



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 98/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.
w zakresie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia
gwarantowanego „Leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej
choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych
zawierających substancję czynną *perindoprilum*”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum”.

Uzasadnienie

Z przedstawionych dowodów naukowych wynika, że peryndopryl jest lekiem o wykazanej skuteczności i dopuszczalnym bezpieczeństwie we wskazaniach: leczenie nadciśnienia tętniczego i leczenie stabilnej choroby wieńcowej. Efektywność kliniczna peryndoprylu w wymienionych wskazaniach jest porównywalna do efektywności pozostałych leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny i Rada Konsultacyjna nie widzi podstaw do usunięcia omawianego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani do zmiany sposobu lub poziomu jego finansowania.

Rada uchyliła poprzednią uchwałę dotyczącą finansowania peryndoprylu (stanowisko z dnia 24 października 2011 roku), ze względu na jej nieadekwatność do aktualnego sposobu wyznaczania limitu dla grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Peryndopryl stosowany w monoterapii w leczeniu nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca” nr AOTM-OT-0369.¹

Niniejsze stanowisko dotyczy zlecenia Ministra Zdrowia ws. oceny świadczenia gwarantowanego „leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum, a także perindoprilum w połączeniu z innym lekiem obniżającym ciśnienie tętnicze” i – za zgodą Ministra Zdrowia – odnosi się do jego pierwszej części.²

Pierwsze stanowisko dotyczące wspomnianego zlecenia wydano 24 października 2011 roku³, jednak z uwagi na późniejsze stwierdzenie nieadekwatności podjętej uchwały do aktualnego sposobu wyznaczania limitu dla grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, podjęto decyzję o powtórnym wydaniu stanowiska w przedmiotowej sprawie.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze, w zależności od etiologii, dzieli się na pierwotne (o nieznanym przyczynie; >90% przypadków) oraz wtórne (o znanej przyczynie). Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego, spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. Istotną rolę w rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego odgrywają: układ renina-angiotensyna-aldosteron, układ współczulny, peptydy natriuretyczne i substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyń. Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych na



świecie. Stanowi najważniejszy czynnik ryzyka choroby wieńcowej, niewydolności serca, chorób sercowo-naczyniowych, choroby naczyń obwodowych oraz niewydolności nerek zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Dane Światowej Organizacji Zdrowia wskazują, że nadciśnienie tętnicze zajmuje pierwsze miejsce wśród przyczyn zgonów na świecie. W badaniu epidemiologicznym WOBASZ (2003-2005), którym objęto polską populację w wieku 20–74 lat, nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 42% mężczyzn i 33% kobiet; częstość występowania wzrasta z wiekiem.^{1,4,5}

Choroba wieńcowa obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego, związane ze zmianami w tętnicach wieńcowych. Do stabilnych zespołów wieńcowych należą: dławica piersiowa stabilna, sercowy zespół X i dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi. Dławica piersiowa stabilna to zespół kliniczny charakteryzujący się uczuciem bólu w klatce piersiowej (lub jego równoważnikiem) z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego, wywołanego zwykle wysiłkiem fizycznym. Zespół ten jest wyrazem niedostatecznej podaży tlenu w stosunku do zapotrzebowania mięśnia sercowego. Stabilną dławicę piersiową rozpoznaje się, jeśli objawy dławicowe nie uległy nasileniu w ciągu ostatnich 2 miesięcy. Dławica piersiowa może być pierwszym objawem choroby wieńcowej (częściej u kobiet niż u mężczyzn), może też pojawić się u chorych po przebytych wcześniejszym ostrym zespole wieńcowym lub zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej. Zapadalność wynosi 2-4/1000, a chorobowość 20-40/1000. Zazwyczaj pojawia się po 40. r.ż. u mężczyzn i 50. r.ż. u kobiet. Częstość występowania dławicy rośnie gwałtownie z wiekiem u obojga płci.^{1,4,5}

Obecna standardowa terapia

Podstawowym celem terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinno być zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności leczenie powinno prowadzić do obniżenia ciśnienia krwi do wartości prawidłowych lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. Jednocześnie globalna strategia leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna obejmować skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, w tym peryndopryl, należą do podstawowych leków w terapii nadciśnienia tętniczego. Większość współczesnych leków hipotensyjnych stosowanych pojedynczo wykazuje efekt hipotensyjny u około 50–60% chorych, a zwiększanie dawki leku do maksymalnej w niewielkim stopniu poprawia efekt obniżenia ciśnienia, zwiększa natomiast ryzyko działań niepożądanych. Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia dwóch leków hipotensyjnych. Dlatego w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia dawki jednego lub obu leków do dawki maksymalnej.^{1,4,5}

Leczenie chorych ze stabilną dławicą piersiową ma na celu zapobiegania incydom sercowo-naczyniowym (i tym samym wydłużenie przeżycia poprzez hamowanie postępu choroby) oraz zniesienie dolegliwości, poprzez zniesienie niedokrwienia mięśnia sercowego i zapobieganie jego nawrotom. Leczenie obejmuje następujące elementy: redukcję czynników ryzyka miażdżycy (szczególnie: palenia tytoniu, otyłości, dyslipidemii, upośledzonej tolerancji glukozy i cukrzycy, nadciśnienia tętniczego), leczenie chorób nasilających dławicę piersiową (niedokrwistość, nadczynność tarczycy, zaburzenia rytmu przebiegające z szybką czynnością komór), leczenie przeciwplatek w celu zapobiegania incydom zakrzepowym, oraz leczenie przeciwniedokrwienne w celu zniesienia dolegliwości. Wśród leków podawanych w celu poprawy rokowania wymienia się: leki przeciwplatekowe (ASA), statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i beta-adrenolityki. Każdy chory ze stabilną dławicą piersiową powinien przyjmować ASA, statynę oraz ACEI. Stosowanie ACEI w typowych dawkach zaleca się szczególnie w stabilnej chorobie wieńcowej, współistniejącej z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, niewydolnością serca lub dysfunkcją skurczową lewej komory.^{1,4,5}

Opis świadczenia

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę, ACE). Enzym konwertujący, czyli kinaza, jest egzoptydazą, warunkującą przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II, która zwęża naczynia. Ponadto konwertaza powoduje rozpad bradykininy, która rozszerza naczynia, do nieczynnego heptapeptydu. Hamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego,

hamującego uwalnianie reniny) i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Inaktywacja bradykininy, prowadzi do zwiększenia aktywności układów kalikreiny-kininy - w efekcie do aktywacji układu prostaglandyn. Możliwe, że ten mechanizm przyczynia się do działania obniżającego ciśnienie tętnicze inhibitorów ACE i jest częściowo odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane leków z tej grupy (np. kaszel). Peryndopryl działa za pośrednictwem czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity nie wykazują działania hamującego konwertazę angiotensyny *in vitro*.^{1,6}

Zarejestrowane wskazania produktów leczniczych zawierających substancję czynną *perindoprilum* obejmują nadciśnienie tętnicze, stabilną chorobę niedokrwienną serca i objawową niewydolność serca. Ocena zlecona Agencji przez Ministra Zdrowia, jak również niniejsze stanowisko, dotyczy dwóch pierwszych z wymienionych wskazań.¹

Obecnie w Polsce produkty lecznicze zawierające substancję czynną *perindoprilum* są finansowane ze środków publicznych z wykazu leków podstawowych i wydawane za opłatą ryczałtową.

Efektywność kliniczna

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o analizy efektywności klinicznej (przeglądy systematyczne) przedstawione przez podmioty odpowiedzialne dla trzech refundowanych w Polsce produktów leczniczych, zawierających substancję czynną *perindoprilum*: Prestarium (tabletki powlekane, po 5 i 10 mg), Prenessa (tabletki, po 4 i 8 mg) i Vidotin (tabletki, po 4 i 8 mg). Przedstawione przeglądy różniły się liczbą włączonych badań i liczbą komparatorów, pomimo tego, że analizy dotyczyły tego samego produktu leczniczego.¹

Skuteczność peryndoprylu w nadciśnieniu tętniczym

Przedstawiono 3 przeglądy systematyczne badań oceniających skuteczność peryndoprylu w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z czego w dwóch przeglądach uwzględniono wyłącznie badania z randomizacją. Ogółem w przedstawionych przeglądach uwzględniono badania, w których peryndopryl porównano z placebo (8 badań), z enalaprylem (do 6 badań - w zależności od kryteriów włączenia), z kaptoprylem (4 badania), z trandolaprylem (do 2 badań), z cilazaprylem (1 badanie) oraz z leczeniem skojarzonym amilorydem z hydrochlorotiazylem (2 badania). Ponadto przedstawiono pośrednie porównania z ramiprylem i lizynoprylem.¹

W przedstawionych badaniach klinicznych wykazano, że peryndopryl, w porównaniu do placebo, powoduje istotnie większą redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (pomiar w pozycjach leżącej i wyprostowanej), oraz istotnie większą redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (w obu pozycjach). U większego odsetka pacjentów z nadciśnieniem i współistniejącymi chorobami leczonych peryndoprylem uzyskano rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≤ 90 mmHg w okresie leczenia wynoszącym 6 tyg. W subpopulacjach pacjentów z nadciśnieniem i hiperlipidemią oraz z nadciśnieniem, nefropatią i cukrzycą typu II leczonych peryndoprylem (4 mg/doba) w porównaniu do placebo, u większego odsetka pacjentów uzyskano rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≤ 90 mmHg. W porównaniu z enalaprylem istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi terapiami stwierdzono w zakresie zmiany tętna (różnica na korzyść enalaprylu) oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego przed przyjęciem kolejnej dawki leku w pomiarze tradycyjnym (przewaga peryndoprylu). W jednym z badań wykazano także, iż zastosowanie peryndoprylu (4-8 mg/doba) w porównaniu do zastosowania enalaprylu (10-20 mg/doba) powoduje znamiennej redukcję maksymalnej wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi dla średniej z pomiarów 24-godzinnych w okresie leczenia 6 tyg. W porównaniu z kaptoprylem istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi terapiami stwierdzono na korzyść peryndoprylu w zakresie wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze tradycyjnym (pozycja stojąca i siedząca) i zmiany rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze tradycyjnym. W porównaniu z trandolaprylem wystąpiły statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi terapiami pod względem spadku skurczowego ciśnienia krwi i wartości skurczowego ciśnienia krwi przed przyjęciem leku (przewaga trandolaprylu) – wyniki dotyczyły jednak pomiarów dokonywanych tydzień po zakończeniu leczenia, co może podawać w wątpliwość wiarygodność przytoczonych wyników.¹

Wyniki pozostałych przedstawionych porównań nie wskazują na przewagę którejkolwiek z porównywanych terapii; statystycznie istotne różnice uzyskano w porównaniu pośrednim (metoda

Buchera) z ramiprylem, jednak kierunek różnic był niespójny – różnicę na korzyść ramiprylu stwierdzono w zakresie odsetka pacjentów z normalizacją ciśnienia tętniczego podczas monoterapii inhibitorami ACE oraz odsetka pacjentów niewymagających włączenia dodatkowego leku hipotensyjnego. Na korzyść peryndoprylu natomiast wskazywały różnice w zakresie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w pomiarze całodobowym.¹

Skuteczność peryndoprylu w stabilnej chorobie wieńcowej

Przedstawiono 2 przeglądy systematyczne, oceniające skuteczność peryndoprylu w leczeniu pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca. Ogółem w przeglądach uwzględniono 4 badania, wszystkie z randomizacją, przy czym w jednym z badań tylko część pacjentów włączonych do badania cierpiała na chorobę niedokrwienną serca. We wszystkich włączonych badaniach grupy kontrolne przyjmowały placebo, a w jednym badaniu komparatorem był również enalapryl.¹

Zgodnie z wynikami badań w populacji pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową stosowanie peryndoprylu (8 mg/doba) w porównaniu z placebo związane jest z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia w okresie obserwacji 4,2 lat: zawału serca zakończonego lub niezakończonego zgonem, zawału serca niezakończonego zgonem i niewydolności serca wymagającej hospitalizacji. Wykazano również statystyczną istotność przewagi peryndoprylu nad placebo w zakresie złożonych punktów końcowych. Nie wykazano istotnej przewagi peryndoprylu (8 mg/doba) nad placebo w zakresie następujących punktów końcowych: ryzyko zgonu, ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, ryzyko zatrzymania akcji serca, ryzyko niestabilnej dławicy piersiowej, ryzyko udaru mózgu oraz ryzyko rewaskularyzacji, w okresie obserwacji wynoszącym 4,2 roku. Nie wykazano korzyści ze stosowania peryndoprylu, w porównaniu z placebo, w subpopulacji chorych ze współistniejącą cukrzycą (żadna z różnic w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych nie była statystycznie istotna). W subpopulacji pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową poddanych rewaskularyzacji wykazano przewagę peryndoprylu nad placebo w zakresie następujących punktów końcowych: zawał serca zakończony lub niezakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub zatrzymanie akcji serca z reanimacją zakończoną sukcesem w okresie obserwacji 4,2 lat. W porównaniu z enalaprylem wykazano przewagę peryndoprylu w zakresie złożonych punktów końcowych oraz dwóch punktach końcowych „pojedynczych”: redukcji ryzyka wystąpienia konieczności hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz wystąpienia ataku dławicowego. Istotne różnice pomiędzy peryndoprylem a enalaprylem nie wystąpiły w subpopulacji pacjentów ze współistniejącą cukrzycą.¹

Rada Konsultacyjna zwróciła uwagę, że wnioski wyprowadzone z porównań opartych na złożonych punktach końcowych mają ograniczoną wartość dowodową, ze względu na możliwość uwzględniania w tego typu statystykach więcej niż jednego zdarzenia, które wystąpiło u jednego pacjenta. Rada nie podważyła wiarygodności porównań w zakresie pozostałych (tj. nie-złożonych) punktów końcowych, podkreślono natomiast, że jedynym obiektywnym, istotnym klinicznie i nie podlegającym wpływom zmiennych zakłócających punktem końcowym jest całkowita śmiertelność (np. mniejsza częstość hospitalizacji i zawałów serca w danej grupie pacjentów może wynikać z większej liczby zgonów w tej samej grupie na początku badania, wobec czego izolowana analiza punktów końcowych innych niż zgon może prowadzić do błędnych wniosków).^{7,8}

W wytycznych praktyki klinicznej Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (2011) peryndopryl jest jednym z dwóch leków preferowanych w grupie ACEI w I rzucie leczenia nadciśnienia tętniczego, współistniejącego z chorobą niedokrwienną serca (drugim ACEI wskazanym jako preferowany jest ramipryl). W zagranicznych wytycznych, opartych na systematycznych przeglądach dowodów naukowych (ESH/ESC 2007, NICE 2011 i SIGN 2007) peryndopryl uwzględniany jest jako jeden z ACEI, a rekomendacje zostały sformułowane dla całej grupy ACEI. Zgodnie z wytycznymi NICE (2011) ACEI są stosowane na każdym etapie leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w monoterapii lub skojarzeniu z innym lekiem; ponadto ACEI są wskazane do stosowania u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i cukrzycą. Zgodnie z wytycznymi ESH/ESC (2007) ACEI, podobnie jak diuretyki tiazydowe (a także chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagoniści wapnia i antagoniści receptora angiotensynowego, mogą odpowiednio obniżać ciśnienie tętnicze oraz powodować istotne zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. SIGN (2007) zaleca stosowanie ACEI w zapobieganiu nowym zdarzeniom naczyniowym, związanym ze stabilną dławicą

piersiową. Pochodzące z 2011 roku zalecenia ESC leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST wspominają o całej klasie inhibitorów konwertazy, wspominając ogólnikowo o lekach i dawkach o udokumentowanej skuteczności.^{1,9-14}

W opinii Rady Konsultacyjnej, z dostępnych dowodów naukowych wynika, że peryndopryl jest lekiem wykazującym w analizowanych wskazaniach skuteczność porównywalną do pozostałych inhibitorów konwertazy angiotensyny. Również w wytycznych praktyki klinicznej sformułowanych na podstawie przeglądów systematycznych, peryndopryl nie jest wskazywany jako lek preferowany, tj. wytyczne nie różnicują zaleceń dla poszczególnych inhibitorów ACE.

Bezpieczeństwo stosowania

Z charakterystyk produktów leczniczych zawierających peryndopryl wynika, że do często występujących działań niepożądanych tego leku należą: kaszel, bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, zaburzenia widzenia, szumy uszne, niedociśnienie tętnicze oraz objawy związane z niedociśnieniem tętniczym, duszność, nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcie, wysypka, świąd, kurcze mięśni i osłabienie.¹

Z badań uwzględnionych w przedstawionych analizach efektywności klinicznej wynika, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosowanie peryndoprylu związane jest z: mniejszym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu ze stosowaniem enalaprylu, mniejszym ryzykiem występowania zawrotów głowy i zmęczenia w porównaniu ze stosowaniem cilazaprylu, mniejszym ryzykiem stwierdzenia skurczu mięśni w trakcie wizyty kontrolnej, w porównaniu z przyjmowaniem amilorydu w połączeniu z hydrochlorotiazylem oraz mniejsze ryzyko wystąpienia bólu głowy, osłabienia i zawrotów głowy w porównaniu ze stosowaniem ramiprylu (porównanie pośrednie). W populacji pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową odsetek pacjentów wycofanych z badania powodu kaszlu, niedociśnienia lub nietolerancji leczenia był istotnie wyższy w grupie leczonych peryndoprylem niż w grupie kontrolnej (placebo).¹

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Ocenę opłacalności leczenia peryndoprylem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową przeprowadzono w oparciu o analizy ekonomiczne przedstawione przez podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych Prestarium, Prenessa i Vidotin. Wszystkie wymienione podmioty odpowiedzialne przedstawiły analizy ekonomiczne dla wskazania leczenia nadciśnienia tętniczego, natomiast analizy dla wskazania leczenia stabilnej choroby wieńcowej przedstawiły dwa podmioty odpowiedzialne – dla produktów Prestarium i Vidotin.¹

Opłacalność i koszty stosowania peryndoprylu w nadciśnieniu tętniczym. Podmiot odpowiedzialny dla produktu Prestarium przedstawił analizę minimalizacji kosztów, w dwóch wariantach – w wariantach 1. w obliczeniach przyjęto, że peryndopryl stosowany jest w dawkach odpowiadających dawkom stosowanym w badaniach klinicznych, a w wariantach 2. przyjęto średnie dawki leku przepisywane przez lekarzy w Polsce wg danych *IMS Medical Index*. W wariantach 1. roczny koszt terapii peryndoprylem z perspektywy NFZ oszacowano na █████ zł, natomiast roczny koszt peryndoprylu pod postacią preparatów Prestarium - na █████ zł, w przeliczeniu na jednego pacjenta. Roczna terapia peryndoprylem dla płatnika publicznego była droższa od terapii cilazaprylem, enalaprylem, trandolaprylem i kaptoprylem, natomiast była tańsza od terapii ramiprylem. W wariantach 2. roczny koszt terapii peryndoprylem z perspektywy NFZ oszacowano na █████ zł, natomiast roczny koszt peryndoprylu pod postacią preparatów Prestarium - na █████ zł, w przeliczeniu na jednego pacjenta. Roczna terapia peryndoprylem dla płatnika publicznego była droższa od terapii cilazaprylem, enalaprylem, trandolaprylem i terapii kaptoprylem, natomiast była tańsza od terapii ramiprylem. Podmiot odpowiedzialny dla produktu Vidotin również przedstawił analizę minimalizacji kosztów, w dwóch wariantach ze względu na założenia dotyczące dawkowania – w wariantach 1. dawkowanie określono „wg charakterystyk produktów leczniczych”, a w wariantach 2. – zgodnie z DDD. Zgodnie z oszacowaniami w wariantach 1. roczne leczenie z zastosowaniem produktu Vidotin jest tańsze dla płatnika publicznego o █████ zł od stosowania lizynoprylu, o █████ zł od ramiprylu i droższe o █████ zł od chinaprylu, od █████ zł od enalaprylu, o █████ zł od trandolaprylu i o █████ zł od stosowania innych produktów zawierających peryndopryl, w przeliczeniu na 1 pacjenta. Zgodnie z wariantem 2. leczenie produktem Vidotin jest dla płatnika publicznego tańsze o █████ zł od stosowania lizynoprylu, o █████ zł

od ramiprylu oraz droższe o █████ zł od chinaprylu, o █████ zł od enalaprylu, o █████ zł od trandolaprylu i o █████ zł od innych produktów zawierających peryndopryl, w przeliczeniu na 1 pacjenta. Podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu Prenessa przedstawił analizę minimalizacji kosztów leczenia peryndoprylem, w porównaniu z enalaprylem i preparatem złożonym zawierającym amiloryd i hydrochlorotiazyd, w 10-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami, leczenie peryndoprylem jest droższe o █████ zł od zastosowania enalaprylu i o █████ zł od leczenia produktem złożonym (amiloryd +hydrochlorotiazyd), w przeliczeniu na 1 pacjenta, w horyzoncie 10 lat.¹

Opłacalność i koszty stosowania peryndoprylu w stabilnej chorobie wieńcowej. Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Prestarium przedstawił opublikowaną analizę ekonomiczną, opartą na danych rejestrowanych w ramach z pierwotnego badania klinicznego, z komentarzem. Według przedstawionych oszacowań, różnica w średniej oczekiwanej długości życia w konsekwencji stosowania peryndoprylu zamiast placebo wynosi 0,182 roku życia, a koszty inkrementalne związane z terapią peryndoprylem w porównaniu z placebo wynoszą 1 983 zł. Wartość współczynnika ICER oszacowano na 10 896 zł/LYG.^{1,15} Podmiot odpowiedzialny dla produktu Vidotin przedstawił analizę minimalizacji kosztów, w dwóch wariantach ze względu na założenia dotyczące dawkowania – w wariancie 1. dawkowanie określano „wg charakterystyk produktów leczniczych”, a w wariancie 2. – zgodnie z DDD. Zgodnie z oszacowaniami w wariancie 1. roczne leczenie z zastosowaniem produktu Vidotin jest droższe dla płatnika publicznego o █████ zł od stosowania enalaprylu, o █████ zł od lizynoprylu, o █████ zł od ramiprylu i o █████ zł od stosowania innych produktów zawierających peryndopryl, w przeliczeniu na 1 pacjenta. Zgodnie z wariantem 2. roczne leczenie produktem Vidotin jest dla płatnika publicznego tańsze o █████ zł w od stosowania lizynoprylu, o █████ zł od ramiprylu oraz droższe o █████ zł od stosowania enalaprylu i o █████ zł od stosowania innych produktów zawierających peryndopryl.¹

Analizy wpływu na budżet zostały przedstawione przez podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych Prenessa i Vidotin; w analizach tych uwzględniono scenariusz, w którym produkty zawierające peryndopryl nie są finansowane ze środków publicznych, natomiast analiza przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Prestarium nie jest właściwą analizą wpływu na budżet w rozumieniu Wytycznych Oceny Technologii Medycznych Agencji (nie zawiera oszacowania inkrementalnych wydatków/oszczędności wynikających z usunięcia ocenianych produktów z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany sposobu lub poziomu ich finansowania). W obu przedstawionych analizach wpływu na budżet prognozuje się, że zaprzestanie finansowania produktów leczniczych zawierających peryndopryl spowoduje oszczędności dla pacjentów, natomiast wyniki analiz nie są w pełni spójne w stosunku do konsekwencji finansowych rozpatrywanej decyzji dla płatnika publicznego (NFZ) – w jednej z analiz prognozowano dodatkowe koszty w wysokości ok. █████ zł rocznie, w drugiej – początkowe oszczędności w wysokości █████ zł w I roku od momentu zaprzestania refundacji do dodatkowych kosztów na poziomie █████ zł w roku III.¹

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania peryndoprylu ze środków publicznych w nadciśnieniu tętniczym (SMC 2011, HAS 2006 i HAS 2008) i jedną pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania w stabilnej chorobie wieńcowej (HAS 2008). Nie odnaleziono żadnych rekomendacji negatywnych.¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Peryndopryl stosowany w monoterapii w leczeniu nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca”. Raport nr: AOTM-OT-0369. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, październik 2011.
2. Pismo Ministra Zdrowia z dnia 29 marca 2010 r., znak MZ-PL-460-8365-233/GB/10.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 93/2011 z dnia 24 października 2011 r. w zakresie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum”.
4. Szczeklik A. - red.: Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2010.
5. Runge M. S., Ohman E.: Kardiologia Nettera, Tom 1. Elsevier Urban & Partner, 2009.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Vidotin.
7. PERYNDOPRYL (PRESTARIUM®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i stabilnej choroby wieńcowej. Stanowisko członka Rady, 24.X.2011.
8. Lauer MS, Topol EJ. Clinical trials--multiple treatments, multiple end points, and multiple lessons. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2575-7.
9. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok, Nadciśnienie Tętnicze rok 2011, tom 15, nr 2.
10. Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A; European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2007;16(3):135-232.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 127, Hypertension - The clinical management of primary hypertension in adults 2011.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 126, Management of stable angina, 2011.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A national clinical guideline, Management of stable angina, 2007.
14. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Sep 21.
15. Redekop WK, Orlewska E, Maciejewski P, Rutten FF, Niessen LW. Costs and effects of secondary prevention with perindopril in stable coronary heart disease in Poland: an analysis of the EUROPA study including 1251 Polish patients. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(10):861-77.