



**Uchwała nr 39/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.
w sprawie finansowania ze środków publicznych
walsartanu z hydrochlorotiazydem i telmisartanu
z hydrochlorotiazydem w leczeniu nadciśnienia tętniczego**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenie na liście leków refundowanych leków złożonych składających się z walsartanu z hydrochlorotiazydem oraz z telmisartanu z hydrochlorotiazydem w leczeniu nadciśnienia tętniczego z refundacją 50% i z limitem na poziomie najtańszego sartanu.

Uzasadnienie rekomendacji

- Skuteczność kliniczna (obniżenie ciśnienia krwi) przy stosowaniu leku złożonego jest większa, niż po zastosowaniu każdego leku z osobna.
- Podawanie leku złożonego (jedna tabletki) znacząco zwiększa regularność przyjmowania leków w porównaniu do podawania każdego z produktów z osobna (dwie tabletki), co może zmniejszyć różnice pomiędzy wynikami leczenia nadciśnienia w populacji ogólnej, a próbami klinicznymi.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-4650-6132-1/CK/08) z dnia 03.01.2008 r. na podstawie wniosków o umieszczenie w wykazach leków refundowanych, złożonych w Ministerstwie Zdrowia.

Problem zdrowotny

Wysokie ciśnienie tętnicze i jego następstwa są na świecie przyczyną co najmniej 25% ogólnej liczby zgonów. Badacze oceniają, że choroba dotyczy nawet 1 miliarda ludzi. Wysokie ciśnienie jest przyczyną uszkodzenia naczyń krwionośnych, serca, nerek, mózgu i innych ważnych dla życia organów. Niepowodzenie w leczeniu nadciśnienia może być przyczyną zawałów, udarów, niewydolności nerek jak również przedwczesnych zgonów. Według danych pochodzących z opublikowanego w 2003 roku badania NATPOL PLUS, w Polsce skutecznie leczonych jest tylko 12% pacjentów z nadciśnieniem. Nadciśnienie, jako choroba o złożonym patomechanizmie, często wymaga terapii preparatami mającymi w składzie substancje o różnorodnym mechanizmie działania. Obowiązujące wytyczne (JNC VII, ESH-ESC, PTNT) wskazują, że dla osiągnięcia celu terapeutycznego większość pacjentów wymaga zastosowania politerapii. Postawą leczenia nadciśnienia tętniczego jest farmakoterapia. Preparaty złożone są stosowane w Polsce znacznie rzadziej niż w innych krajach europejskich. Konsekwencją tego jest niska (<15%) skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w naszym kraju.

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.



Obecna standardowa terapia

W terapii nadciśnienia tętniczego jest stosowanych w Polsce ponad 100 leków (w tym około 10 preparatów złożonych). Walsartan i hydrochlorotiazyd oraz telmisartan i hydrochlorotiazyd mogą być przyjmowane osobno.

Proponowana terapia

Walsartan z hydrochlorotiazylem jest wskazany w drugim rzucie leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których nie uzyskuje się wystarczającego obniżenia ciśnienia tętniczego za pomocą monoterapii.

Telmisartan z hydrochlorotiazylem jest wskazany u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest kontrolowane w sposób wystarczający z zastosowaniem samego telmisartanu.

Skuteczność proponowanej terapii

W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę udowodniono związek pomiędzy stosowaniem leków obniżających ciśnienie tętnicze, a śmiertelnością (punkty końcowe brane pod uwagę w analizie: udar, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych). Związek ten wykazano dla wszystkich grup leków przeciwnadciśnieniowych.

Zostało także udowodnione, że obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 2 mmHg było związane z 7% obniżeniem ryzyka zgonu spowodowanego chorobą niedokrwienną serca oraz z 10% obniżeniem śmiertelności z powodu zawału [1,2].

Wyniki badań przedstawione przez wnioskodawcę [7], jak i znalezione w wyniku przeszukania baz informacji medycznej wskazują na większą redukcję ciśnienia tętniczego u pacjentów stosujących terapię łączoną telmisartan z hydrochlorotiazylem w porównaniu zarówno do placebo, monoterapii telmisartanem lub hydrochlorotiazylem, jak i terapii łączonej (losartan z hydrochlorotiazylem [8,9,10], walsartan z hydrochlorotiazylem [11,12,13], amlodypina z hydrochlorotiazylem [14] i atenolol z hydrochlorotiazylem [15]). Terapia połączeniem walsartanu z hydrochlorotiazylem powoduje większą redukcję ciśnienia tętniczego w porównaniu do placebo [20] i monoterapii walsartanem [16,17] lub hydrochlorotiazylem [16,18,19]. Na efektywność kliniczną leku ma także wpływ stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich [3].

Bezpieczeństwo terapii

W kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania leku złożonego z telmisartanu z hydrochlorotiazylem była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania samego telmisartanu [4].

Ogólna częstość działań niepożądanych w grupie leczonej lekiem złożonym z walsartanu z hydrochlorotiazylem była podobna do częstości stwierdzonej w grupie otrzymującej placebo [20]. Występowanie hipokaliemii jest rzadsze u pacjentów stosujących terapię walsartanem z hydrochlorotiazylem (1, 8-6,1%) niż u pacjentów leczonych monoterapią hydrochlorotiazylem (7,1-13,3%) [5].

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie przedstawiono dodatkowy koszt terapii sartanami w połączeniu z diuretykami, wynikający ze stosowania diuretyku. Szacowany roczny koszt diuretyków to około 730 tysięcy złotych, co według wnioskodawcy stanowi oszczędności wynikające ze zmiany terapii dwoma lekami na terapię jednym lekiem.

W pierwszym scenariuszu analizy wpływu na budżet refundacji leku złożonego z walsartanu z hydrochlorotiazylem wnioskodawca obliczył, że roczne oszczędności związane z brakiem refundacji diuretyków przy przejściu na terapię preparatem złożonym wyniosą ok. 12 mln zł, a oszczędności

pacjentów 15 mln zł na rok. Natomiast w scenariuszu zakładającym zmianę tylko części politerapii oszczędności te wynoszą odpowiednio ok. 8 mln zł dla budżetu NFZ i 10 mln zł dla pacjentów.

Na podstawie porównania efektywności kosztowej 3 terapii skojarzonych w stałej dawce składających się z blokera receptora angiotensyny-II i hydrochlorotiazydu stwierdzono, że wszystkie terapie skojarzone, w tym telmisartan z hydrochlorotiazydem, są bardziej efektywne kosztowo w porównaniu do monoterapii oprócz terapii losartanem 100mg z hydrochlorotiazydem 25mg, która okazała się mniej efektywna od monoterapii losartanem 50 mg [6].

Według analizy wpływu na budżet dostarczonej przez wnioskodawcę refundacja leku złożonego z telmisartanu z hydrochlorotiazydem spowoduje, w wartościach zdyskontowanych, zwiększenie kwoty refundacji w okresie pięcioletnim, w zależności od przyjętego scenariusza, od 82 tys. złotych do 1,6 mln złotych. Kwota odpłatności w okresie pięcioletnim waha się i w zależności od scenariusza może obniżyć się o 657 tys. złotych, jak i wzrosnąć o 3,8 mln złotych.

Bibliografia

1. Lewington S; Clarke R; Qizilbash N „Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies” *Lancet* 2002 Dec 14; 360:1903-13
2. „Effects of Different Blood Pressure-Lowering Regimens on Major Cardiovascular Events in Individuals With and Without Diabetes Mellitus” *Arch Intern Med.* 2005;165:1410-1419.
3. Bangalore, Kamalakkannan, Panjra, et al. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis *J Clin Hypertens* 2006;8:A71.
4. EMEA, Charakterystyka Produktu Leczniczego dla preparatu Pritor Plus®
5. Pool JL. „Comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy at doses up to 320/25 mg versus monotherapy: a double-blind, placebo-controlled study followed by long-term combination therapy in hypertensive adults.” *Clin. Ther.* 2007
6. Hilleman D.E. Cost-effectiveness evaluation of fixed dose combination of angiotensin II receptor blockers with and without hydrochlorothiazide *AJH* P-250
7. Cheung B M, Cheung G T, Lauder I J, Lau C P, Kumana C R; Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* Jan;20(1):37-43
8. Lacourciere Y, Neutel JM, Schumacher H, *Clin Ther.* 2005
9. Lacourciere Y, Gil-Extremera B, Mueller O, Byrne M, Williams L, *Int J Clin Pract.* 2003
10. Neutel JM, Littlejohn TW, Chrysant SG, et al., *Hypertens Res.* 2005
11. Sharma AM, Davidson J, Koval S, Lacourciere Y, *Cardiovasc Diabetol.* 2007
12. White WB, Murwin D, Chrysant SG, Koval SE, Davidai G, Guthrie R, *Blood Press Monit.* 2008
13. White WB, Punzi HA, Murwin D, Koval SE, Davidai G, Neutel JM, *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006
14. Neldam S, Edwards C, ATHOS Study Group, *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006
15. McGill JB, Reilly PA, *Clin Ther.* 2001
16. Benz JR, Black HR, Graff A, Reed A, Fitzsimmons S, Shi Y. Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy; *J Hum Hypertens.* 1998 Dec;12(12):861-6.
17. Lacourciere Y, Poirier L. *Clin Ther.* 2005 Jul;27
18. Schmidt A, Adam SA, Kolloch R, Weidinger G, Handrock R. Antihypertensive effects of valsartan/hydrochlorothiazide combination in essential hypertension. *Blood Press.* 2001;10(4):230-7

19. Mallion JM, Carretta R, Trenkwalder P, Martinez JF, Tykarski A, Teitelbaum I, Oddou P, Fagan T; Co-Diovan Study Group Valsartan/hydrochlorothiazide is effective in hypertensive patients inadequately controlled by valsartan monotherapy. *Blood Press Suppl.* 2003 May;1:36-43.
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego dla preparatu Co-Diovan®