową). Do badania włączono także pacjentów, u których kontrola ciśnienia krwi nie została osiągnięta po uprzednim leczeniu monoterapią z zastosowaniem amlodypiny, ramiprilu lub atenololu (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, technologia wnioskowana może być zastosowana u pacjentów, u których zarówno nadciśnienie tętnicze i/lub stabilna choroba wieńcowa są odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym).

¹ 5% pacjentów otrzymujących terapię złożoną otrzymało również enalapryl w przypadku braku kontroli ciśnienia krwi.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań klinicznych randomizowanych lub o niższej wiarygodności, umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego i ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Sobycombi w porównaniu do terapii skojarzonej BIS+AML.
- Ze względu na brak badań w zakresie oceny skuteczności leku Sobycombi wnioskodawca do analizy włączył badanie obserwacyjne (BIS+AML) oraz badanie randomizowane w którym porównywano technologię wnioskowaną z monoterapią, co, jak określił wnioskodawca, było „...podyktowane chęcią uzupełnienia dość ograniczonej ilości danych”.

Ograniczenia analizy klinicznej według Agencji:

- Niska jakość włączonego badania nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności terapii złożonej BIS+AML w odniesieniu do terapii skojarzonej z tych samych substancji czynnych w oddzielnych tabletkach;
- Wnioskodawca przeprowadził analizę porównawczą obserwacji dla terapii złożonej vs terapia skojarzona oddzielnymi tabletkami na podstawie wyników badania Shirure 2012, otrzymanych po 4 tygodniach leczenia. Wnioskowanie na ich podstawie na temat różnic w skuteczności i bezpieczeństwie jest mocno ograniczone;
- Agencja przeprowadziła weryfikację ekstrakcji danych, obliczeń oraz oszacowanych parametrów analizy. Wprowadzono korektę do wyliczeń dotyczących NNTB dla wyników istotnych statystycznie (wprowadzone wartości oraz wartości wnioskodawcy znajdują się w tabeli nr 12).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne Shirure 2012, które było zbliżone do przyjętego celu analizy (tj. porównanie terapii złożonej BIS+AML vs terapii skojarzonej pojedynczymi lekami BIS i AML). Głównym celem badania Shirure 2012, była natomiast ocena skuteczności terapii złożonej nad monoterapią. W trakcie trwania badania, w okresie pomiędzy 2. i 4. tygodniem obserwacji do monoterapii (grupa wyjściowa) możliwe było dodanie drugiego leku u pacjentów, u których nie uzyskano właściwej kontroli ciśnienia krwi, natomiast grupa chorych leczona terapią złożoną pozostała bez zmian².

Wyniki istotne statystycznie uzyskane w tym badaniu wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie w postaci kontroli ciśnienia krwi – BIS+AML vs monoterapia

Porównanie	Okres obserwacji	Terapia złożona BIS+AML			Komparator			OR [95% CI], p	NNTB* [95% CI],
		n	N	%	n	N	%		
BIS+AML vs AML	2 tyg.	19	20	95	4	20	20	76,0 (7,7; 750,5), p=0,0002	2 (2; 2)
BIS+AML vs BIS					2	20	10	171,0 (14,2; 2053,3), p=0,0001	2 (1; 2)

*Obliczenia Agencji (wyniki wnioskodawcy BIS+AML vs AML NNTB= 1,33 (1,05; 1,82) i BIS+AML vs BIS NNTB =1,18 (0,99; 1,45))

² 5% pacjentów otrzymujących terapię złożoną otrzymało również enalapryl w przypadku braku kontroli ciśnienia krwi.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – średnia zmiana skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi [mm Hg]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	BIS+AML [mm Hg]		BIS		BIS+AML vs BIS [mm Hg]	AML		BIS+AML vs AML [mm Hg]
		średnia	SD	średnia	SD	MD [95% CI], p	średnia	SD	MD [95% CI], p
ŚREDNIA ZMIANA SKURCZOWEGO CIŚNIENIA KRWI [mm Hg]	0** (dane wyjściowe)	164,2	4,6	164,1	4,2	0,1 (-2,63; 2,83), 0,28	160,7	13,6	3,5 (-2,80; 9,80), 0,28
	2**	140,8	9,3	161,9	6,7	-21,1 (-26,14; 16,06), 0,00001	153,6	9,6	-12,8 (-18,69; -6,91), 0,0001
	4**	136,0	8,5	135,2	2,7	0,8 (-3,21; 4,81), 0,7	134,0	4,8	2,0 (-2,48; 6,48), 0,4
ŚREDNIA ZMIANA ROZKURCZOWEGO CIŚNIENIA KRWI [mm Hg]	0** (dane wyjściowe)	104,6	3,9	105,3	5,0	-0,7 (-3,49; 2,09) 0,6253	103,4	3,3	1,2 (-1,02; 3,42) 0,29
	2**	88,2	4,4	103,5	3,8	-15,3 (-17,85; -12,75) 0,00001	101,2	4,0	-13,0 (-15,61; -10,39), 0,0001
	4**	86,9	4,1	86,5	2,03	0,4 (-1,66; 2,46), 0,7	86,6	2,8	0,3 (-1,95; 2,55), 0,8

*po 2 tygodniach, w przypadku niedostatecznego obniżenia ciśnienia krwi, monoterapię uzupełniono o drugi lek stosowany w badaniu;

**wyjściowo i po 2 tygodniach wartość średniej różnicy wyliczono dla populacji liczącej po 20 pacjentów w każdej grupie; po 4 tygodniach średnią różnicę obliczono dla populacji 20, 16 i 18 pacjentów, odpowiednio w grupie bisoprololu + amlodypiny, grupy początkowej monoterapii amlodypiną i grupy początkowej monoterapii bisoprololem;

Terapia złożona vs terapia skojarzona - wyniki po 4 tyg. obserwacji

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w średniej zmianie skurczowego ciśnienia krwi i średniej zmianie rozkurczowego ciśnienia krwi dla porównania **terapii złożonej** AML + BIS z **terapią skojarzoną** (po 2 tygodniach, w przypadku niedostatecznego obniżenia ciśnienia krwi, monoterapię uzupełniono o drugi lek stosowany w badaniu).

Należy jednak uwzględnić duże ograniczenie w interpretacji wyników podczas porównywania otrzymanych wartości między terapią złożoną a terapią skojarzoną w okresie między 2. i 4. tygodniem, ze względu na czas leczenia pacjentów terapią złożoną i terapią skojarzoną odpowiednio 4 tyg. vs 2 tyg. Pacjenci w grupie otrzymującej od początku terapię złożoną wyjściowo osiągnęli większą redukcję ciśnienia po upływie 2. tygodni w porównaniu do grup leczonych monoterapią AML lub BIS.

Terapia złożona vs monoterapia - wyniki po 2 tyg. obserwacji

Analiza skuteczności dla porównania terapia złożona vs monoterapia (BIS lub AML) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść terapii złożonej w średniej zmianie ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego krwi. Dodatkowo gdy porównano BIS + AML vs BIS oraz BIS + AML vs AML wykazano istotną statystycznie różnicę w:

- średniej zmianie skurczowego ciśnienia krwi,
- średniej zmianie rozkurczowego ciśnienia krwi.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w średniej zmianie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w analizowanych grupach – pomiary zebrane podczas pierwszej wizyty (dane wyjściowe).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Autorzy badania Shirure 2012 podali, iż w trakcie trwania badania nie zarejestrowano działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bisoprololu i amlodypiny zarówno podczas stosowania monoterapii jak i terapii złożonej.

3.3.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego

Do analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa włączono badanie obserwacyjne Rana 2008.

W tabeli poniżej znajdują się wartości mierzonych punktów końcowych w grupie pacjentów przyjmujących terapię złożoną w 1., 2., i 4 tyg. obserwacji (autorzy badanie nie przedstawili wyników po 3 tyg. obserwacji).

Tabela 14. Ocena skuteczności praktycznej – BIS + AML

Punkt końcowy	Tydzień 1			Tydzień 2			Tydzień 4		
	Średnia	SD	p	Średnia	SD	p	Średnia	SD	P
Zmiana SBP względem wartości początkowej [mm/Hg]	152,9	16,4	<0,0001	142,1	13,1	<0,0001	134,3	10,1	<0,0001
Zmiana DBP względem wartości początkowej [mm/Hg]	93,5	10,0	<0,0001	88,0	15,3	<0,0001	83,4	6,2	<0,0001
Zmiana tętna względem wartości początkowej [uderzenia/minuta]	78,3	7,2	<0,0001	75,8	6,8	<0,0001	74,6	6,8	<0,0001

Analiza skuteczności praktycznej wykazała istotną statystycznie redukcję ciśnienia zarówno skurczowego jak i rozkurczowego na koniec 1., 2. i 4. tygodnia leczenia względem wartości początkowych u pacjentów przyjmujących terapię złożoną BIS+AML. Wykazano także istotną statystycznie redukcję tętna w trakcie trwania całego badania.

Autorzy badania podali również, że odpowiedź na leczenie osiągnęło 82,5% badanych (punkt końcowy mierzony jako odsetek pacjentów, u których wartość ciśnienia krwi wyniosła < 140/90 mm Hg pod koniec 4 tygodnia obserwacji).

Profil bezpieczeństwa

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Rana 2008.

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Rana 2008 – terapia złożona BIS+AML

Zdarzenia	BIS + AML		
	n	N	%
Obrzęk kończyn	56	749	7,5
Ból głowy	30	749	4,0
Zmęczenie	26	749	3,5
Skurcze nóg	21	749	2,8
Suchość w ustach	6	749	0,8

Po 4 tygodniach terapii, do działań niepożądanych ogółem najczęściej raportowanych po zastosowaniu terapii złożonej BIS+AML należały obrzęki kończyn, u ok. 8%. Zdarzenia niepożądane miały łagodne nasilenie i nie wymagały hospitalizacji lub leczenia.

3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Sobycombi działania niepożądane zostały przedstawione osobno dla bisoprololu oraz amlodypiny.

Nie stwierdzono działań niepożądanych określanych jako bardzo często występujące ($\geq 1/10$).

Wśród działań niepożądanych określonych jako często występujące ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zarówno po zastosowaniu bisoprololu oraz amlodypiny wymieniono:

- zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy, zawroty głowy,

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie,
- zaburzenia żołądka i jelit: nudności.

Jako często występujące po zastosowaniu amlodypiny, dodatkowo wymienia się: senność, nagłe zaczerwienienie, ból brzucha, obrzęk okolicy kostek, obrzęk, a po bisoprololu: uczucie ziębnienia lub drętwienia kończyn, wymioty i zmiana rytmu wypróżnień?

Informacje odnalezione na stronie URPL, EMA, FDA

W dniu 18 lutego 2015 roku przeszukano strony internetowe URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego Sobycombi.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję odnaleziono jedno badanie kliniczne Shirure 2012, które było zbliżone do przyjętego celu analizy (tj. porównanie terapii złożonej BIS+AML vs terapii skojarzonej pojedynczymi lekami BIS i AML). Po 2 tygodniach obserwacji, w przypadku niedostatecznego obniżenia ciśnienia krwi, monoterapię uzupełniono o drugi lek stosowany w tym badaniu.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w średniej zmianie skurczowego ciśnienia krwi i średniej zmianie rozkurczowego ciśnienia krwi dla porównania **terapii złożonej AML + BIS z terapią skojarzoną**.

Autorzy badania Shirure 2012 podali, iż w trakcie okresu obserwacji nie zarejestrowano działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bisoprololu i amlodypiny zarówno podczas stosowania monoterapii jak i terapii złożonej.

Należy jednak uwzględnić duże ograniczenie w interpretacji powyższych wyników, ze względu na różnice w czasie leczenia pacjentów terapią złożoną i terapią skojarzoną, odpowiednio 4 tyg. vs 2 tyg. Pacjenci w grupie otrzymującej od początku terapię złożoną wyjściowo osiągnęli większą redukcję ciśnienia po upływie 2. tygodni w porównaniu do grup leczonych monoterapią AML lub BIS.

Warto także zaznaczyć, że na ograniczone wnioskowanie z badania wpływa również fakt, że 5% pacjentów którzy otrzymywali terapię złożoną od początku badania, wymagało przyjęcia leku dodatkowego enalaprilu po 2 tyg. terapii w celu kontroli ciśnienia krwi.

Skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne

W badaniu Rana 2008 analiza skuteczności praktycznej wykazała istotną statystycznie redukcję ciśnienia zarówno skurczowego jak i rozkurczowego na koniec 1., 2. i 4. tygodnia leczenia względem wartości początkowych w grupie pacjentów przyjmujących terapię złożoną BIS+AML. Wykazano także istotną statystycznie redukcję tętna w trakcie trwania całego badania.

Po 4 tygodniach terapii, do działań niepożądanych ogółem najczęściej raportowanych po zastosowaniu terapii złożonej BIS+AML należały obrzęki kończyn, u ok. 8%.

ChPL Sobycombi

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Sobycombi działania niepożądane zostały przedstawione osobno dla bisoprololu oraz amlodypiny. Nie wskazano działań niepożądanych określanych jako bardzo często występujące ($\geq 1/10$) po zastosowaniu bisoprololu i amlodypiny.

Wśród działań niepożądanych określonych jako często występujące ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zarówno po zastosowaniu bisoprololu oraz amlodypiny wymieniono: zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (zmęczenie), zaburzenia żołądka i jelit (nudności).

Jako często występujące po zastosowaniu amlodypiny, dodatkowo wymienia się: senność, nagłe zaczerwienienie, ból brzucha, obrzęk okolicy kostek, obrzęk, a po bisoprololu: uczucie ziębnienia lub drętwienia kończyn, wymioty i zmiana rytmu wypróżnień.

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego Sobycombi.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność terapii lekiem złożonym bisoprolol + amlodypina na tle terapii skojarzonej bisoprololem i amlodypiną prowadzonej lekami podawanym oddzielnie. W wyniku przeglądu nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena ekonomiczna zastosowania preparatu Sobycombi (fumaranu bisoprololu i bezyłanu amlodypiny) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej.

Technika analityczna

- zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych,
- analiza minimalizacji kosztów (CMA),
- analiza ilorazu kosztu i efektu,
- jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza scenariuszy skrajnych.

Porównywane interwencje

Sobycombi (terapia lekiem złożonym bisoprolol + amlodypina) vs terapia skojarzona bisoprololem i amlodypiną stosowanymi osobno.

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego, tj. NFZ oraz perspektywa wspólna, tj. pacjenta oraz płatnika publicznego

Horyzont czasowy

30-dniowy horyzont czasowy

Dyskontowanie

Ze względu na 30-dniowy horyzont analizy nie dyskontowano efektów i kosztów.

Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków. Wnioskodawca zaznacza, iż w analizie nie uwzględniono kosztów podania leków ze względu na doustną drogę podania. Monitorowanie leczenia jest takie samo dla wszystkich analizowanych technologii. Ze względu na brak dowodów pochodzących z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych w zakresie różnic w bezpieczeństwie leczenia pomiędzy ocenianymi technologiami nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

Koszty preparatu Sobycombi oparto na wnioskowanej cenie zbytu netto. Analizę przeprowadzono w trzech wariantach:

- refundacja preparatu Sobycombi w ramach grupy limitowej 40.0 (Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego) z limitem refundacji ustalonym na DDD bisoprololu;
- refundacja preparatu Sobycombi w ramach grupy limitowej 41.0 (Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny) z limitem refundacji ustalonym na DDD amlodypiny;
- refundacja preparatu Sobycombi w ramach nowej grupy limitowej, w której będzie on jedynym preparatem i w której będzie stanowić preparat wyznaczający limit (wnioskodawca zaznaczył, iż jest to najmniej prawdopodobny wariant). W wariantcie tym, zgodnie z ustawą o refundacji założono, że obliczanie ceny detalicznej i limitu oparto na DDD dla bisoprololu (art. 5 Ustawy o refundacji), a w oparciu o prognozy sprzedaży przyjęto, że preparatem wyznaczającym limit w grupie będzie Sobycombi 10 mg + 5 mg, 60 tabl.

Do oszacowania kosztów amlodypiny i bisoprololu podawanych oddzielnie wykorzystano dane z Obwieszczenia MZ z dnia 22.10.2014 r. oraz danych NFZ dotyczących sprzedaży leków refundowanych w okresie styczeń – sierpień 2014.

W analizie podstawowej wykorzystano średnią cenę detaliczną ważoną wielkością sprzedaży dla amlodypiny i bisoprololu. W analizie wrażliwości wykorzystano medianę oraz minimalną i maksymalną cenę bisoprololu i amlodypiny.

Zaznaczono, iż w analizie nie modelowano wpływu zmiany udziału sprzedaży poszczególnych leków w grupie limitowej 40.0 i 41.0 na zmianę podstawy limitu ze względu na bardzo niską jakość takiego modelowania wynikającą z bardzo dużej liczby refundowanych preparatów. Wnioskodawca dodatkowo zaznaczył, iż do tych grup co dwa miesiące mogą dołączać nowe preparaty zmieniające całkowicie układ rynku.

Użyteczności

Na potrzeby opracowania analizy ilorazu kosztu i efektu, w analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że wartości użyteczności dla populacji z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym są takie same, jak w populacji ogólnej, ze względu na przewlekły charakter choroby, jaką jest nadciśnienie tętnicze oraz brak danych pozwalających na zróżnicowanie użyteczności stanu zdrowia pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym. Dane dotyczące użyteczności w populacji ogólnej zaczerpnięto z badania Golicki i wsp. 2010, a obniżenie użyteczności związane z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym równe 0,0407 zaczerpnięto z opublikowanych analiz ekonomicznych HEALTH oraz Athanasakis 2012. W analizie podstawowej uwzględniono użyteczność dla średniego wieku, natomiast w analizie wrażliwości użyteczności dla poszczególnych przedziałów wiekowych. Odsetek pacjentów, którzy uzyskują docelowe ciśnienie tętnicze w trakcie terapii preparatem Sobycombi oparto na wynikach badania obserwacyjnego Rana 2008, włączonego do analizy klinicznej (odsetek 82,5%).

W odniesieniu do wskazania dotyczącego choroby wieńcowej w analizie podstawowej przyjęto wartość użyteczności pochodzącą z badania COURAGE równą 0,87. Z uwagi na to, iż zgodnie z ChPL leczenie preparatem Sobycombi dotyczy pacjentów leczonych dotychczas bisoprololem i amlodypiną, u których uzyskano odpowiednią kontrolę przy podawaniu tych samych dawek tych substancji, co w leku złożonym, w związku z tym założono, że użyteczność stanu zdrowia pozostaje na stałym poziomie przez cały horyzont analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kluczowych parametrów modelu wnioskodawcy.

Tabela 16. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	30 dni	Założenie wnioskodawcy
Wartość użyteczności stabilnej choroby wieńcowej	0,87	badanie COURAGE
Odsetek pacjentów, którzy uzyskują docelowe ciśnienie tętnicze w trakcie terapii preparatem Sobycombi	82,5%	Rana 2008
Redukcja użyteczności związanej z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym	- 0,0407	badanie HEALTH oraz badanie Athanasakis 2012
Użyteczności w populacji ogólnej (wyrównanie NT)	0,9100	badanie Golicki 2010
Koszty		
Koszty bisoprololu [PLN/mg]	Średnia ważona udziałami w sprzedaży	P. wspólna: 0,0423 P. NFZ: 0,0174
	Mediana:	P. wspólna: 0,0441 P. NFZ: 0,0244
	Min:	P. wspólna: 0,0352 P. NFZ: 0,0138
Obwieszczenie MZ z dn. 22.10.2014, oraz dane NFZ dotyczące sprzedaży leków refundowanych w okresie styczeń – sierpień 2014		

Parametr		Wartość	Źródło
	Max:	P. wspólna: 0,0451 P. NFZ: 0,0244	
Koszty amlodypiny [PLN/mg]	Średnia ważona udziałami w sprzedaży	P. wspólna: 0,0624 P. NFZ: 0,0332	
	Mediana:	P. wspólna: 0,0450 P. NFZ: 0,0336	
	Min:	P. wspólna: 0,0375 P. NFZ: 0,0262	
	Max:	P. wspólna: 0,0965 P. NFZ: 0,0337	

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń analizy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz 345)

Zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz 345) - analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości preparatu złożonego Sobycombi amlodypina+bisoprolol nad terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami amlodypiny i bisoprololu w leczeniu nadciśnienia i/lub stabilnej choroby wieńcowej.

W piśmie informującym o niespełnieniu wymagań minimalnych Agencja stwierdza, iż analiza ekonomiczna przekazana wraz z wnioskiem nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CER Sobycombi nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CER dla terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami amlodypiny i bisoprololu, tj. w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej przedstawiono kalkulację ceny progowej do wskaźnika CER, opartego na cenach komparatorów ważonych udziałami w rynku, brak jest natomiast cen progowych dla wnioskowanego leku wyznaczonych w wariancie podstawowym względem komparatora o najniższym koszcie stosowania.

W uzupełnieniu do wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, iż stosowne kalkulacje przedstawiono jako wariant minimalny w analizie wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu.

W opinii Agencji wyniki te należy traktować jako wariant podstawowy w oszacowaniu ceny progowej, nie jak wskazał wnioskodawca jako wariant analizy wrażliwości.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Populacja określona wnioskowanym wskazaniem.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komentarz Agencji do wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.1.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	analiza minimalizacji kosztów (CMA), dodatkowo, zgodnie z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych przedstawiono wyniki analizy ilorazu

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		kosztu i efektu
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Perspektywa NFZ i wspólna
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
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?	TAK	Brak uwag
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Horyzont 30-dniowy – uwagi do przyjętego horyzontu czasowego przedstawiono w rozdziale 4.4 Ocena modelu wnioskodawcy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Z uwagi na uwzględnienie kosztów za opakowanie zawierające 60 tabl., koszty nie zostały oszacowane w horyzoncie 30-dniowym. Komentarz Agencji w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag

* - 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 AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W wyniku weryfikacji zidentyfikowano drobne błędy w skrószycie kalkulacyjnym, tj. błędnie wprowadzona wartość ceny dla jednego z preparatów w arkuszu „Dane wejściowe x”. Po wprowadzeniu poprawnej wartości, Agencja zweryfikowała i potwierdziła ich zgodność z wynikami przedstawionymi w papierowej wersji analizy.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane wystarczająco dokładnie aby możliwe było zweryfikowanie ich wiarygodności. Pozostałe uwagi do ocenianego modelu przedstawiono poniżej.

Wskazanie podstawowego wariantu analizy

Wnioskodawca, w analizie ekonomicznej przekazanej wraz z wnioskiem, przedstawił wyniki w wariantach zakładających:

- refundację preparatu Sobycombi w ramach grupy limitowej 40.0 (Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego) z limitem refundacji ustalonym do DDD bisoprololu;
- refundację preparatu Sobycombi w ramach grupy limitowej 41.0 (Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny) z limitem refundacji ustalonym na DDD amlodypiny.

W piśmie informującym o niespełnieniu wymagań minimalnych Agencja stwierdza, iż wnioskodawca nie wskazał wariantu podstawowego analizy spośród 2 przedstawionych wariantów oraz nie przedstawił wariantu zakładającego utworzenia odrębnej grupy limitowej dla preparatu Sobycombi.

W uzupełnieniu do wymagań minimalnych wnioskodawca zaznacza, że „przedstawienie różnych wariantów refundacji (...) nie ma na celu wskazania wariantu najbardziej prawdopodobnego, a jedynie pokazanie wszystkich możliwych wariantów refundacji preparatu Sobycombi. Wnioskodawca nie ma podstaw do wskazania najbardziej prawdopodobnego wariantu refundacji, stąd uzasadnione wydaje się pokazanie wszystkich możliwych wariantów. Jednocześnie wariant najbardziej prawdopodobny spełniający kryteria § 5. ust. 1 punkt 1 Rozporządzenia zdefiniowany jest w obrębie wszystkich trzech wariantów refundacji, jako scenariusz najbardziej prawdopodobny. Informujemy, że analizy ekonomicznej i wpływu na budżet zostały poszerzone o wariant zakładający refundację preparatu Sobycombi w ramach odrębnej grupy limitowej, nie

mniej należy podkreślić, że mając na uwadze dotychczasową praktykę MZ, w tym m.in. refundację preparatów Tertens-AM, Egiramlon lub Padolten, prawdopodobieństwo refundacji preparatu Sobycombi w ramach odrębnej grupy limitowej wydaje się mało prawdopodobne, szczególnie mając na uwadze z definicji wyższe koszty dla budżetu NFZ w tak zdefiniowanych warunkach refundacji.” Dodatkowo, wnioskodawca zaznacza, iż „*bazując na dotychczasowej praktyce obejmowania refundacją leków złożonych niezasadne wydaje się tworzenie nowej grupy limitowej dla preparatu Sobycombi, gdyż obie cząsteczki zawarte w tym leku znajdują się w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia dotyczącym produktów leczniczych objętych refundacją. Dodatkowo, wariant z osobną grupą obciążony jest dodatkowym ryzykiem wzrostu wydatków NFZ i z tego powodu wydaje się nieracjonalny. Umieszczenie wnioskowanego produktu leczniczego w 1 z możliwych grup limitowych zapewnia niezmiennosc wydatków publicznych, a wręcz prowadzi do większych korzyści po stronie płatnika i pacjenta. Dodatkowo wariant ten jest sprawdzony w innych przypadkach, więc tworzenie nowej opcji wydaje się sztuczne.”*

Mając na uwadze powyższe argumenty, szczególnie te związane z przyjętą praktyką Ministerstwa Zdrowia w zakresie kwalifikacji leków złożonych np. Tertens-AM (indapamid + amlodypina), Egiramlon (ramipryl + amlodypina) lub Padolten (tramadol + paracetamol), do wspólnych grup limitowych z produktami 1-składnikowymi oraz wyższe obciążenie kosztowe budżetu płatnika publicznego w przypadku wersji z odrębną grupą limitową dla wnioskowanego leku, Agencja również uznała wyniki przedstawione w tym wariancie za najmniej prawdopodobne.

W opinii Agencji, w zakresie kwalifikacji wnioskowanego leku do wspólnej grupy limitowej z amlodypiną (tj. 41.0 Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny) zamiast do grupy z bisoprololem (tj. 40.0 Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego) przemawia dotychczasowe włączanie do grupy amlodypiny produktów złożonych z AML i ramiprylu (tj. Egiramlon, Ramizek i Sumilar) jak również niższy koszt po stronie płatnika publicznego, niż w przypadku włączenia wnioskowanego leku do grupy bisoprololu 40.0 (patrz Tabela 25. Koszty preparatu Sobycombi w 3 perspektywach [PLN] – NFZ, świadczeniobiorcy).

Wartość DDD przyjęta jako podstawa obliczeń w analizie

W wariancie analizy, zakładającej włączenie preparatu Sobycombi do istniejącej grupy limitowej 41.0, wnioskodawca za podstawę obliczeń przyjął liczbę DDD dla amlodypiny. Agencja zwróciła uwagę, że zgodnie z art. 5 ustawy o refundacji, za podstawę obliczeń należy przyjąć liczbę DDD substancji czynnej zawartej w leku złożonym o najwyższym koszcie DDD. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń stwierdzono, że w preparacie Sobycombi koszt w przeliczeniu na DDD bisoprololu jest większy niż koszt w przeliczeniu na DDD amlodypiny. W związku z tym nie ma podstaw do przyjęcia liczby DDD amlodypiny jako podstawy obliczeń przy zakwalifikowaniu wnioskowanego leku do istniejącej grupy limitowej 41.0.

W związku z powyższym Agencja przeprowadzała obliczenia własne uwzględniające jako podstawę obliczeń liczbę DDD bisoprololu – wyniki obliczeń własnych przedstawiono w rozdziale 4.5.4.

Przyjęty horyzont czasowy

Wnioskodawca, w opisie zaznaczył, iż w analizie przyjęto 30-dniowy horyzont czasowy. Należy jednak mieć na uwadze, iż wnioskowane jest objęcie refundacją preparatów Sobycombi zawierających 30 oraz 60 tabl. w opakowaniu oraz, iż dawkowanie wnioskowanego preparatów wynosi 1 tabletkę dziennie. Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy ilorazu kosztu i efektu w przeliczeniu na opakowanie leku, a nie na 30 dni terapii, co w przypadku opakowań zawierających 60 tabl. prowadzi do podwojenia kosztów. Interpretując wyniki analizy wnioskodawcy należy mieć powyższe na uwadze. W celu wskazania kosztów terapii w horyzoncie 30-dniowym dla wszystkich preparatów, Agencja przeprowadziła obliczenia własne dla analizy minimalizacji kosztów. Należy mieć również na uwadze, iż powyżej opisane niezgodności mają również wpływ na wyniki ilorazu kosztu i efektu, ponieważ dla opakowań zawierających 60 tabl. oszacowano CER z uwzględnieniem wyników zdrowotnych w horyzoncie 30-dniowym, a kosztów w horyzoncie 60-dniowym. Mając jednakże na uwadze brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami oraz tożsamość wyników otrzymanych w analizie ilorazu kosztu i efektu oraz wyników analizy minimalizacji kosztów, powyższe niezgodności nie mają wpływu na wnioskowanie z analizy, a także na oszacowane ceny progowe przez wnioskodawcę.

Zmiana cen, limitów i poziomu odpłatności na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ

Zmiany związane z ogłoszeniem nowego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (z dn. 20 lutego 2015 roku) i umieszczeniem na liście leków refundowanych nowych odpowiedników dla bisoprololu stanowią podstawę do przeprowadzania aktualizacji wyników analizy ekonomicznej przedstawionych przez wnioskodawcę z uwagi na obniżenie minimalnych cen preparatów w grupie 40.0 i 41.0, które warunkują cenę progową wnioskowanego leku.

W związku z powyższym oraz w nawiązaniu do zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, Agencja przeprowadziła obliczenia własne polegające na wyznaczeniu ceny progowej preparatu Sobycombi w odniesieniu do minimalnych kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie oraz do minimalnych kosztów terapii spośród wszystkich leków finansowanych w ramach grup limitowych 40.0. oraz 41.0. Wyniki obliczeń przedstawiono w rozdziale 4.5.4.

Podstawa limitu

Zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji podstawę limitu w danej grupie limitowej stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego liczonego wg DDD.

Do obliczeń wyników w wersji zakładającej utworzenie odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego leku wnioskodawca uwzględnił prognozowane udziały poszczególnych opakowań Sobycombi w rynku na podstawie własnych szacunków sprzedaży. W ocenie Agencji dane te są obciążone dużą niepewnością, szczególnie ze względu na nieprzedstawienie metodyki ich oszacowania. W związku z powyższym, Agencja przeprowadziła obliczenia własne (przetestowano każdy preparat Sobycombi jako podstawę limitu), z którego wynika, że w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej dla wnioskowanego leku ustalenie podstawy limitu na opakowaniu 10 mg + 5 mg, 60 tabl. Sobycombi generować będzie najmniejsze średnie wydatki w grupie limitowej z perspektywy NFZ, a w przypadku przyjęcia podstawy limitu na opakowaniu 5 mg + 10 mg, 30 tabl. Sobycombi wydatki te będą największe. Szczegółowe wyniki w tym zakresie przedstawiono w Tabeli 26. Średnie koszty Sobycombi w przeliczeniu na DDD w wersji zakładającej utworzenie nowej grupy limitowej Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: scenariusz nowy – wariant podstawowy [PLN].

Różnice w stopniu *compliance* pomiędzy interwencjami

W analizie wnioskodawcy nie testowano stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich związanych z terapią (ang. *compliance*) i założono, że wszyscy pacjenci przyjmować będą przepisaną terapię ze 100% systematycznością.

Z uwagi na brak wystarczających danych w zakresie *compliance* dla wnioskowanego leku Sobycombi oraz terapii skojarzonej dla oddzielnych preparatów BIS i AML, a także wpływu tego parametru na koszty opieki zdrowotnej w Polsce odstąpiono od modyfikacji wartości przyjętych w analizie wnioskodawcy.

Szerszy komentarz dotyczący tego założenia przedstawiono w rozdziale 5.2.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania kosztów preparatu Sobycombi z kosztami terapii bisoprololem i amlodypiną stosowanymi oddzielnie w trzech wariantach:

- refundacja preparatu Sobycombi w ramach grupy limitowej 40.0 (Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego) z limitem refundacji ustalonym na DDD bisoprololu;
- refundacja preparatu Sobycombi w ramach grupy limitowej 41.0 (Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny) z limitem refundacji ustalonym na DDD amlodypiny;
- refundacja preparatu Sobycombi w ramach nowej grupy limitowej, w której będzie on jedynym preparatem i w której będzie stanowić preparat wyznaczający limit (wnioskodawca zaznaczył, iż jest to najmniej prawdopodobny wariant).

Tabela 18. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania Sobycombi vs terapia skojarzona preparatami amlodypiny oraz bisoprololu stosowanymi oddzielnie (przyp. Agencji: na opakowanie) [PLN]

Dawka (bisoprolol+amlodypina)	Wielkość opakowania, l. tabl.	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
		Koszt preparatów bisoprolol i amlodypiny stos. oddzielnie	Koszt preparatu Sobycombi	Różnica kosztów	Koszt preparatów bisoprolol i amlodypiny stos. oddzielnie	Koszt preparatu Sobycombi	Różnica kosztów
Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0							
10 mg + 5 mg	30	10,18	7,37	-2,81	22,05		

Dawka (bisoprolol+amlodypina)	Wielkość opakowania, l. tabl.	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
		Koszt preparatów bisoprolol i amlodypiny stos. oddzielnie	Koszt preparatu Sobycombi	Różnica kosztów	Koszt preparatów bisoprolol i amlodypiny stos. oddzielnie	Koszt preparatu Sobycombi	Różnica kosztów
5 mg + 5 mg	30	7,58	3,69	-3,89	15,71		
5 mg + 10 mg	30	12,55	3,69	-8,87	25,07		
10 mg + 10 mg	30	15,16	7,37	-7,79	31,41		
10 mg + 5 mg	60	20,36	14,74	-5,62	44,10		
5 mg + 5 mg	60	15,16	7,37	-7,79	31,41		
5 mg + 10 mg	60	25,11	7,37	-17,74	50,14		
10 mg + 10 mg	60	30,31	14,74	-15,57	62,83		
Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0							
10 mg + 5 mg	30	10,18	5,05	-5,13	22,05		
5 mg + 5 mg	30	7,58	5,05	-2,53	15,71		
5 mg + 10 mg	30	12,55	10,09	-2,46	25,07		
10 mg + 10 mg	30	15,16	10,09	-5,06	31,41		
10 mg + 5 mg	60	20,36	10,09	-10,27	44,10		
5 mg + 5 mg	60	15,16	10,09	-5,06	31,41		
5 mg + 10 mg	60	25,11	20,19	-4,92	50,14		
10 mg + 10 mg	60	30,31	20,19	-10,13	62,83		
Refundacja w ramach nowej grupy limitowej							
10 mg + 5 mg	30	10,18			22,05		
5 mg + 5 mg	30	7,58			15,71		
5 mg + 10 mg	30	12,55			25,07		
10 mg + 10 mg	30	15,16			31,41		
10 mg + 5 mg	60	20,36			44,10		
5 mg + 5 mg	60	15,16			31,41		
5 mg + 10 mg	60	25,11			50,14		
10 mg + 10 mg	60	30,31			62,83		

Dla wariantu:

- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0 wykazano niższe koszty terapii dla wszystkich preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w perspektywie NFZ w zakresie od -2,81 PLN do -17,74 PLN oraz w perspektywie wspólnej w zakresie od [] PLN do [] PLN;
- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0:
 - w perspektywie NFZ wykazano niższe koszty terapii dla wszystkich preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od -2,46 PLN do -10,27 PLN;
 - w perspektywie wspólnej dla 5 preparatów Sobycombi wykazano niższe koszty terapii od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od [] PLN do [] PLN, natomiast dla 3 pozostałych wykazano wyższe koszty w zakresie od [] PLN do [] PLN;
- refundacji w ramach nowej grupy limitowej:
 - w perspektywie NFZ dla 6 preparatów Sobycombi wykazano wyższe koszty terapii od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od [] PLN do [] PLN, natomiast dla 2 preparatów wykazano niższe koszty w zakresie [] PLN do [] PLN;
 - w perspektywie wspólnej dla 7 preparatów Sobycombi wykazano wyższe koszty terapii od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od [] PLN do [] PLN, natomiast dla 1 wykazano niższe koszty w wysokości [] PLN.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu dla porównania preparatu Sobycombi z terapią bisoprololem i amlodypiną stosowanymi oddzielnie dla wskaźników nadciśnienia tętniczego i stabilnej choroby wieńcowej w trzech wariantach kwalifikacji do grupy limitowej. Należy jednak

zaznaczyć, iż wnioskowanie na podstawie wyników zestawienia wskaźników CER jest tożsame z wnioskowaniem na podstawie powyższych wartości, ponieważ uwzględnione efekty zdrowotne dla porównywanych technologii są takie same. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono tych wyników – wyniki te zamieszczone są w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji, w poniższej tabeli przedstawiono wyłącznie kalkulacje ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej we wnioskowanym wskazaniu. Należy zaznaczyć, że ceny te są tożsame z cenami oszacowanymi na podstawie odpowiednich wskaźników kosztów-efektywności (CER), ze względu na brak różnic w efektach zdrowotnych porównywanych technologii.

Kalkulacje cen progowych dla wariantu podstawowego i maksymalnego (odpowiednio z uwzględnieniem ceny komparatora jako średniej ważonej oraz maksymalnej) przedstawione są w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Należy zaznaczyć, że w przypadku refundacji preparatu Sobycombi w ramach grupy limitowej 40.0 lub 41.0, w świetle obecnych zapisów prawnych nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej zbytu netto w perspektywie płatnika w sposób opisany powyżej, gdyż limit refundacji nie zależy od wysokości ceny zbytu netto leku Sobycombi, ale od liczby DDD w opakowaniu oraz od ceny za DDD określonej podstawą limitu. W związku z tym, cena zbytu netto preparatu Sobycombi może być dowolnie wysoka z perspektywy NFZ, ponieważ limit finansowania w przypadku objęcia refundacją tego produktu nie ulega zmianie.

Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy – wyniki analizy progowej [PLN]

Dawka (bisoprolol+ amlodypina)	Wielkość opakowania, l. tabl.	Cena wnioskowana zbytu netto	Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0		Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0		Refundacja w ramach nowej grupy limitowej	
			P. NFZ	P. wspólna	P. NFZ	P. wspólna	P. NFZ	P. wspólna
Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego / Leczenie stabilnej choroby wieńcowej								
10 mg + 5 mg	30		nd	11,83	nd	12,40		
5 mg + 5 mg	30		nd	8,28	nd	7,75		
5 mg + 10 mg	30		nd	13,24	nd	11,35		
10 mg + 10 mg	30		nd	16,79	nd	16,00		
10 mg + 5 mg	60		nd	24,55	nd	25,31		
5 mg + 5 mg	60		nd	16,79	nd	16,00		
5 mg + 10 mg	60		nd	26,71	nd	24,09		
10 mg + 10 mg	60		nd	34,47	nd	33,39		

Dla wariantu:

- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0 w perspektywie wspólnej dla wszystkich preparatów Sobycombi ceny progowe są niższe od cen wnioskowanych;
- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0 w perspektywie wspólnej dla wszystkich preparatów Sobycombi ceny progowe są niższe od cen wnioskowanych;
- refundacji w ramach nowej grupy limitowej w perspektywie NFZ oraz wspólnej dla wszystkich preparatów Sobycombi ceny progowe są niższe od cen wnioskowanych.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla alternatywnych wartości następujących parametrów:

- cen preparatów bisoprololu i amlodypiny z obwieszczenia MZ z dn. 22.10.2014 r., tj. mediana (scenariusz A), minimalna (scenariusz B) i maksymalna (scenariusz C);

- wartości użyteczności zależnych od wieku populacji leczonej (scenariusz D wyłącznie dla analizy kosztu i efektu).

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla scenariuszy A-C dla analizy minimalizacji kosztów. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy (AW str. 56-93). Parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy oznaczono czcionką **bold**.

Tabela 20. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów [PLN]

Dawka (bisoprolol + amlodypina)	Liczba tabl.	Ceny wnioskowane	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
			Scenariusz A (koszt - mediana)		Scenariusz B (koszty - minimalne)		Scenariusz C (koszty - maksymalne)		Scenariusz A (koszt - mediana)		Scenariusz B (koszty - minimalne)		Scenariusz C (koszty - maksymalne)	
			Różnica kosztów	Cena progowa	Różnica kosztów	Cena progowa	Różnica kosztów	Cena progowa	Różnica kosztów	Cena progowa	Różnica kosztów	Cena progowa	Różnica kosztów	Cena progowa
Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0														
10 mg + 5 mg	30		-5,00	nd	-0,70	nd	-5,02	nd		15,85		11,83		22,27
5 mg + 5 mg	30		-5,02	nd	-2,32	nd	-5,04	nd		11,12		8,28		17,40
5 mg + 10 mg	30		-10,07	nd	-6,25	nd	-10,10	nd		17,73		13,24		30,16
10 mg + 10 mg	30		-10,05	nd	-4,64	nd	-10,08	nd		22,46		16,79		35,03
10 mg + 5 mg	60		-10,01	nd	-1,41	nd	-10,04	nd		32,59		24,55		45,42
5 mg + 5 mg	60		-10,05	nd	-4,64	nd	-10,08	nd		22,46		16,79		35,03
5 mg + 10 mg	60		-20,14	nd	-12,51	nd	-20,20	nd		35,68		26,71		60,55
10 mg + 10 mg	60		-20,10	nd	-9,28	nd	-20,16	nd		45,81		34,47		70,94
Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0														
10 mg + 5 mg	30		-7,33	nd	-3,03	nd	-7,34	nd		16,42		12,40		22,83
5 mg + 5 mg	30		-3,66	nd	-0,96	nd	-3,68	nd		10,58		7,75		16,86
5 mg + 10 mg	30		-3,66	nd	0,15	nd	-3,69	nd		15,83		11,35		28,27
10 mg + 10 mg	30		-7,33	nd	-1,92	nd	-7,36	nd		21,67		16,00		34,24
10 mg + 5 mg	60		-14,66	nd	-6,06	nd	-14,69	nd		33,35		25,31		46,18
5 mg + 5 mg	60		-7,33	nd	-1,92	nd	-7,36	nd		21,67		16,00		34,24
5 mg + 10 mg	60		-7,32	nd	0,31	nd	-7,38	nd		33,06		24,09		57,93
10 mg + 10 mg	60		-14,65	nd	-3,83	nd	-14,71	nd		44,73		33,39		69,87
Refundacja w ramach nowej grupy limitowej														
10 mg + 5 mg	30													
5 mg + 5 mg	30													
5 mg + 10 mg	30													
10 mg + 10 mg	30													

Dawka (bisoprolol + amlodypina)	Liczba tabl.	Ceny wnioskowane	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna						
			Scenariusz A (koszt - mediana)		Scenariusz B (koszty - minimalne)		Scenariusz C (koszty - maksymalne)		Scenariusz A (koszt - mediana)		Scenariusz B (koszty - minimalne)		Scenariusz C (koszty - maksymalne)		
			Różnica kosztów	Cena progowa	Różnica kosztów	Cena progowa	Różnica kosztów	Cena progowa	Różnica kosztów	Cena progowa	Różnica kosztów	Cena progowa	Różnica kosztów	Cena progowa	Różnica kosztów
10 mg + 5 mg	60														
5 mg + 5 mg	60														
5 mg + 10 mg	60														
10 mg + 10 mg	60														

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę dla wariantu:

- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0 zmianę wnioskowania odnośnie niższych kosztów terapii dla wszystkich preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie wykazano w perspektywie wspólnej w scenariuszach A i B: wykazano wyższe koszty dla porównania Sobycombi vs terapia BIS+AML w zakresie od [] PLN do [] PLN;
- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0 zmianę wnioskowania:
 - w perspektywie NFZ odnośnie niższych kosztów terapii dla 2 preparatów w scenariuszu B: wyższe koszty w zakresie od 0,15 PLN do 0,31 PLN;
 - w perspektywie wspólnej odnośnie niższych kosztów terapii dla 5 preparatów Sobycombi w scenariuszach A i B: wyższe koszty w zakresie od [] PLN do [] PLN. W przypadku uwzględnienia scenariusza C wykazano niższe koszty dla wszystkich preparatów Sobycombi w zakresie [] PLN do [] PLN;
- refundacji w ramach nowej grupy limitowej:
 - w perspektywie NFZ zmianę wnioskowania odnośnie wyższych kosztów terapii dla preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie wykazano w perspektywie NFZ w scenariuszu C: niższe koszty dla 6 preparatów w zakresie od [] PLN do [] PLN. Dla scenariuszy A i B wykazano w większości wyższe koszty dla Sobycombi;
 - w perspektywie wspólnej zmianę wnioskowania odnośnie wyższych kosztów terapii dla preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie wykazano w perspektywie NFZ w scenariuszu C: niższe koszty dla 7 preparatów w zakresie od [] PLN do [] PLN.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Wartość DDD przyjęta jako podstawa obliczeń w analizie oraz uwzględnienie 30-dniowego horyzontu czasowego

W związku z uwagami Agencji dotyczącymi nieuwzględnienia 30-dniowego horyzontu czasowego oraz przyjęcia niewłaściwej liczby DDD dla obliczeń w wariancie zakładającym włączenie preparatu Sobycombi do istniejącej grupy limitowej 41.0, Agencja przeprowadziła korygujące obliczenia własne. W obliczeniach Agencji uwzględniona została liczba DDD bisoprololu dla każdego z wariantów.

Tabela 21. Wyniki obliczeń własnych Agencji dla porównania Sobycombi vs terapia skojarzona preparatami amlodypiny oraz bisoprololu stosowanymi oddzielnie w horyzoncie 30-dni [PLN]

Dawka (bisoprolol + amlodypina)	Wielkość opakowania	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
		Koszt preparatów bisoprolol i amlodypiny stos. oddzielnie*	Koszt preparatu Sobycombi	Różnica kosztów	Koszt preparatów bisoprolol i amlodypiny stos. oddzielnie*	Koszt preparatu Sobycombi	Różnica kosztów
Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0							
10 mg + 5 mg	30	10,18	7,37	-2,81	22,05		
5 mg + 5 mg	30	7,58	3,69	-3,89	15,71		
5 mg + 10 mg	30	12,55	3,69	-8,87	25,07		
10 mg + 10 mg	30	15,16	7,37	-7,79	31,41		
10 mg + 5 mg	60	10,18	7,37	-2,81	22,05		
5 mg + 5 mg	60	7,58	3,69	-3,89	15,71		
5 mg + 10 mg	60	12,55	3,69	-8,87	25,07		
10 mg + 10 mg	60	15,16	7,37	-7,79	31,41		
Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0							
10 mg + 5 mg	30	10,18	5,05	-5,13	22,05		
5 mg + 5 mg	30	7,58	2,52	-5,05	15,71		
5 mg + 10 mg	30	12,55	2,52	-10,03	25,07		
10 mg + 10 mg	30	15,16	5,05	-10,11	31,41		
10 mg + 5 mg	60	10,18	5,05	-5,13	22,05		
5 mg + 5 mg	60	7,58	2,52	-5,05	15,71		
5 mg + 10 mg	60	12,55	2,52	-10,03	25,07		
10 mg + 10 mg	60	15,16	5,05	-10,11	31,41		
Refundacja w ramach nowej grupy limitowej							
10 mg + 5 mg	30	10,18			22,05		
5 mg + 5 mg	30	7,58			15,71		
5 mg + 10 mg	30	12,55			25,07		
10 mg + 10 mg	30	15,16			31,41		
10 mg + 5 mg	60	10,18			22,05		
5 mg + 5 mg	60	7,58			15,71		
5 mg + 10 mg	60	12,55			25,07		
10 mg + 10 mg	60	15,16			31,41		

*w obliczeniach uwzględniono wariant podstawowy analizy wnioskodawcy opierający się na koszcie wyznaczonym jako średnia ważona

Dla wariantu:

- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0 wykazano niższe koszty terapii dla wszystkich preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w perspektywie NFZ w zakresie od -2,81 PLN do -8,87 PLN oraz w perspektywie wspólnej w zakresie od [] PLN do [] PLN;
- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0:
 - w perspektywie NFZ wykazano niższe koszty terapii dla wszystkich preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od -5,05 PLN do -10,11 PLN;

- w perspektywie wspólnej wykazano niższe koszty terapii dla wszystkich preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od [] PLN do [] PLN.
- refundacji w ramach nowej grupy limitowej:
 - w perspektywie NFZ dla 6 preparatów Sobycombi wykazano wyższe koszty terapii od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od [] PLN do [] PLN, natomiast dla 2 pozostałych wykazano niższe koszty w wysokości [] PLN;
 - w perspektywie wspólnej dla 7 preparatów Sobycombi wykazano wyższe koszty terapii od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od [] PLN do [] PLN, natomiast dla 1 pozostałego wykazano niższe koszty w wysokości [] PLN.

Aktualizacja oszacowania cen progowych zbytu netto

W związku ze zmianami wprowadzonymi z nowym Obwieszczeniem MZ z dn. 20 lutego 2015 r. oraz w nawiązaniu do zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, Agencja przeprowadziła obliczenia własne polegające na wyznaczeniu ceny progowej preparatu Sobycombi w odniesieniu do minimalnych kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie. W obliczeniach tych uwzględniono również opisaną powyżej korektę w zakresie liczby DDD bisoprololu uwzględnionej w wariantcie zakładającym włączenie preparatu Sobycombi do istniejącej grupy limitowej 41.0.

Dodatkowo, Agencja przedstawiła obliczenia dla scenariusza skrajnego, w którym uwzględniono minimalne koszty terapii jakimkolwiek z refundowanych leków w grupie 40.0 oraz 41.0. Obliczenia te zostały przedstawione w celu wypełnienia warunków określonych art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wymagającego, aby „koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych”. Z uwagi na powyższe, przy wyznaczaniu minimalnych kosztów obecnie stosowanej technologii, uwzględniono wszystkie preparaty z grup 40.0. oraz 41.0., tj. także inne niż amlodypina i bisoprolol. Z oszacowań Agencji wynika, iż najniższy koszt terapii w przeliczeniu na DDD w perspektywie NFZ związany będzie ze stosowaniem metoprololu (z grupy 40.0.) oraz nitredypiny (z grupy 41.0). Należy mieć na uwadze, iż jest to scenariusz najmniej prawdopodobny i wyniki tych obliczeń należy interpretować z dużą ostrożnością. Ponadto, zgodnie z oszacowaniami Agencji, uwzględnienie najniższych cen leków ze wszystkich preparatów z grup limitowych 40.0. oraz 41.0. będzie miało wpływ jedynie na wyniki w perspektywie NFZ w wariantcie utworzenia nowej grupy limitowej. Wynika to z faktu, iż koszty w perspektywie NFZ w przypadku włączenia Sobycombi do istniejących grup limitowych, nie zależą od ceny progowej. Natomiast w perspektywie wspólnej najniższe koszty wyznaczają preparaty AML i BIS.

Należy również zaznaczyć, iż w przypadku obliczeń przeprowadzonych dla wariantu zakładającego refundację preparatu Sobycombi w ramach nowej grupy limitowej, obliczenia zostały przeprowadzone dla każdego preparatu oddzielnie, bez uwzględnienia struktury nowej grupy limitowej oraz podstawy limitu.

Tabela 22. Wyniki obliczeń własnych Agencji w zakresie analizy progowej [PLN]

Dawka (bisoprolol + amlodypina)	L. tabl.	Ceny wnioskowane	Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0		Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0		Refundacja w ramach nowej grupy limitowej		
			P. NFZ	P. wspólna	P. NFZ	P. wspólna	P. NFZ	P. wspólna	P. NFZ
Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego / Leczenie stabilnej choroby wieńcowej – wariant z uwzględnieniem minimalnych kosztów dla preparatów amlodypiny i bisoprololu									Wariant dla minimalnych kosztów dla preparatów nitredypiny oraz metoprololu
10 mg + 5 mg	30	[]	nd	10,89	nd	11,45	7,49	10,00	1,56
5 mg + 5 mg	30	[]	nd	7,81	nd	8,19	5,48	6,68	1,15
5 mg + 10 mg	30	[]	nd	12,77	nd	13,15	9,33	10,64	1,9
10 mg + 10 mg	30	[]	nd	15,85	nd	16,41	11,50	14,13	2,3
10 mg + 5 mg	60	[]	nd	22,66	nd	23,42	15,85	21,24	3,15

Dawka (bisoprolol + amlodypina)	L. tabl.	Ceny wnioskowane	Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0		Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0		Refundacja w ramach nowej grupy limitowej		
			P. NFZ	P. wspólna	P. NFZ	P. wspólna	P. NFZ	P. wspólna	P. NFZ
Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego / Leczenie stabilnej choroby wieńcowej – wariant z uwzględnieniem minimalnych kosztów dla preparatów amlodypiny i bisoprololu									Wariant dla minimalnych kosztów dla preparatów nitredypiny oraz metoprololu
5 mg + 5 mg	60		nd	15,85	nd	16,41	11,50	14,13	2,3
5 mg + 10 mg	60		nd	25,77	nd	26,33	19,85	22,60	3,79
10 mg + 10 mg	60		nd	32,58	nd	33,34	24,40	29,87	4,64

W wyniku przeprowadzonych obliczeń własnych wykazano, iż dla wszystkich wariantów, wyznaczone ceny progowe są niższe od cen wnioskowanych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności zastosowania preparatu Sobycombi (bisoprolol i amlodypina) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej.

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów oraz analizę ilorazu kosztów w horyzoncie 30-dniowym w perspektywie płatnika (NFZ) oraz w perspektywie wspólnej.

W wyniku analizy dla wariantu:

- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0 wykazano niższe koszty terapii dla wszystkich preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w perspektywie NFZ w zakresie od -2,81 PLN do -17,74 PLN oraz w perspektywie wspólnej w zakresie od PLN do PLN;
- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0 (zgodnie z opinią Agencji wariant najbardziej prawdopodobny):
 - w perspektywie NFZ wykazano niższe koszty terapii dla wszystkich preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od -2,46 PLN do -10,27 PLN;
 - w perspektywie wspólnej dla 5 preparatów Sobycombi wykazano niższe koszty terapii od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od PLN do PLN, natomiast dla 3 pozostałych wykazano wyższe koszty w zakresie od PLN do PLN;
- refundacji w ramach nowej grupy limitowej:
 - w perspektywie NFZ dla 6 preparatów Sobycombi wykazano wyższe koszty terapii od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od PLN do PLN, natomiast dla 2 pozostałych wykazano niższe koszty w zakresie PLN do PLN;
 - w perspektywie wspólnej dla 7 preparatów Sobycombi wykazano wyższe koszty terapii od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od PLN do PLN, natomiast dla 1 pozostałego wykazano niższe koszty w wysokości PLN.

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę dla wariantu:

- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0 zmianę wnioskowania odnośnie niższych kosztów terapii dla wszystkich preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie wykazano w perspektywie wspólnej w scenariuszach A i B;
- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0 zmianę wnioskowania w perspektywie NFZ odnośnie niższych kosztów terapii dla 2 preparatów w scenariuszu B, natomiast w perspektywie

wspólnej odnośnie niższych kosztów terapii dla 5 preparatów Sobycombi w scenariuszach A i B: W przypadku uwzględnienia scenariusza C wykazano niższe koszty dla wszystkich preparatów Sobycombi;

- refundacji w ramach nowej grupy limitowej w perspektywie NFZ zmianę wnioskowania odnośnie wyższych kosztów terapii dla preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie wykazano w perspektywie NFZ w scenariuszu C. Dla scenariuszy A i B wykazano w większości wyższe koszty dla Sobycombi. Natomiast, w perspektywie wspólnej zmianę wnioskowania odnośnie wyższych kosztów terapii dla preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie wykazano w perspektywie NFZ w scenariuszu C.

Głównymi ograniczeniami i niepewnościami analizy w opinii Agencji były:

- brak wskazania przez wnioskodawcę wariantu podstawowego analizy,
- przyjęcie za podstawę obliczeń liczby DDD dla amlodypiny w wariantcie analizy, zakładającej włączenie preparatu Sobycombi do istniejącej grupy limitowej 41.0,
- niezgodności przyjętego 30-dniowego horyzontu czasowego i przedstawienia analiz w przeliczeniu na opakowanie.

Z uwagi na zachodzenie okoliczności ,o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków oraz uwagi Agencji do analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę, Agencja przeprowadziła stosowne obliczenia własne. W wyniku przeprowadzonych obliczeń własnych wykazano, iż dla wszystkich wariantów, wyznaczone ceny progowe są niższe od cen wnioskowanych.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji preparatu Sobycombi w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową - zgodnie z ChPL Sobycombi - stanowią dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym i/lub ze stabilną chorobą wieńcową, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących populacji docelowej dla ocenianego produktu, oszacowania przeprowadzono z uwzględnieniem:

- danych sprzedażowych refundowanych produktów leczniczych AML i BIS (komunikaty DGL - NFZ) za okres od stycznia do sierpnia 2014 roku,
- danych literaturowych dotyczących częstości stosowania leczenia skojarzonego ogółem oraz dla poszczególnych skojarzeń leków.

Na podstawie miesięcznej sprzedaży DDD BIS i AML, populację pacjentów leczonych bisoprololem oszacowano na 99 882 a amlodypiną na 1 506 307 (wnioskodawca przyjął wartość 99 882 za punkt odniesienia do dalszego oszacowania populacji stosującej terapię skojarzoną).

W tabeli poniżej przedstawiono parametry wykorzystane do oceny wielkości populacji docelowej.

Tabela 23. Parametry wykorzystane do oceny wielkości populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródło
Stopień stosowania terapii BIS w terapii dwuskładnikowej (skojarzonej) w leczeniu NT	od 25 do 60-70%	Opinie ekspertów AOTM – Egiramlon AOTM-DS-4350-06/2012
Stopień stosowania antagonistów wapnia w leczeniu skojarzonym wśród pacjentów z NT	61,5%	Dane literaturowe - badanie marketingowe firmy BRASS*
Stopień stosowania AML w leczeniu skojarzonym	87,3%	Dane literaturowe - badanie BETAMLO
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli prawidłowe lub optymalne ciśnienie tętnicze krwi po zastosowaniu terapii skojarzonej	67,3%	Dane literaturowe – badanie marketingowe firmy BRASS
	95%	Dane literaturowe – badanie Shirure 2012
Najczęstsza dobową dawką BIS	5 mg	Dane literaturowe - badanie BETAMLO

*raport został sporządzony na podstawie danych odesłanych przez 207 lekarzy, którzy przeprowadzili wywiad z 1 656 pacjentami (u 13 pacjentów zalecono farmakoterapię nadciśnienia tętniczego w formie terapii skojarzeniowej, przy czym antagonistę wapnia zalecano u 61,5% osób (tj. u ok. 8 pacjentów)).

Na podstawie powyższych założeń wnioskodawca oszacował, iż liczba wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wyniesie od 18 046 do 71 322 pacjentów.

Wnioskodawca zaznaczył, że oszacowana populacja może być w rzeczywistości nawet 10-krotnie wyższa, ponieważ choroba wieńcowa, na podstawie danych z GUS, może dotyczyć nawet 3 mln osób, przy czym ok. 50% chorych z ChNS ma również NT, a 55,6% przyjmuje bisoprolol (dane literaturowe).

Uwzględniając powyższe parametry wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na poziomie od 180 tys. do > 700 tys.

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. NFZ

Horyzont czasowy

2 lata

Kluczowe założenia

Założono, że współczynnik *compliance* wyniesie 100%. W analizie wnioskodawcy rozważano 2. scenariusze dotyczące refundacji wnioskowanego leku, tj.:

- scenariusz istniejący – zakładający brak refundacji leku Sobycombi,

- scenariusz nowy – zakładający, że lek Sobycombi uzyska refundację (BIS + AML będą stosowane w ramach terapii złożonej jedno-tabletkowej).

W analizach założono finansowanie Sobycombi z odpłatnością 30% świadczeniobiorcy w ramach grup limitowych 40.0 (leki beta-adrenolityczne selektywne – do stosowania doustnego) lub 41.0 (antagoniści wapnia – pochodne dihydropiryminy) lub utworzenie nowej grupy limitowej.

W ramach analizy podstawowej przedstawiono trzy warianty:

- a) najbardziej prawdopodobny - który uwzględni średnią ważoną cenę amlodypiny i bisoprololu,
- b) minimalny - który uwzględni minimalną cenę amlodypiny i bisoprololu,
- c) maksymalny - który uwzględni maksymalną cenę amlodypiny i bisoprololu.

Koszty

W analizie uwzględniono jedynie koszty nabycia uwzględnionych leków. Ze względu na podawanie rozważanych leków drogą doustną, w oszacowaniu kosztów całkowitych pominięto koszty podania leku. Nie uwzględniono także kosztów monitorowania leczenia, ponieważ, są one tożsame z kosztami dla preparatów bisoprololu i amlodypiny stosowanych oddzielnie. Koszty leczenia działań niepożądanych także nie zostały uwzględnione, ze względu na brak różnic w tym zakresie między terapią Sobycombi a terapią skojarzoną z zastosowaniem pojedynczych leków.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał, że głównym ograniczeniem przedstawionej analizy jest brak wiarygodnych danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie liczebności populacji docelowej.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. 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?	TAK	Populację, która będzie przyjmowała terapię złożoną tj. wnioskowany lek, stanowią chorzy z nadciśnieniem tętniczym i /lub stabilną chorobą wieńcową, u których osiągnięto kontrolę po stosowaniu terapii skojarzonej przy użyciu amlodypiny i bisoprololu. Wnioskodawca zaznaczył, że w wyniku braku danych epidemiologicznych, do oszacowania populacji wykorzystano dane sprzedażowe.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Założono stabilizację rynku w tym okresie.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziomy odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	?	Wejście w życie Obwieszczenia MZ z dn. 20.02.2015 r., aktualnego od dnia 1 marca 2015 r., wiąże się z następującymi zmianami względem wykorzystanego przez wnioskodawcę wykazu z dnia 22.10.2014 r.: <ul style="list-style-type: none"> - zmiana urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Amlodipine Aurobindo (5 mg 30 szt.; 10 mg 30 szt.); Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva (5 mg 30 tabl., 10 mg 30 tabl.); - wprowadzenie na listę refundacyjną nowych odpowiedników dla BIS, tj. Bicardef (5mg 60 tabl.; 5mg 90 tabl.; 10 mg, 60 tabl. 10 mg, 90 tabl.); Bisoprolol Actavis (5 mg, 30 tabl.; 10 mg, 30 tabl.); Coronal (10 mg 60 tabl.; 5 mg 60 tabl.) oraz AML tj; Amlopin (10 mg.30 tabl.). Limity oraz poziomy odpłatności nie uległy zmianie. Szczegółowy komentarz znajduje się pod tabelą.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Po objęciu refundacją wnioskowanego leku w scenariuszu nowym, Sobycombi przejmie udziału od terapii skojarzonej z zastosowaniem BIS i AML, ponieważ zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, terapia wnioskowanym lekiem może być stosowana u pacjentów, u których osiągnięto kontrolę po stosowaniu terapii

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		skojarzonej 2-tabletkowej.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Jako komparator przyjęto terapię skojarzoną BIS+AML
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Brak danych z NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany z 30% odpłatnością
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	?	Wnioskodawca rozpatrywał możliwość kwalifikacji leku Sobycombi do 2 grup limitowych: kwalifikacja do wspólnej grupy limitowej z bisoprololem (40.0) oraz do wspólnej grupy limitowej z amlodypiną. Dodatkowo przedstawiono wariant, zakładający utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku Sobycombi. Szczegółowy komentarz znajduje się pod tabelą.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	W analizie uwzględniono tylko koszty nabycia substancji czynnych. Pominięto koszty leczenia działań niepożądanych, ze względu na brak badań klinicznych wskazujących na różnice w występowaniu działań wśród pacjentów stosujących terapię skojarzoną i terapię złożoną z AML i BIS
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Wykazano oszczędności dla NFZ
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Wnioskodawca w wariantcie refundacji leku w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0 za podstawę obliczeń przyjął liczbę DDD w odniesieniu do amlodypiny. Zgodnie z art. 5 ustawy o refundacji obliczenia związane z limitem finansowania oraz poziomem odpłatności świadczeniobiorcy w przypadku leków złożonych powinny odbywać się z uwzględnieniem ceny DDD lub liczby DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD, tj. bisoprololu. Szczegółowy komentarz znajduje się pod tabelą.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Komentarz do analizy wnioskodawcy

Zmiana cen, limitów, poziomu odpłatności na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ

Umieszczenie na liście leków refundowanych nowych odpowiedników dla bisoprololu (Obwieszczenie z dn. 20 lutego 2015 roku) potencjalnie mogłoby stanowić podstawę do przeprowadzania aktualizacji wyników przedstawionych przez wnioskodawcę. Jednak z uwagi na fakt, że:

- komunikaty DGL dotyczące sprzedaży nowych leków, dostępne na dzień opracowania analizy weryfikacyjnej nie są zaktualizowane o leki objęte refundacją z dniem 1 stycznia 2015 roku,
- podstawa limitu wraz z nowym Obwieszczeniem nie uległa zmianie zarówno w grupie 40.0 i 41.0, a tym samym koszt leku dla NFZ i pacjenta pozostaje bez zmian,

odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych w zakresie zmian w rynku uwzględnionych leków w grupie limitowej 40.0 i 41.0. Liczba refundowanych preparatów w obu grupach jest znaczna, w związku z czym modelowanie zmian w obrębie poszczególnych grup leków w 2-letnim horyzoncie analizy obciążone jest dużym ograniczeniem. Należy też zaznaczyć, że co 2 miesiące ukazuje się nowe Obwieszczenie MZ, a wraz z nim wprowadzane są kolejne zmiany, które dodatkowo mogą zmieniać układ istniejącego rynku leków.

Koszt preparatów amlodypiny i bisoprololu podawanych oddzielnie został oszacowany w oparciu o Obwieszczenie MZ z dnia 22.10.2014 r. oraz dane NFZ dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów (komunikat DGL za okres styczeń-sierpień 2014 r.). Na podstawie tych danych wnioskodawca przedstawił średnią ważoną kwotę refundacji dla NFZ za mg poszczególnych substancji. Średnia cena tych leków ważona udziałami w sprzedaży została wykorzystana w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym. W analizie scenariuszy skrajnych wykorzystano również minimalny i maksymalny koszt refundacji amlodypiny i bisoprololu.

Kwalifikacja do grupy limitowej

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet rozważał kwalifikację leku Sobycombi do wspólnej, już istniejącej grupy limitowej 40.0 (Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego) lub 41.0 (Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny). Obecnie w obu wskazanych powyżej grupach limitowych nie ma leków złożonych z bisoprololu i amlodypiny.

Dla wnioskowanego leku Sobycombi nie zostały spełnione warunki, o których mowa w art. 15 ust. 2 oraz art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy o refundacji, które pozwalają na kwalifikację terapii złożonej z BIS+AML do jednej z istniejących grup limitowych. W związku z powyższym Agencja uznała za zasadne rozpatrzenie możliwości utworzenia odrębnej grupy limitowej dla terapii złożonej z BIS+AML. Wraz z uzupełnieniem wymagań minimalnych wnioskodawca na wezwanie Agencji przedstawił także trzeci wariant obliczeń, uwzględniający utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego leku Sobycombi.

Za uwzględnieniem trzeciego wariantu w obliczeniach tj. utworzenie nowej grupy limitowej przemawia również fakt, że w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych porównujących terapię złożoną z BIS i AML z terapią skojarzoną oddzielnymi lekami, a tym samym niemożliwe było przeprowadzenie porównania uzyskiwanych efektów zdrowotnych dla Sobycombi i innych produktów zakwalifikowanych do grup limitowych 40.0 oraz 41.0.

Należy jednakże zaznaczyć, że na podstawie informacji publikowanych w Obwieszczeniach MZ nie jest jasna zasada dotycząca kwalifikacji produktów złożonych do istniejących grup limitowych. Przykładowo, preparaty złożone Egiramlon (ramipryl + amlodypina) i Tertens-AM (indapamid + amlodypina) zostały włączone do wspólnych grup limitowych odpowiednio: z amlodypiną Egiramlon (grupa limitowa 41.0) oraz z indapamidem Tertens-AM (grupa limitowa 36.0), pomimo braku badań dowodzących podobnej skuteczności produktów dwuskładnikowych i monoterapii (zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji).

Jednocześnie, Agencja zwróciła uwagę, że włączenie preparatu Sobycombi do istniejącej grupy limitowej 41.0 wiąże się z większymi oszczędnościami dla płatnika publicznego w porównaniu z zakwalifikowaniem go do grupy limitowej 40.0 lub z utworzeniem nowej, osobnej grupy limitowej dla wnioskowanego leku. Z perspektywy świadczeniobiorcy włączenie Sobycombi do istniejącej grupy limitowej 41.0 wiąże się z kolei z większymi wydatkami w porównaniu do pozostałych dwóch wariantów.

Szczegółowe obliczenia Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Koszty preparatu Sobycombi w 3 perspektywach [PLN] – NFZ, świadczeniobiorcy i wspólnej (tj. CDB)

Perspektywa		NFZ	Pacjenta	CDB	
Grupa Limitowa	40.0	10 mg + 5 mg, 30 tabl	7,37		
		5 mg + 5 mg, 30 tabl	3,69		
		5 mg + 10 mg, 30 tabl	3,69		
		10 mg + 10 mg, 30 tabl	7,37		
		10 mg + 5 mg, 60 tabl	14,74		
		5 mg + 5 mg, 60 tabl	7,37		
		5 mg + 10 mg, 60 tabl	7,37		
		10 mg + 10 mg, 60 tabl	14,74		
	Sredni koszt za DDD		0,246		
	41.0	10 mg + 5 mg, 30 tabl	5,05		
		5 mg + 5 mg, 30 tabl	2,53		
		5 mg + 10 mg, 30 tabl	2,53		
		10 mg + 10 mg, 30 tabl	5,05		
		10 mg + 5 mg, 60 tabl	10,09		

Perspektywa		NFZ	Pacjenta	CDB
Nowa grupa limitowa*	5 mg + 5 mg, 60 tabl	5,05		
	5 mg + 10 mg, 60 tabl	5,05		
	10 mg + 10 mg, 60 tabl	10,09		
	Sredni koszt za DDD	0,168		
	10 mg + 5 mg, 30 tabl			
	5 mg + 5 mg, 30 tabl			
	5 mg + 10 mg, 30 tabl			
	10 mg + 10 mg, 30 tabl			
	10 mg + 5 mg, 60 tabl			
	5 mg + 5 mg, 60 tabl			
5 mg + 10 mg, 60 tabl				
10 mg + 10 mg, 60 tabl				
Sredni koszt za DDD				

*Wyniki przedstawiono dla wariantu, w którym koszt dla płatnika publicznego jest najmniejszy
CDB - Cena detaliczna brutto

Podstawa obliczeń

W wersji analizy, w której Sobycombi zostaje włączony do istniejącej grupy limitowej 41.0, wnioskodawca za podstawę obliczeń przyjął liczbę DDD dla amlodypiny. Agencja zwróciła uwagę, że zgodnie z art. 5 ustawy o refundacji, za podstawę obliczeń należy przyjąć liczbę DDD substancji czynnej zawartej w leku złożonym o najwyższym koszcie DDD. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń stwierdzono, że w preparacie Sobycombi koszt w przeliczeniu na DDD bisoprololu jest większy niż koszt w przeliczeniu na DDD amlodypiny. W związku z czym nie ma podstaw do przyjęcia amlodypiny jako podstawy obliczeń przy zakwalifikowaniu tego leku do istniejącej grupy limitowej 41.0.

Skorygowane w tym zakresie wyniki analizy wpływu na budżet Agencja przedstawiła w rozdziale dotyczącym obliczeń własnych.

Wynik najbardziej prawdopodobny

Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet przedstawił obliczenia bez wskazania najbardziej prawdopodobnego wyniku analizy. W ramach analizy przedstawione zostały 3 wersje refundacji (zakwalifikowanie do istniejących grup limitowych 40.0 lub 41.0 lub utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej), przy czym dla każdej z nich określono wariant najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Mając na uwadze przyjętą praktykę Ministerstwa Zdrowia w zakresie kwalifikacji leków złożonych, takich jak: Tertens-AM (indapamid + amlodypina), Egiramlon (ramipryl + amlodypina) lub Padolten (tramadol + paracetamol) do wspólnych grup limitowych z produktami 1-składnikowymi, wyniki przedstawione w wersji z odrębną grupą limitową dla wnioskowanego leku wydają się najmniej prawdopodobne, również ze względu na wyższe obciążenie kosztowe budżetu płatnika publicznego w tym przypadku.

W zakresie kwalifikacji wnioskowanego leku do wspólnej grupy limitowej z amlodypiną (tj. 41.0 Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny) zamiast do grupy z bisoprololem (tj. 40.0 Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego) przemawia dotychczasowe włączanie do grupy amlodypiny produktów złożonych z AML i ramiprylu (tj. Egiramlon, Ramizek i Sumilar) jak również niższy koszt po stronie płatnika publicznego, niż w przypadku włączenia wnioskowanego leku do grupy bisoprololu (patrz tabela powyżej Tabela 25. Koszty preparatu Sobycombi w 3 perspektywach [PLN] – NFZ, świadczeniobiorcy).

Podstawa limitu

Zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji podstawę limitu w danej grupie limitowej stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego liczonego wg DDD.

Do obliczeń wyników w wersji zakładającej utworzenie odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego leku wnioskodawca uwzględnił prognozowane udziały poszczególnych opakowań Sobycombi w rynku na podstawie własnych szacunków sprzedaży. W ocenie Agencji dane te są obciążone dużą niepewnością, szczególnie ze względu na nieprzedstawienie metodyki ich oszacowania. W związku z powyższym, Agencja przeprowadziła obliczenia własne (przetestowano każdy preparat Sobycombi jako podstawę limitu), z których wynika, że w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej dla wnioskowanego leku ustalenie podstawy limitu na opakowaniu 10 mg + 5 mg, 60 tabl. Sobycombi generować będzie najmniejsze średnie wydatki w grupie limitowej z perspektywy NFZ, a w przypadku przyjęcia podstawy limitu na opakowaniu 5 mg + 10 mg, 30 tabl. Sobycombi wydatki te będą największe. Szczegółowe wyniki w tym zakresie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Średnie koszty Sobycombi w przeliczeniu na DDD w wersji zakładającej utworzenie nowej grupy limitowej

Preparat Sobycombi będący podstawą limitu	NFZ/DDD	Pacjent/DDD	CDB/DDD
10 mg + 5 mg, 30 tabl			
5 mg + 5 mg, 30 tabl			
5 mg + 10 mg, 30 tabl			
10 mg + 10 mg, 30 tabl			
10 mg + 5 mg, 60 tabl			
5 mg + 5 mg, 60 tabl			
5 mg + 10 mg, 60 tabl			
10 mg + 10 mg, 60 tabl			

CDB/DDD – cena detaliczna brutto w przeliczeniu na DDD za opakowanie

Kody EAN

Wnioskodawca w załączonych do zlecenia wnioskach błędnie przedstawił dwa kody EAN, tj. dla opakowania 30 tab. 10 mg + 10 mg podał jednakowy kod EAN jak dla opakowania 60 tab. 10 mg + 10 mg i jednocześnie różne ceny. Agencja przeprowadziła weryfikację dołączonego do analizy wpływu na budżet arkusza kalkulacyjnego, w celu oceny poprawności formuł oraz zgodności uwzględnionych danych i założeń z opisanymi w analizie. W wyniku weryfikacji Agencja nie zidentyfikowała błędów obliczeniowych, w związku z czym, opisany powyżej błąd został uznany za omyłkę pisarską.

Różnice w stopniu *compliance* pomiędzy interwencjami.

W analizie wnioskodawcy nie testowano stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich związanych z terapią (ang. *compliance*) i założono 100% stosowanie się do zaleceń lekarza u wszystkich pacjentów.

Leki przyjmowane w postaci preparatów złożonych 1-tabletkowych, mogą mieć wpływ na poprawę *compliance* oraz wykazywać przez to większe korzyści kliniczne.

Na podstawie metaanalizy badań, przedstawionej w przeglądzie systematycznym Gupta 2010, w których oceniano inne niż bisoprolol i amlodypina połączenia leków hipotensyjnych, wśród chorych z nadciśnieniem, wykazano istotne statystycznie zwiększenie *compliance* na rzecz terapii złożonej w porównaniu do terapii skojarzonej (OR=1,21 [95% CI: 1,03 do 1,43, p=0,02]) oraz *compliance* i *persistance* (czas trwania leczenia) (OR=1,29 21 [95% CI:1,11 do 1,50, p<0,05]. Jednakże, różnice w skuteczności (redukcja SBP, DBP) oraz liczbie zdarzeń niepożądanych pomiędzy terapiami nie były istotne statystycznie.

W kohortowym badaniu retrospektywnym Dickson 2008, przeprowadzonym na populacji starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (65-100 lat), również wykazano istotne zwiększenie *compliance* dla preparatu złożonego amlodypiny i benazeprilu w porównaniu do obu substancji podawanych oddzielnie w takich samych dawkach (wskaźniki *compliance* 63,4% vs 49,0%, p<0,05). Podobne wnioski otrzymano u populacji z nadciśnieniem w badaniu Erdine 2010, w którym wyniki wskazywały na korzystny wpływ stosowania się do zaleceń lekarskich na wartość ciśnienia krwi, ryzyko komplikacji sercowo-naczyniowych oraz obniżenie kosztów dla systemu opieki zdrowotnej.

W odnalezionym kohortowym badaniu retrospektywnym Bronsert 2013, w którym pacjenci przyjmowali złożone produkty lecznicze, w tym m.in. beta-bloker + CCB, w porównaniu do chorych otrzymujących produkty lecznicze w oddzielnych preparatach w terapii skojarzonej, uzyskano istotnie statystycznie większą redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych (MD = -5,3 (95%CI: -6,5; -4,1); p<0,05).

Z uwagi na brak wystarczających danych w zakresie *compliance* dla wnioskowanego leku Sobycombi oraz terapii skojarzonej z zastosowaniem oddzielnie preparatów BIS i AML, a także danych o wpływie tego parametru na koszty opieki zdrowotnej w Polsce, nie modyfikowano wyników analizy wnioskodawcy w tym zakresie.

Jakość modelu obliczeniowego oraz opis analizy

Agencja przeprowadziła weryfikację dołączonego do analizy wpływu na budżet arkusza kalkulacyjnego, w tym poprawności formuł oraz zgodności uwzględnionych założeń z opisanymi w analizie. W wyniku weryfikacji, Agencja nie zidentyfikowała błędów obliczeniowych oraz błędów w opisie analizy.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i wersją elektroniczną.

Roczna liczebność populacji docelowej oparta została na prognozach sprzedaży poszczególnych preparatów Sobycombi oszacowanych przez wnioskodawcę. Prognozowana liczebność populacji wyniesie 22 521 chorych w I roku do 32 655 w II roku.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	od 180 000 do > 700 000
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	od 180 000 do > 700 000
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok I: 22 521* Rok II: 32 655*

*roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana po objęciu refundacją leku Sobycombi, oparta została na prognozach sprzedaży poszczególnych preparatów Sobycombi dostarczonych przez wnioskodawcę, które są zgodne z deklarowaną roczną wielkością dostaw leku w przypadku objęcia refundacją, którą wskazano we wnioskach refundacyjnych dla poszczególnych prezentacji leku Sobycombi.

Scenariusz istniejący

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: scenariusz istniejący – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów		Rok I	Rok II
Terapia skojarzona BIS + AML	10 mg + 5 mg, 30 tabl		
	5 mg + 5 mg, 30 tabl		
	5 mg + 10 mg, 30 tabl		
	10 mg + 10 mg, 30 tabl		
	10 mg + 5 mg, 60 tabl		
	5 mg + 5 mg, 60 tabl		
	5 mg + 10 mg, 60 tabl		
	10 mg + 10 mg, 60 tabl		
ŁĄCZNIE			

Według oszacowań wnioskodawcy, w scenariuszu istniejącym koszty refundacji wszystkich preparatów bisoprololu i amlodypiny stosowanych w terapii skojarzonej wyniosą [] PLN w I roku i ok. [] PLN w roku II. W scenariuszu tym Sobycombi nie jest refundowany.

Scenariusz nowy – wariant podstawowy**Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: scenariusz nowy – wariant podstawowy [PLN]**

Sobycombi	L. tab.	Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0		Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0		Refundacja w ramach nowej grupy limitowej	
		Rok I	Rok II	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
10 mg + 5 mg	30						
5 mg + 5 mg	30						
5 mg + 10 mg	30						
10 mg + 10 mg	30						
10 mg + 5 mg	60						
5 mg + 5 mg	60						
5 mg + 10 mg.	60						
10 mg + 10 mg	60						
ŁĄCZNI							

W powyższej tabeli pominięto kategorię kosztów związanych ze stosowaniem preparatów jednoskładnikowych BIS i AML w terapii skojarzonej, ze względu na ich zerowe koszty.

Prognozowane wydatki w scenariuszu nowym, związane będą wyłącznie z refundacją leku Sobycombi i wyniosą w ramach:

- istniejącej grupy limitowej 40.0 w roku I ok. [] PLN natomiast w roku II ok. [] PLN,
- istniejącej grupy limitowej 41.0 w roku I ok. [] PLN natomiast w roku II ok. [] PLN,
- nowej grupy limitowej w roku I ok. [] PLN natomiast w roku II ok. [] PLN,

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym**Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: scenariusz nowy – wariant podstawowy, minimalny i maksymalny [PLN]**

Wariant	Sobycombi	L. tab.	Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0		Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0		Refundacja w ramach nowej grupy limitowej	
			Rok I	Rok II	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
Podstawowy	10 mg + 5 mg	30	-56 188	-81 473	-102 668	-148 869	120 614	174 890
	5 mg + 5 mg	30	-311 431	-451 574	-202 511	-293 640	42 173	61 151
	5 mg + 10 mg	30	-177 385	-257 208	-49 215	-71 362	-88 984	-129 027
	10 mg + 10 mg	30	-46 715	-67 736	-30 377	-44 046	6 326	9 173
	10 mg + 5 mg	60	-112 376	-162 945	-205 336	-297 737	241 228	349 780
	5 mg + 5 mg	60	-311 431	-451 574	-202 511	-293 640	42 173	61 151
	5 mg + 10 mg.	60	-177 385	-257 208	-49 215	-71 362	-88 984	-129 027
	10 mg + 10 mg	60	-62 286	-90 315	-40 502	-58 728	8 435	12 230
Wynik inkrementalny			- 1 255 196	- 1 820 034	-882 334	-1 279 384	282 980	410 320
Minimalny	10 mg + 5 mg	30	-14 080	-20 416	162 722	235 947	162 722	235 947
	5 mg + 5 mg	30	-185 560	-269 062	168 044	243 663	168 044	243 663
	5 mg + 10 mg	30	-125 090	-181 381	-36 689	-53 199	-36 689	-53 199
	10 mg + 10 mg	30	-27 834	-40 359	25 207	36 549	25 207	36 549
	10 mg + 5 mg	60	-28 160	-40 832	325 444	471 893	325 444	471 893
	5 mg + 5 mg	60	-185 560	-269 062	168 044	243 663	168 044	243 663
	5 mg + 10 mg.	60	-125 090	-181 381	-36 689	-53 199	-36 689	-53 199
	10 mg + 10 mg	60	-37 112	-53 812	33 609	48 733	33 609	48 733
Wynik inkrementalny			-728 486	-1 056 305	-355 624	-515 655	809 690	1 174 050
Maksymalny	10 mg + 5 mg	30	-100 380	-145 551	-146 860	-212 947	76 422	110 812
	5 mg + 5 mg	30	-403 160	-584 582	-294 240	-426 648	-49 556	-71 857
	5 mg + 10 mg	30	-201 990	-292 886	-73 820	-107 039	-113 589	-164 704
	10 mg + 10 mg	30	-60 474	-87 687	-44 136	-63 997	-7 433	-10 779
	10 mg + 5 mg	60	-200 760	-291 102	-293 720	-425 894	152 844	221 623
	5 mg + 5 mg	60	-403 160	-584 582	-294 240	-426 648	-49 556	-71 857
	5 mg + 10 mg.	60	-201 990	-292 886	-73 820	-107 039	-113 589	-164 704
	10 mg + 10 mg	60	-80 632	-116 916	-58 848	-85 330	-9 911	-14 371
Wynik inkrementalny			-1 652 546	-2 396 192	-1 279 684	-1 855 542	-114 370	-165 837

W wariancie podstawowym objęcie refundacją wnioskowanego leku Sobycombi:

- w grupie limitowej 40.0 wiąże się z oszczędnościami dla NFZ na poziomie ok. 1,3 mln PLN w I roku i ok. 1,8 mln PLN w roku II.,
- w grupie limitowej 41.0 wiąże się z oszczędnościami dla NFZ na poziomie ok. 0,9 mln PLN w I roku po objęciu refundacją i ok 1,3 mln PLN w roku II,
- w nowej oddzielnej grupie limitowej wiąże się z dodatkowymi kosztami dla NFZ na poziomie ok. 0,3 mln PLN w I roku po objęciu refundacją i ok. 0,4 mln PLN w roku II.

W minimalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Sobycombi

- w grupie limitowej 40.0 wiąże się z oszczędnościami dla NFZ od ok. 0,7 mln PLN w roku I do ok. 1,1 mln PLN w roku II,
- w grupie limitowej 41.0 wiąże się z oszczędnościami dla NFZ od ok. 0,4 mln PLN w roku I do ok. 0,5 mln PLN w roku II.
- w nowej oddzielnej grupie limitowej wiąże się z dodatkowymi nakładami dla NFZ od ok. 0,8 mln w roku I do ok. 1,2 mln PLN w roku II.

W maksymalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją leku Sobycombi:

- w grupie limitowej 40.0 wiąże się z oszczędnościami dla NFZ od ok. 1,7 mln PLN w I roku do ok. 2,4 mln PLN w roku II po objęciu leku refundacją,
- w grupie limitowej 41.0 wiąże się z oszczędnościami dla NFZ od ok. 1,3 mln PLN w I roku do ok. 1,9 mln PLN w roku II po objęciu leku refundacją,
- w nowej oddzielnej grupie limitowej wiąże się z oszczędnościami dla NFZ od ok. 0,1 mln PLN w I roku do ok. 0,2 mln PLN w roku II po objęciu leku refundacją.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z nieodpowiednią w analizie wnioskodawcy liczbą DDD, uwzględnioną w obliczeniach dotyczących grupy limitowej 41.0 (niezgodnie z art. 5 ustawy o refundacji), Agencja przeprowadziła korygujące obliczenia własne.

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wyznaczone w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet według oszacowań Agencji [PLN] - Sobycombi w grupie limitowej 41.0

Scenariusz		Rok I	Rok II	
Istniejący	bisoprolol + amlodypina podawane oddzielnie			
Nowy	Sobycomb	10 mg + 5 mg, 30 tabl		
		5 mg + 5 mg, 30 tabl		
		5 mg + 10 mg, 30 tabl		
		10 mg + 10 mg, 30 tabl		
		10 mg + 5 mg, 60 tabl		
		5 mg + 5 mg, 60 tabl		
		5 mg + 10 mg, 60 tabl		
		10 mg + 10 mg, 60 tabl		
Sobycombi łącznie				
Wynik inkrementalny	Scenariusz nowy vs obecny	10 mg + 5 mg, 30 tabl	102 667,98	148 868,57
		5 mg + 5 mg, 30 tabl	404 390,68	586 366,48
		5 mg + 10 mg, 30 tabl	200 625,03	290 906,29
		10 mg + 10 mg, 30 tabl	60 658,60	87 954,97

Scenariusz		Rok I	Rok II
	10 mg + 5 mg, 60 tabl	205 335,97	297 737,15
	5 mg + 5 mg, 60 tabl	404 390,68	586 366,48
	5 mg + 10 mg, 60 tabl	200 625,03	290 906,29
	10 mg + 10 mg, 60 tabl	80 878,14	117 273,30
Łącznie		- 1 659 572,10	- 2 406 379,54

W wyniku obliczeń własnych Agencji, w których poprawiono liczbę DDD bisoprololu uwzględnioną dla opcji włączenia leku do grupy limitowej 41.0 wykazano, blisko dwukrotnie większe oszczędności dla NFZ w porównaniu do obliczeń przedstawionych przez wnioskodawcę. Objęcie refundacją Sobycombi we wnioskowanym wskazaniu będzie się wiązało z oszczędnościami dla NFZ na poziomie ok. 1,7 mln PLN w I roku i ok. 2,4 mln w roku II w wariancie podstawowym.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji preparatu Sobycombi w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej.

Uwzględniono kwalifikację leku Sobycombi do trzech grup limitowych 40.0 (leki beta-adrenolityczne-selektywne – do stosowania doustnego) lub 41.0 (antagoniści wapnia – pochodne dihydropiryminy) lub utworzenie nowej grupy limitowej. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Populację docelową, zgodnie z ChPL Sobycombi stanowią dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym i/lub ze stabilną chorobą wieńcową, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca wyznaczył na podstawie danych sprzedażowych NFZ dotyczących refundowanych produktów leczniczych AML i BIS.

Uwzględniając dane sprzedaże refundowanych produktów leczniczych AML i BIS (NFZ) oraz danych literaturowych dotyczących częstości stosowania leczenia skojarzonego ogółem jak i dla poszczególnych skojarzeń leków wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na poziomie od 180 tys. do > 700 tys.

Rozważano 2 scenariusze: istniejący - brak refundacji preparatu Sobycombi oraz nowy – zakładający, że lek Sobycombi uzyska refundację. Uwzględniono wyłącznie koszty nabycia analizowanych leków.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku Sobycombi:

- a) w grupie limitowej 40.0 wiąże się z oszczędnościami dla NFZ na poziomie ok. 1,3 mln PLN w I roku i ok. 1,8 mln PLN w roku II,
- b) w grupie limitowej 41.0 wiąże się z oszczędnościami dla NFZ na poziomie ok. 0,9 mln PLN w I roku i ok 1,3 mln PLN w roku II,
- c) w nowej, oddzielnej grupie limitowej wiąże się z dodatkowymi kosztami dla NFZ na poziomie ok. 0,3 mln PLN w I roku po objęciu refundacją i ok. 0,4 mln PLN w roku II.

Agencja w wyniku obliczeń korygujących oraz dodatkowych obliczeń własnych w zakresie poprawności przyjętych przez wnioskodawcę założeń stwierdziła, że w zakresie:

- kwalifikacji do grupy limitowej – włączenie preparatu Sobycombi do istniejącej grupy limitowej 41.0 wiąże się z większymi oszczędnościami dla płatnika publicznego w porównaniu z zakwalifikowaniem go do grupy limitowej 40.0 lub z utworzeniem nowej, osobnej grupy limitowej dla wnioskowanego leku. Z perspektywy świadczeniobiorcy włączenie Sobycombi do istniejącej grupy limitowej 41.0 wiąże się z kolei z większymi wydatkami w porównaniu do pozostałych dwóch opcji,
- przyjęcia podstawy limitu w nowej oddzielnej grupie limitowej – ustalenie podstawy limitu na opakowaniu 10 mg + 5 mg, 60 tabl. Sobycombi generować będzie z perspektywy NFZ najmniejsze średnie wydatki w grupie limitowej, a w przypadku przyjęcia podstawy limitu na opakowaniu 5 mg + 10 mg, 30 tabl. Sobycombi wydatki te będą największe,
- uwzględnienia liczby DDD bisoprololu do obliczeń w grupie limitowej 41.0 – wykazano, że objęcie refundacją terapii złożonej we wnioskowanym wskazaniu będzie się wiązało z większymi oszczędnościami dla NFZ w porównaniu do przedstawionych przez wnioskodawcę tj. na poziomie ok. 1,7 mln PLN w I roku i ok. 2,4 mln w roku II w wariacie podstawowym.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku dokonanego przeszukiwania odnaleziono łącznie 10 rekomendacji dotyczących leczenia m.in. blokerami kanału wapniowego i beta-adrenolitykami (bez wskazania na BIS i AML) w nadciśnieniu tętniczym i/lub stabilnej chorobie wieńcowej, z czego 2 rekomendacje dotyczą leczenia preparatami złożonymi tj. podawanymi w 1 tabletkę (PTNT 2011 i ESH/ESC 2013).

Zgodnie z rekomendacjami PTNT 2011 i ESH/ESC 2013 w celu zwiększenia skuteczności leczenia i uproszczenia schematu leczenia oraz zwiększenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych zaleca się zastosowanie terapii złożonej stanowiącej stałe połączenie dwóch leków w 1 tabletkę

ESC 2013, NICE 2013, NICE 2012, SIGN 2007 nie precyzują czy leczenie blokerami kanału wapniowego i beta-adrenolitykami dotyczy stosowania produktów leczniczych w jednej czy w dwóch tabletkach.

Szczegóły rekomendacji przedstawiono w Rozdziale 3.1.1.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 23 lutego 2015 roku przeszukano strony organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA: NICE (Anglia i Szkocja), SMC (Szkocja), HAS (Francja), PBAC (Australia), PTAC (Nowa Zelandia), CADTH i Ontario (Kanada). Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Sobycombi w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego i/lub stabilnej choroby wieńcowej.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 32. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące terapii złożonej BIS+AML w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTNT, 2011	+			Brak uwag
	Kanada	CHEP, 2014				Terapia skojarzona oddzielnymi składnikami: CCB + beta-blokery w samoistnym nadciśnieniu tętniczym
		CCS, 2014				Dotyczy leczenia beta-blokerami
	USA	JNC, 2014				Dotyczy leczenia m.in. CCB w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym
		ASH, 2013				Rekomendacja wskazuje na możliwość zastosowania leczenia skojarzonego - dodania CCB do stosowanej już terapii (ARB lub ACEI + beta-blokery + diuretyki + spironolakton) w celu kontroli BP.
	Europa	ESH/ESC, 2013	+			Brak uwag
		ESC, 2013	?			CCB + beta-blokery.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
	Anglia i Szkocja	NICE, 2013	?			Bez określenia czy zalecenia dotyczą oddzielnie stosowanych preparatów czy w postaci złożonej zawierającej obie wymienione substancje w 1 tablecie.
		NICE, 2012	?			
	Szkocja	SIGN, 2007	?			
Rekomendacje refundacyjne	Nie odnaleziono					

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 33. 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	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Łotwa	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	TAK	66%	Refundacja bez ograniczeń	Nie dotyczy
Słowenia	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

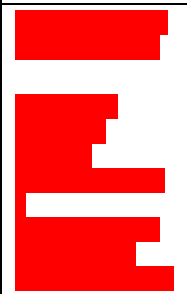
Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Sobycombi jest finansowany tylko w 1 kraju UE i EFTA (na 31 dla których informacje przekazano) – w Słowacji (kraj o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*³) z 66% refundacją bez stosowania instrumentów podziału ryzyka.

³ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat

(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), data dostępu: 08.01.2015 r. Za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski (Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia)

11. Opinie ekspertów

Tabela 34. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Sobycombi w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. Zbigniew Antoni Gaciong</p> <p>Konsultant Krajowy z dziedziny hipertensjologii</p>	<p>Wyniki badań klinicznych dotyczących poszczególnych składowych preparatu wskazują na ich skuteczność: wykazano redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego: dla amlodypiny w nadciśnieniu tętnicznym (m.in. ASCOT BPLA, ACCOPLISH), dla bisoprololu u osób z niewydolnością serca (CIBIS I-III). Oba leki posiadają działanie przeciwdławicowe u pacjentów z chorobą wieńcową i należą do grupy preparatów pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH 2013). Można także przypuszczać, że zastąpienie dwóch tabletek, jedną tabletką preparatu złożonego zwiększy stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorego poprawiając kontrolę ciśnienia tętniczego.</p>	<p>Brak długoterminowych badań z uwzględnieniem znaczących powikłań klinicznych nad skutecznością połączenia beta-adrenolityk/antagonista wapnia we wskazaniu rejestracyjnym (nadciśnienie tętnicze, stabilna choroba wieńcowa). U osób z niewydolnością serca (nie jest wymieniona we wskazaniu rejestracyjnym preparatu) pochodne dihydropirydynowe nie wpływają na rokowanie.</p>	<p>U większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym skuteczna kontrola ciśnienia tętniczego wymaga politerapii. Połączenie beta-adrenolityk/antagonista wapnia jest wskazane nie tylko u osób ze współistniejącą chorobą wieńcową, ale także wśród chorych, którzy nie tolerują innych preparatów czy kobiet w wieku rozrodczym. Dostępne dane dowodzą, że zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek jest jednym z niewielu sposobów poprawy stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorego. Refundacja może zatem korzystnie wpłynąć na terapię obu chorób wymienionych we wskazaniu rejestracyjnym.</p>
	<p>Według wytycznych ESC dotyczących leczenia stabilnej choroby wieńcowej w ramach terapii pierwszego rzutu zaleca się beta-adrenolityki i/lub antagonistów wapnia w celu kontroli częstotliwości rytmu serca i objawów klinicznych -klasa dowodów IA. Stąd też preparat złożony będący połączeniem amlodypiny i bisoprololu może znaleźć miejsce w terapii.</p> <p>Beta-adrenolityki są niewątpliwie skuteczne jako leki zmniejszające dławicę wywołaną wysiłkiem, zwiększające tolerancję wysiłku fizycznego oraz ograniczające zarówno objawowe, jak i bezobjawowe epizody niedokrwienia. Jeżeli chodzi o kontrolę dolegliwości dławicowych, beta-adrenolityki i antagoniści wapnia są podobnie skutecznymi lekami. Beta-adrenolityki można łączyć z pochodnymi dihydropirydyny w celu kontrolowania dławicy. Bardzo długi czas półtrwania amlodypiny oraz jej dobra tolerancja powodują, że jest to skuteczny lek przeciwdławicowy i hipotensyjny, wyróżniający się na tle preparatów, które przyjmuje się 2 lub 3 razy dziennie. Działania niepożądane są nieliczne; głównie obserwuje się obrzęki kostek. U pacjentów z CAD i prawidłowym ciśnieniem tętniczym amlodypina zmniejszała częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w 24-miesięcznej próbie klinicznej. Niedokrwienie wywołane przez wysiłek jest bardziej skutecznie zmniejszane przez amlodypinę niż przez beta-adrenolityk atenolol, a połączenie tych leków jest nawet jeszcze lepsze. Skojarzenie antagonisty wapnia i beta-adrenolityku jest jednak często niedostatecznie wykorzystywane, nawet w niektórych badaniach, w których opisywano „optymalnie leczoną” stabilną dławicę wysiłkową.</p> <p>Według wytycznych ESC dotyczących leczenia Nadciśnienia Tętniczego w leczeniu skojarzonym w celu zwiększenia skuteczności leczenia warto wykorzystywać preparaty złożone, stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Stosowanie preparatów złożonych w mniejszych dawkach zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego, a jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków. Preparaty złożone są polecane zamiast monoterapii, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i/lub chorobami współistniejącymi, kiedy korzystne jest jednoczesne działanie obu składowych. Połączenie bisoprololu z amlodypiną może zmniejszać częstość tachykardii po amlodypinie</p>	<p>Praktyka kliniczna własna lub obserwowana u innych lekarzy wskazuje na fakt, że najczęściej beta-adrenolityki stosowane są rano. Jest to związane z aktywacją układu współczulnego i wynikającą z tego większą skutecznością tych leków w ciągu dnia.</p> <p>Natomiast amlodypina zwykle stosowana jest wieczorem. Jest to związane z powolnym rozwojem efektu hipotensyjnego: 6 - 12h oraz nieco rzadszym występowaniem obrzęków obwodowych.</p>	<p>W moim odczuciu podanie poranne obu leków ma uzasadnienie kliniczne, niemniej praktyka lekarska powoduje, że te preparaty będą wybierane znacznie rzadziej przez lekarzy niż osobne stosowanie tych leków. W mojej praktyce lekarskiej u żadnego pacjenta nie stosuję obu tych leków w dawce porannej.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktu leczniczego Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 10 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189402; Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 10 mg + 10 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189426; Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 5 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189495; Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 5 mg + 10 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189525; Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 5 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189457; Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 5 mg + 5 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189433; Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 10 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909991189556; Sobycombi, *bisoprololi fumaras + amlodipinum*, 10 mg + 5 mg, 60 tabl., kod EAN 5909991189587; we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, zostały przekazane do Agencji dnia 23 stycznia 2015 r. pismem znak PLR.4600.104.2015.JM(8), w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345).

Problem zdrowotny:

Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenia fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w pierwotnym nie udaje się wykryć jednoznacznej przyczyny. Natomiast choroba wieńcowa obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych.

Obraz kliniczny niepowikłanego nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest mało charakterystyczny. W większości przypadków nadciśnienie pierwotne przez wiele lat przebiega bezobjawowo. Chorzy często zgłaszają ból głowy, zaburzenia snu lub szybkie męczenie się.

W leczeniu ze wskazań nagłych i pilnych o sposobie postępowania decydują wysokość ciśnienia tętniczego, rodzaj powikłań narządowych, wiek chorego i choroby współistniejące. Leczenie przewlekłe nadciśnienia tętniczego obejmuje zmianę stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych i zwalczanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – w razie wskazań leczenie hipolipemizujące i przeciwplatekcyjne. Główne grupy leków przeciwnadciśnieniowych, uznanych w wytycznych, jako podstawowe do stosowania w monoterapii i leczeniu skojarzonym, to diuretyki, beta-blokery, blokery kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensynowego. Skuteczność tych grup w obniżaniu ciśnienia tętniczego i zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego jest podobna.

Interwencja:

Sobycombi to produkt złożony (*bisoprololi fumaras + amlodipinum*), który umożliwia nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego dzięki wykorzystaniu uzupełniających się mechanizmów działania dwóch substancji czynnych: wybiórcze działanie naczyniowe amlodypiny - antagonisty wapnia (zmniejszenie oporu obwodowego) oraz wybiórcze działanie na serce bisoprololu - beta-adrenolityku (zmniejszenie pojemności minutowej serca).

Zalecana dawka leku Sobycombi to 1 tabletkę na dobę. Lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

Alternatywne technologie medyczne

W przedstawionych analizach, jako odpowiedni komparator dla wnioskowanego produktu Sobycombi, złożonego z bisoprololu i amlodypiny wskazany został bisoprolol + amlodypina podawane osobno w jednakowych dawkach, co lek złożony.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, lek Sobycombi może być stosowany u pacjentów, u których zarówno nadciśnienie tętnicze i/lub stabilna choroba wieńcowa są odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Literalnie interpretując powyższy zapis wnioskowany lek zastępować będzie wyłącznie terapię pojedynczymi lekami bisoprololu i amlodypiny.

W związku z powyższym Agencja uznała wybór za zasadny.

W wyniku dokonanego przeszukiwania odnaleziono łącznie 10 rekomendacji dotyczących leczenia m.in. blokerami kanału wapniowego i beta-adrenolitykami (bez wskazania na BIS i AML) w nadciśnieniu tętniczym i/lub stabilnej chorobie wieńcowej, z czego 2 rekomendacje dotyczą leczenia preparatami złożonymi BIS i AML w 1 tabletkę (PTNT 2011 i ESH/ESC 2013) .

Zgodnie z rekomendacjami PTNT 2011 i ESH/ESC 2013 w celu zwiększenia skuteczności leczenia i uproszczenia schematu leczenia oraz zwiększenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych zaleca się zastosowanie terapii złożonej stanowiącej stałe połączenie dwóch leków w 1 tabletkę

Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne Shirure 2012, które było zbliżone do przyjętego celu analizy (tj. porównanie terapii złożonej BIS+AML vs terapii skojarzonej pojedynczymi lekami BIS i AML). Po 2 tygodniach obserwacji, w przypadku niedostatecznego obniżenia ciśnienia krwi, monoterapię uzupełniono o drugi lek stosowany w badaniu.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w średniej zmianie skurczowego ciśnienia krwi i średniej zmianie rozkurczowego ciśnienia krwi dla porównania **terapii złożonej AML + BIS z terapią skojarzoną**.

Autorzy badania Shirure 2012 podali, iż w trakcie trwania badania nie zarejestrowano działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bisoprololu i amlodypiny zarówno podczas stosowania monoterapii jak i terapii złożonej.

Należy jednak uwzględnić duże ograniczenie w interpretacji wyników podczas porównywania otrzymanych wartości między terapią złożoną a terapią skojarzoną w okresie między 2. i 4. tygodniem, ze względu na czas leczenia pacjentów terapią złożoną i terapią skojarzoną odpowiednio 4 tyg. vs 2 tyg. Pacjenci w grupie otrzymującej od początku terapię złożoną wyjściowo osiągnęli większą redukcję ciśnienia po upływie 2. tygodni w porównaniu do grup leczonych monoterapią AML lub BIS.

Warto także zaznaczyć, że na ograniczenie interpretacji wyników wpływa również fakt, że 5% pacjentów która otrzymywała terapię złożoną, wymagała przyjęcia leku dodatkowego enalaprilu po 2 tyg. terapii w celu kontroli ciśnienia krwi.

Skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne

W badaniu Rana 2008 analiza skuteczności praktycznej wykazała istotną statystycznie redukcję ciśnienia zarówno skurczowego jak i rozkurczowego na koniec 1., 2. i 4. tygodnia leczenia względem wartości początkowych w grupie pacjentów przyjmujących terapię złożoną BIS+AML. Wykazano także istotną statystycznie redukcję tętna w trakcie trwania całego badania.

Po 4 tygodniach terapii, do działań niepożądanych ogółem najczęściej raportowanych po zastosowaniu terapii złożonej BIS+AML należały obrzęki kończyn, u ok. 8%.

Bezpieczeństwo na podstawie CHPL

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Sobycombi działania niepożądane zostały przedstawione osobno dla bisoprololu oraz amlodypiny. Nie wskazano działań niepożądanych określanych jako bardzo często występujące ($\geq 1/10$) po zastosowaniu bisoprololu i amlodypiny.

Wśród działań niepożądanych określonych jako często występujące ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zarówno po zastosowaniu bisoprololu oraz amlodypiny wymieniono: zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (zmęczenie), zaburzenia żołądka i jelit (nudności).

Jako często występujące po zastosowaniu amlodypiny, dodatkowo wymienia się: senność, nagłe zaczerwienienie, ból brzucha, obrzęk okolicy kostek, obrzęk, a po bisoprololu: uczucie ziębnięcia lub drętwienia kończyn, wymioty i zmiana rytmu wypróżnień.

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego Sobycombi.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności zastosowania preparatu Sobycombi (bisoprolol i amlodypina) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej.

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów oraz analizę ilorazu kosztów w horyzoncie 30-dniowym w perspektywie płatnika (NFZ) oraz w perspektywie wspólnej.

W wyniku analizy dla wariantu:

- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0 wykazano niższe koszty terapii dla wszystkich preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w perspektywie NFZ w zakresie od -2,81 PLN do -17,74 PLN oraz w perspektywie wspólnej w zakresie od [] PLN do [] PLN;
- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0 (zgodnie z opinią Agencji wariant najbardziej prawdopodobny):
 - w perspektywie NFZ wykazano niższe koszty terapii dla wszystkich preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od -2,46 PLN do -10,27 PLN;
 - w perspektywie wspólnej dla 5 preparatów Sobycombi wykazano niższe koszty terapii od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od [] PLN do [] PLN, natomiast dla 3 pozostałych wykazano wyższe koszty w zakresie od [] PLN do [] PLN;
- refundacji w ramach nowej grupy limitowej:
 - w perspektywie NFZ dla 6 preparatów Sobycombi wykazano wyższe koszty terapii od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od [] PLN do [] PLN, natomiast dla 2 pozostałych wykazano niższe koszty w zakresie [] PLN do [] PLN;
 - w perspektywie wspólnej dla 7 preparatów Sobycombi wykazano wyższe koszty terapii od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie w zakresie od [] PLN do [] PLN, natomiast dla 1 pozostałego wykazano niższe koszty w wysokości [] PLN.

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę dla wariantu:

- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 40.0 zmianę wnioskowania odnośnie niższych kosztów terapii dla wszystkich preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie wykazano w perspektywie wspólnej w scenariuszach A i B;
- refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0 zmianę wnioskowania w perspektywie NFZ odnośnie niższych kosztów terapii dla 2 preparatów w scenariuszu B, natomiast w perspektywie wspólnej odnośnie niższych kosztów terapii dla 5 preparatów Sobycombi w scenariuszach A i B: W przypadku uwzględnienia scenariusza C wykazano niższe koszty dla wszystkich preparatów Sobycombi;
- refundacji w ramach nowej grupy limitowej w perspektywie NFZ zmianę wnioskowania odnośnie wyższych kosztów terapii dla preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie wykazano w perspektywie NFZ w scenariuszu C. Dla scenariuszy A i B wykazano w większości wyższe koszty dla Sobycombi. Natomiast, w perspektywie wspólnej zmianę wnioskowania odnośnie wyższych kosztów terapii dla preparatów Sobycombi od kosztów terapii preparatami bisoprololu i amlodypiny podawanymi oddzielnie wykazano w perspektywie NFZ w scenariuszu C.

Głównymi ograniczeniami i niepewnościami analizy w opinii Agencji były:

- brak wskazania przez wnioskodawcę wariantu podstawowego analizy,
- przyjęcie za podstawę obliczeń liczby DDD dla amlodypiny w wariantcie analizy, zakładającej włączenie preparatu Sobycombi do istniejącej grupy limitowej 41.0,
- niezgodności przyjętego 30-dniowego horyzontu czasowego i przedstawienia analiz w przeliczeniu na opakowanie.

Z uwagi na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków oraz uwagi Agencji do analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę, Agencja przeprowadziła stosowne obliczenia własne. W wyniku przeprowadzonych obliczeń własnych wykazano, iż dla wszystkich wariantów, wyznaczone ceny progowe są niższe od cen wnioskowanych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę miała na celu ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji preparatu Sobycombi w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej.

Uwzględniono kwalifikację leku Sobycombi do trzech grup limitowych 40.0 (leki beta-adrenolityczne-selektywne – do stosowania doustnego) lub 41.0 (antagoniści wapnia – pochodne dihydropiryminy) lub utworzenie nowej grupy limitowej. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Populację docelową, zgodnie z ChPL Sobycombi stanowią dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym i/lub ze stabilną chorobą wieńcową, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca wyznaczył na podstawie danych sprzedażowych NFZ dotyczących refundowanych produktów leczniczych AML i BIS.

Uwzględniając dane sprzedaży refundowanych produktów leczniczych AML i BIS (NFZ) oraz danych literaturowych dotyczących częstości stosowania leczenia skojarzonego ogółem jak i dla poszczególnych skojarzeń leków wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na poziomie od 180 tys. do > 700 tys.

Rozważano 2 scenariusze: istniejący - brak refundacji preparatu Sobycombi oraz nowy – zakładający, że lek Sobycombi uzyska refundację. Uwzględniono wyłącznie koszty nabycia analizowanych leków.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku Sobycombi:

- d) w grupie limitowej 40.0 wiąże się z oszczędnościami dla NFZ na poziomie ok. 1,3 mln PLN w I roku i ok. 1,8 mln PLN w roku II,
- e) w grupie limitowej 41.0 wiąże się z oszczędnościami dla NFZ na poziomie ok. 0,9 mln PLN w I roku i ok. 1,3 mln PLN w roku II,
- f) w nowej, oddzielnej grupie limitowej wiąże się z dodatkowymi kosztami dla NFZ na poziomie ok. 0,3 mln PLN w I roku po objęciu refundacją i ok. 0,4 mln PLN w roku II.

Agencja w wyniku obliczeń korygujących oraz dodatkowych obliczeń własnych w zakresie poprawności przyjętych przez wnioskodawcę założeń stwierdziła, że w zakresie:

- kwalifikacji do grupy limitowej – włączenie preparatu Sobycombi do istniejącej grupy limitowej 41.0 wiąże się z większymi oszczędnościami dla płatnika publicznego w porównaniu z zakwalifikowaniem go do grupy limitowej 40.0 lub z utworzeniem nowej, osobnej grupy limitowej dla wnioskowanego leku. Z perspektywy świadczeniobiorcy włączenie Sobycombi do istniejącej grupy limitowej 41.0 wiąże się z kolei z większymi wydatkami w porównaniu do pozostałych dwóch opcji,
- przyjęcia podstawy limitu w nowej oddzielnej grupie limitowej – ustalenie podstawy limitu na opakowaniu 10 mg + 5 mg, 60 tabl. Sobycombi generować będzie z perspektywy NFZ najmniejsze średnie wydatki w grupie limitowej, a w przypadku przyjęcia podstawy limitu na opakowaniu 5 mg + 10 mg, 30 tabl. Sobycombi wydatki te będą największe,
- uwzględnienia liczby DDD bisoprololu do obliczeń w grupie limitowej 41.0 – wykazano, że objęcie refundacją terapii złożonej we wnioskowanym wskazaniu będzie się wiązało z większymi oszczędnościami dla NFZ w porównaniu do przedstawionych przez wnioskodawcę tj. na poziomie ok. 1,7 mln PLN w I roku i ok. 2,4 mln w roku II w wariancie podstawowym.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W dniu 23 lutego 2015 roku przeszukano strony organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA: NICE (Anglia i Szkocja), SMC (Szkocja), HAS (Francja), PBAC (Australia), PTAC (Nowa Zelandia), CADTH i Ontario (Kanada). Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Sobycombi w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego i/lub stabilnej choroby wieńcowej.

13. Źródła

Piśmiennictwo

AOTM-OT-4350-10/2014	Wniosek o objęcie refundacją leku Zofenil (zofenopryl) we wskazaniu: leczenie ostrego zawału serca oraz łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego
ASH 2013	Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al: Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. <i>J Hypertens.</i> 2014; 32(1): 3-15.
Athanasakis 2012	Athanasakis K, Souliotis K, Tountas Y, Kyriopoulos J, Hatzakis A. A cost-utility analysis of hypertension treatment in Greece: assessing the impact of age, sex and smoking status, on outcomes. <i>J Hypertens.</i> 2012 Jan;30(1):227-34.
Bronsert 2013	Bronsert MR, Henderson WG, Valuck R, i wsp. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) study. <i>J Am Board Fam Med.</i> 2013; 26: 529-38.
CCS 2014	Mancini GB, Gosselin G, Chow B, et al.: Canadian Cardiovascular Society. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease. <i>Can J Cardiol.</i> 2014; 30(8): 837-49.
Chen 2010	Chen JM, Heran BS, Perez MI, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-blockers as second-line therapy for primary hypertension. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2010;(1):CD007185.
CHEP 2014	Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, et al: The 2014 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2014; 30: 485-501
ChPL Sobycobi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sobycobi
Dickson 2008	Dickson M, Plauschinat CA, Compliance with Antihypertensive Therapy in the Elderly, <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> 2008; 8 (1): 45-50
Erdine 2010	Erdine S. Compliance with the treatment of hypertension: the potential of combination therapy, <i>J Clin Hypertens (Greenwich).</i> 2010 Jan;12(1):40-6
ESC 2013	Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJM. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. <i>Eur Heart J</i> 2013;34:2949–3003.
ESH/ESC 2013	Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. Tłumaczenie: dr n. med. Jędrusik P, dr n. med. Wysocka A
Ferguson 2000	Ferguson JD, Ormerod O, Lenox-Smith AJ., Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina, <i>Int J Clin Pract.</i> 2000 Jul-Aug;54(6):360-3.
Golicki 2010	Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2010 Jul;120(7-8):276-81.
Gupta 2010	Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed – dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. <i>Hypertension.</i> 2010, 55: 399-407.
JNC 2014	James PA, Oparil S, Carter B, et al: 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). <i>JAMA.</i> 2014; 311(5): 507-520.
NICE 2011	NICE 2011. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults (August 2011). NICE clinical guideline 127
NICE 2012	Management of stable angina (July 2011 last modified: December 2012) NICE clinical guideline 126
NICE 2013	Quality standard for hypertension (March 2013). NICE quality standard 28.
PTNT 2011	Zespół redagujący: Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K, Tykarski A, Dziwura J. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.
Rana 2008	Rana R., Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. <i>Indian Pract.</i> 2008; 61: 225–234.
Schwander 2009	Schwander B, Gradl B, Zöllner Y, Lindgren P, Diener HC, Lüders S, Schrader J, Villar FA, Greiner W, Jönsson B. Cost-utility analysis of eprosartan compared to enalapril in primary prevention and nitrendipine in secondary prevention in Europe—the HEALTH model. <i>Value Health.</i> 2009 Sep;12(6):857-71.
Shirure 2012	Shirure PA, Tadvi NA, Bajait CS, Baig MS, Gade PR. Comparative effect of fixed dose combination of Amlodipine + Bisoprolol versus Amlodipine and Bisoprolol alone on blood pressure in stage-2 essential hypertensive patients. <i>Int J Med Res Health Sci.</i> 2012;1(1):13-19.
SIGN 2007	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of stable angina. Edinburgh: SIGN; 2007. (SIGN Guideline No. 96).
Szczeklik 2014	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Wyd. Medycyna Praktyczna. Kraków 2014

Weintraub 2008

Weintraub, William S, Barnett, Paul G, Boden, William E, Bowen, Jim, Dada, Marcin, De-partment of Veterans Affairs C, , Goeree, Ron, Hartigan, Pamela, Jurkowitz, Claudine, Kolm, Paul, Maron, David J, O'Rourke, Robert, Spertus, John A, Teo, Koon K, Veledar, Emir, Zhang, Zefeng, Zhang, Zugui, Cost-effectiveness of percutaneous coronary inter-vention in optimally treated stable coronary patients., Circ Cardiovasc Qual Outcomes,; 1(1):12-20 2008

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Sobycombi (bisoprolol+amlodypina) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, Analiza efektywności klinicznej, Warszawa 2014;
- Zal. 2. [REDACTED] Sobycombi (bisoprolol+amlodypina) w nadciśnieniu tętniczym samoistnym lub stabilnej chorobie wieńcowej, *Analiza minimalizacji kosztów*, Warszawa 2014;
- Zal. 3. [REDACTED] Sobycombi (bisoprolol+amlodypina) w nadciśnieniu tętniczym samoistnym i (lub) stabilnej chorobie wieńcowej, *Analiza wpływu na budżet*, Warszawa 2014.

Tabela 35. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce, dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną co technologia wnioskowana .

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego									
Acebutololum	Sectral 200, tabl. powl., 200 mg	30 tabl.	5909990109920	9,18	9,64	5,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,07
	Sectral 400, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	5909990110018	16,52	17,35	10,53		ryczałt	12,77
Atenololum	Atenolol Sanofi 25, tabl., 25 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990370610	4,95	5,2	7,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,37
	Atenolol Sanofi 50, tabl., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990011414	4,95	5,2	7,02		ryczałt	3,37
Bisoprololum	Bicardef 10 mg, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	5909991197049	14,33	15,05	19,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,4
	Bicardef 10 mg, tabl. powl., 10 mg	90 tabl.	5909991197056	21,5	22,58	28,46		ryczałt	9,6
	Bicardef 5 mg, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	5909991197063	10,75	11,29	15,05		ryczałt	4,8
	Bicardef 5 mg, tabl. powl., 5 mg	60 tabl.	5909991197070	7,16	7,52	10,28		ryczałt	3,2
	Bisoprolol Actavis, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990813483	3,7	3,89	5,27		ryczałt	3,32
	Bisoprolol Actavis, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990813551	7,41	7,78	10,53		ryczałt	3,21
	Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015114	7,99	8,39	10,53		ryczałt	3,82
	Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015015	5,02	5,27	5,27		ryczałt	4,7
	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633852	7,42	7,79	10,53		ryczałt	3,22
	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	5909990633869	14,84	15,58	20,09		ryczałt	6,4
	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633791	4,99	5,24	5,27		ryczałt	4,67
	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	60 tabl.	5909990633807	7,42	7,79	10,53		ryczałt	3,22
Sobycor, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909991097400	4,99	5,24	5,27	ryczałt	4,67		

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
	Sobycor, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	5909991097448	9,98	10,48	10,53		ryczałt	5,91
	Sobycor, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909991097523	9,98	10,48	10,53		ryczałt	5,91
	Sobycor, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	5909991097554	19,96	20,96	21,06		ryczałt	10,81
Carvedilolum	Atram 12,5, tabl., 12,5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990570430	8,42	8,84	3,51	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	7,39
	Atram 25, tabl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570409	10,8	11,34	7,02		30%	8,43
	Atram 6,25, tabl., 6,25 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990570454	6,8	7,14	1,76		30%	6,41
	Avedol, tabl. powł., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074051	6,7	7,04	1,76		30%	6,31
	Avedol, tabl. powł., 12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074099	8,8	9,24	3,51		30%	7,78
	Avedol, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074129	11,45	12,02	7,02		30%	9,11
	Carvedigamma 12,5 mg, tabl. powł., 12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990419654	7,56	7,94	3,51		30%	6,48
	Carvedigamma 25 mg, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990419609	9,72	10,21	7,02		30%	7,3
	Carvedigamma 6,25 mg, tabl. powł., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990419685	4,32	4,54	1,76		30%	3,81
	Carvedilol-ratiopharm, tabl. powł., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727100	6,37	6,69	1,76		30%	5,96
	Carvedilol-ratiopharm, tabl. powł., 12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727148	8,32	8,74	3,51		30%	7,28
	Carvedilol-ratiopharm, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727193	10,8	11,34	7,02		30%	8,43
Carvedilolum 123ratio, Carvedilol Teva, tabl., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338788	6,37	6,69	1,76	30%	5,96		

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
	Carvedilolum 123ratio, Carvedilol Teva, tabl., 12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338856	7,8	8,19	3,51		30%	6,73
	Carvedilolum 123ratio, Carvedilol Teva, tabl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338931	8,76	9,2	7,02		30%	6,29
	Carvetrend, tabl., 3,125 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991016814	8,1	8,51	0,88		30%	8,14
	Carvetrend, tabl., 6,25 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991016913	8,96	9,41	1,76		30%	8,68
	Carvetrend, tabl., 12,5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991017019	9,83	10,32	3,51		30%	8,86
	Carvetrend, tabl., 25 mg	30 tabl. (blist.)	5909991017118	11,88	12,47	7,02		30%	9,56
	Coryol, tabl., 6,25 mg	30 tabl. (blist.)	5909990983315	6,8	7,14	1,76		30%	6,41
	Coryol 12,5, tabl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990216505	8,96	9,41	3,51		30%	7,95
	Coryol 25, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909990216567	11,38	11,95	7,02		30%	9,03
	Coryol 3,125, tabl., 3,125 mg	30 tabl.	5909990216604	8,1	8,51	0,88		30%	8,14
	Dilatrend, tabl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990716111	15,71	16,5	1,76		30%	15,77
	Dilatrend, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909990717613	20,79	21,83	7,02		30%	18,92
	Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990048465	6,85	7,19	1,76		30%	6,46
	Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg	100 tabl.	5909990048472	22,81	23,95	5,85		30%	21,53
	Hypoten, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990048489	8,99	9,44	3,51		30%	7,98
	Hypoten, tabl. powl., 12,5 mg	100 tabl.	5909990048496	29,96	31,46	11,7		30%	26,27
	Hypoten, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990048502	11,56	12,14	7,02		30%	9,23
	Hypoten, tabl. powl., 25 mg	100 tabl.	5909990048540	38,51	40,44	23,4		30%	28,9
	Symtrend, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074662	8,69	9,12	7,02		30%	6,21
	Symtrend, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl. (3	5909990074754	7,56	7,94	3,51		30%	6,48

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
		blist.po 10 szt.)							
	Symtrend, tabl. powł., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074792	6,32	6,64	1,76		30%	5,91
	Vivacor, tabl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687862	14,89	15,63	7,02		30%	12,72
	Vivacor, tabl., 25 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687879	27,79	29,18	14,04		30%	22,85
	Vivacor, tabl., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687886	10,58	11,11	1,76		30%	10,38
	Vivacor, tabl., 6,25 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687893	20,89	21,93	3,51		30%	20,47
	Vivacor, tabl., 12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687909	11,56	12,14	3,51		30%	10,68
	Vivacor, tabl., 12,5 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687930	22,68	23,81	7,02		30%	20,9
Metoprololu	Metocard, tabl., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034420	3,95	4,15	3,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,84
	Metocard, tabl., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034529	6,38	6,7	7,02		ryczałt	4,88
	Selmet, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909991073541	2,39	2,51	3,51		ryczałt	3,2
	Selmet, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909991073640	4,78	5,02	7,02		ryczałt	3,2
Nebivololum	Daneb, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990750290	9,32	9,79	9,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,76
	Ebivol, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990662401	9,86	10,35	9,83		ryczałt	6,33
	Ebivol, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990662425	11,65	12,23	10,53		ryczałt	7,66
	Ebivol, tabl., 5 mg	30 szt.	5909997222974	9,94	10,44	10,53		ryczałt	5,87
	Ebivol, tabl., 5 mg	30 szt.	5909997226989	9,99	10,49	10,53		ryczałt	5,92
	Emzok, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990743872	14,8	15,54	10,53		ryczałt	10,97

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
	Nebicard, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990685189	14,21	14,92	9,83		ryczałt	10,89
	Nebilenin, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990689774	14,04	14,74	9,83		ryczałt	10,72
	Nebilet, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990670185	14,26	14,97	9,83		ryczałt	10,95
	Nebinad, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990648719	13,87	14,56	9,83		ryczałt	10,54
	Nebispes, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990673865	14,15	14,86	9,83		ryczałt	10,84
	NebivoLEK, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990653300	9,77	10,26	9,83		ryczałt	6,24
	Nedal, tabl., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990642809	14,26	14,97	9,83		ryczałt	10,95
41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny									
Amlodipinum	Adipine, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642267	10,26	10,77	14,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,33
	Adipine, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642311	5,4	5,67	7,21		30%	2,73
	Agen 10, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909991067540	20,71	21,75	27,48		30%	8,24
	Agen 10, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991099022	11,88	12,47	14,42		30%	6,03
	Agen 5, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909991067533	10,36	10,88	14,42		30%	4,44
	Agen 5, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991098926	5,83	6,12	7,21		30%	3,18
	Aldan, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008635	4,41	4,63	6,74		30%	2,02
	Aldan, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991008734	8,1	8,51	12,16		30%	3,65
	Alneta, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909991067977	5,4	5,67	7,21		30%	2,73
	Alneta, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909991068073	10,8	11,34	14,42		30%	4,9
	Amlaxopin, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990752690	4,59	4,82	6,93		30%	2,08

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
	Amlaxopin, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990752720	8,85	9,29	12,94		30%	3,88
	Amlodipine Aurobindo, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990954254	3,66	3,84	5,95		30%	1,79
	Amlodipine Aurobindo, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990955008	7,23	7,59	11,24		30%	3,37
	Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990800469	3,67	3,85	5,95		30%	1,79
	Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990800551	7,24	7,6	11,25		30%	3,38
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721580	4,58	4,81	6,92		30%	2,08
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721603	8,83	9,27	12,92		30%	3,88
	Amlomyl, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990842476	4,05	4,25	6,37		30%	1,91
	Amlomyl, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990842698	8,1	8,51	12,16		30%	3,65
	Amlonor, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642618	5,18	5,44	7,21		30%	2,5
	Amlonor, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990642625	10,37	10,89	14,42		30%	4,45
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048977	14,04	14,74	14,42		30%	8,3
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997213699	9,72	10,21	13,86		30%	4,16
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997218090	9,13	9,59	13,24		30%	3,97
	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909997231501	7,78	8,17	11,81		30%	3,54
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990048939	8,04	8,44	7,21		30%	5,49
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997213675	5,4	5,67	7,21		30%	2,73
	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997218113	5,13	5,39	7,21		30%	2,45
Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990799718	11,77	12,36	7,21		30%	9,42	

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
	Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990799817	16,09	16,89	14,42		30%	10,45
	Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565993	11,34	11,91	14,42		30%	5,47
	Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990565986	5,66	5,94	7,21		30%	3
	Cardilopin, tabl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907311	4,32	4,54	3,61		30%	3,09
	Cardilopin, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907410	5,4	5,67	7,21		30%	2,73
	Cardilopin, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990907519	10,8	11,34	14,42		30%	4,9
	Finamlox, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990794430	4,86	5,1	7,21		30%	2,16
	Finamlox, tabl., 10 mg	30 tabl. (blis.)	5909990794461	11,23	11,79	14,42		30%	5,35
	Normodipine, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990993017	5,4	5,67	7,21		30%	2,73
	Normodipine, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990993116	10,8	11,34	14,42		30%	4,9
	Tenox, tabl., 5 mg	90 tabl.	5909990421824	17,5	18,38	21,63		30%	7,97
	Tenox, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963010	5,83	6,12	7,21		30%	3,18
	Tenox, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990963119	11,66	12,24	14,42		30%	5,8
	Vilpin, tabl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990621217	5,51	5,79	7,21		30%	2,85
Vilpin, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991042912	10,8	11,34	14,42	30%	4,9		
Felodipinum	Plendil, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	28 tabl.	5909990344819	20,52	21,55	6,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	18,85
	Plendil, tabl. o przedłużonym	28 tabl.	5909990344918	25,92	27,22	13,46		30%	21,31

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
	uwalnianiu, 10 mg								
Lacidipinum	Lacipil, tabl. powł., 6 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990625697	25,66	26,94	10,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	22,64
	Lacipil, tabl. powł., 2 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990650521	12,83	13,47	3,36		30%	12,12
	Lacipil, tabl. powł., 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990650620	18,72	19,66	6,73		30%	16,96
	Lacydyna, tabl. powł., 6 mg	28 tabl.	5909991105549	19,23	20,19	10,09		30%	15,89
	Lacydyna, tabl. powł., 4 mg	28 tabl.	5909991105563	12,82	13,46	6,73		30%	10,76
Nitrendipinum	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990694754	11,32	11,89	14,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,52
	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990694761	5,62	5,9	7,21		ryczałt	4
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990694778	3,83	4,02	3,61		ryczałt	4,69
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990694785	7,67	8,05	7,21		ryczałt	6,15
Ramiprilum + Amlodipinum	Egiramlon, kaps. twarde, 5+5 mg	30 kapsułek	5909990936779	10,8	11,34	7,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,4
	Egiramlon, kaps. twarde, 5+10 mg	30 kapsułek	5909990936809	16,2	17,01	14,42		30%	10,57
	Egiramlon, kaps. twarde, 10+5 mg	30 kapsułek	5909990936854	16,2	17,01	7,21		30%	14,07
	Egiramlon, kaps. twarde, 10+10 mg	30 kapsułek	5909990936885	21,6	22,68	14,42		30%	16,24
	Ramizek, kaps., 5+5 mg	30 kaps.	5909991142520	6,05	6,35	7,21		30%	3,41
	Ramizek, kaps., 10+5 mg	30 kaps.	5909991142636	6,05	6,35	7,21		30%	3,41
	Ramizek, kaps., 5+10 mg	30 kaps.	5909991142681	12,1	12,71	14,42		30%	6,27
	Ramizek, kaps., 10+10 mg	30 kaps.	5909991142759	12,1	12,71	14,42		30%	6,27

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
	Sumilar, kaps. twarde, 5+5 mg	30 kaps.	5909990988259	6,07	6,37	7,21		30%	3,43
	Sumilar, kaps. twarde, 5+10 mg	30 kaps.	5909990988273	12,15	12,76	14,42		30%	6,31
	Sumilar, kaps. twarde, 10+5 mg	30 kaps.	5909990988297	6,07	6,37	7,21		30%	3,43
	Sumilar, kaps. twarde, 10+10 mg	30 kaps.	5909990988334	12,15	12,76	14,42		30%	6,31

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.