



## Rekomendacja nr 27/2013

z dnia 18 lutego 2013 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

### w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Egiramlon, (ramiprilum+amlodipinum), we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Egiramlon, (ramiprilum+amlodipinum), zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności 30%.

Jednocześnie, Prezes podtrzymuje sugestię Rady, iż cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jego składników.

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

Międzynarodowe wytyczne są spójne co do zasady, by wybierać lek lub skojarzenie leków odpowiadające sytuacji klinicznej danego pacjenta. Skojarzenie blokera kanału wapniowego i ACEI, jest w większości wytycznych wymieniane jako jedno z podstawowych.

#### Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny wystąpił o objęcie refundacją produktu leczniczego Egiramlon, (ramiprilum+amlodipinum) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań, tj. w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach zgodnym. Wnioskodawca zabiega o umieszczenie go w wykazie leków refundowanych w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę. Proponuje [REDACTED]



## Problem zdrowotny

Nadciśnieniem tętniczym określa się podwyższone ciśnienie krwi w układzie tętniczym krążenia dużego.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Opis wnioskowanego świadczenia

Ramipryl: Ramiprylat, aktywny metabolit pro leku-ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (enzym konwertujący angiotensynę; kinaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, aktywnej substancji obkurczającej naczynia, a także katalizuje rozkład bradykininy, aktywnej substancji rozszerzającej naczynia. Zmniejszone powstawanie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń. W związku z tym, że angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Podanie ramiprylu powoduje wyraźny spadek obwodowego oporu tętniczego.

Amlodypina: Jest antagonistą wapnia, który hamuje napływ jonów wapnia do komórek mięśnia serca i mięśni gładkich naczyń (wolno działający bloker kanału lub antagonistą jonów wapnia). Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego wynika z bezpośredniego działania zmniejszającego napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Wnioskowane wskazanie obejmuje nadciśnienie tętnicze (zgodnie z ChPL: w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach, jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach).

### Alternatywna technologia medyczna

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

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

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

### Skuteczność kliniczna

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono , z czego w analizie weryfikacyjnej uwzględniono jedynie dwa badania pierwotne, dotyczące podstawowego porównania produktu złożonego z terapią skojarzoną, ponieważ pozostałe porównania wykazywały brak nowych

kluczowych informacji dla problemu decyzyjnego, a wnioskodawca przyjął nieuprawnione założenie o równoważności terapii złożonej i skojarzonej.

Na podstawie włączonych badań nie można wnioskować o wyższości interwencji ocenianej nad komparatorami. Można jedynie wysnuć wniosek, iż terapia dwuskładnikowa jest skuteczniejsza i bezpieczniejsza niż monoterapia, na co wskazują także wytyczne postępowania klinicznego i eksperci kliniczni.

Badanie ATAR, w 18-tygodniowym okresie obserwacji, wykazało, że terapia preparatem złożonym RAM-AML wiązała się z istotnie statystycznie większą redukcją, zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego, mierzonych w systemie 24h. W badaniu *Khan 2004* wykazano, że terapia skojarzona RAM+AML jest istotnie bardziej efektywna w obniżaniu ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego, niż ramipril w monoterapii w 6 tygodniowym okresie obserwacji.

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

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

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

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

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

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

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

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

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), analizę kosztów-efektywności (CEA) oraz analizę kosztów-minimalizacji (CMA) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jaki perspektywy wspólnej: płatnika publicznego oraz pacjenta,

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

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) wykazały, że stosowanie Egiramlonu z perspektywy płatnika publicznego jest

## 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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Małą wiarygodnością cechują się wyznaczone przez wnioskodawcę współczynniki CER i CUR, które w zachodzących okolicznościach art. 13 ust.3 ustawy o refundacji powinny być uznane za wynik analizy ekonomicznej. Niemniej jednak wartość CUR dla Egiramlonu oszacowano na

Oszacowania ceny progowej zbytu netto przeprowadzone w ramach przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej są niewiarygodne.

W obliczeniach własnych Agencji oszacowano, że w wypadku utworzenia nowej grupy limitowej progowa cena zbytu netto egiramlonu względem RAM+AML z perspektywy płatnika publicznego wyniesie

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie [REDAKTOWANO]

Liczebność populacji docelowej pacjentów, u których będzie stosowana wnioskowana technologia została oszacowana na [REDAKTOWANO] w każdym z kolejnych lat horyzontu.

W analizie uwzględniono koszty [REDAKTOWANO].

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania z środków publicznych produktu Egiramlon, rozważana populacja zaś pozostaje na terapiach alternatywnych. W scenariuszu nowym wzięto pod uwagę włączenie Egiramlonu [REDAKTOWANO].

Ponadto scenariusze zróżnicowano na warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny ze względu na niepewność [REDAKTOWANO].

W przypadku objęcia preparatu Egiramlon refundacją ze środków publicznych [REDAKTOWANO]

W przypadku scenariusza nowego zakładającego [REDAKTOWANO]

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

## **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie analizy racjonalizacyjnej.

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla Egiramlonu.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla Egiramlonu.

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

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

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

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.12.202 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-14222-5/JA/12), odnośnie przygotowania opinii Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Egiramlon, Ramiprilum+Amlodipinum, kapsułki twarde, 5+10 mg, 30 kapsułek, EAN 5909990936809; Egiramlon, Ramiprilum+Amlodipinum, kapsułki twarde, 5+5 mg, 30 kapsułek, EAN 5909990936779; Egiramlon, Ramiprilum+Amlodipinum, kapsułki twarde, 10+5 mg, 30 kapsułek, EAN 5909990936854; Egiramlon, Ramiprilum+Amlodipinum, kapsułki twarde, 10+10 mg, 30 kapsułek, EAN 5909990936885, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, ), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowisk Rady Przejrzystości nr 41-45/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) (EAN: 59099909366809) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze
2. Stanowisko Rady Przejrzystości 42/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) (EAN: 5909990936779) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze
3. Stanowisko Rady Przejrzystości 43/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) (EAN: 5909990936854) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze
4. Stanowisko Rady Przejrzystości 44/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) (EAN: 5909990936885) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze
5. Stanowisko Rady Przejrzystości 45/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego: Hipotermia w leczeniu encefalopatii noworodków
6. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-DS-4350-06/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

