



**Rekomendacja nr 81/2012**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**z dnia 15 października 2012 r.**  
**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**  
**Primacor, chlorowoderek lerkaniidypiny,**  
**tabletki powlekane 10 mg, 60 szt., kod EAN 5909990801886;**  
**we wskazaniu: leczenie łagodnego lub umiarkowanego**  
**samoistnego nadciśnienia tętniczego**

**Prezes Agencji**, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości<sup>1</sup> **nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego

Primacor, chlorowoderek lerkaniidypiny, tabletki powlekane 10 mg, 60 szt., kod EAN 5909990801886 we wskazaniu: leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup> 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.

Obecnie w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28.08.2012 r. znajdują się preparaty wskazane w terapii łagodnego lub umiarkowanego nadciśnienia tętniczego, co zabezpiecza populację chorych wymagającej stosowania farmakoterapii w tym wskazaniu.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Primacor, chlorowoderek lerkaniidypiny, tabletki powlekane 10 mg, 60 szt., kod EAN 5909990801886 ww leczeniu łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leku dostępnego w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach [REDACTED]

[REDACTED] Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto Primacor, chlorowoderek lerkaniidypiny, tabletki powlekane 10 mg, 60 szt., kod EAN 5909990801886 wynosi [REDACTED] z kategorią odpłatności dla [REDACTED] Primacor aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

#### **Problem zdrowotny**

Nadciśnienie tętnicze pierwotne (ICD 10: I10) to trwałe podwyższenie ciśnienia spowodowane zaburzeniami działania jednego lub kilku układów uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego. Istotną rolę w rozwoju ciśnienia tętniczego odgrywają: układ renina-angiotensyna-aldosteron, układ



współczulny, peptydy natriuretyczne, substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyń. Ich działania są ze sobą ściśle powiązane na zasadzie sprzężeń zwrotnych, ulegających zaburzeniu w przebiegu nadciśnienia tętniczego, co prowadzi do ustalenia ciśnienia krwi na wyższym poziomie.

W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w pierwotnym nadciśnieniu nie udaje się ustalić wyraźnej przyczyny. W większości przypadków nadciśnienie tętnicze pierwotne przez wiele lat przebiega bezobjawowo. Do możliwych objawów nadciśnienia należą: ból głowy, zaburzenia snu i łatwe męczenie się. Inne obserwowane objawy są przeważnie wynikiem powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego.

Za prawidłowe przyjmuje się wartości ciśnienia tętniczego w wysokości: skurczowego <140 mmHg i rozkurczowego <90 mmHg. Łagodne nadciśnienie tętnicze stwierdza się w przypadku wartości SBP<sup>1</sup> 140-159 i/lub DBP<sup>2</sup> 90-99 mmHg, o umiarkowanym gdy SBP wynosi 160-179 i/lub DBP 100-109 mmHg.

Nadciśnienie tętnicze pierwotne stanowi 90-95% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego.

Podstawowym celem terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinno być zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności leczenie nadciśnienia tętniczego powinno prowadzić do obniżenia wartości ciśnienia do wartości prawidłowych. O sposobie podjętego leczenia decydują: wysokość ciśnienia tętniczego, rodzaj powikłań narządowych, choroby współistniejące.

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego leczonego farmakologicznie powinny wynosić:

- <140/90 mmHg – u wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze;
- <130/80 mmHg – u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą oraz u chorych obciążonych dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, tj. po przebytych udarze mózgu, zawale serca, z niewydolnością nerek lub z białkomoczem.

W stanowisku Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2009 r. zwrócono uwagę, że aby obniżyć skurczowe ciśnienie tętnicze do wartości w przedziale 130-139/80-85 mmHg u wszystkich osób z nadciśnieniem tętniczym.

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 (ACE), blokery receptora angiotensynowego (ARB). W zależności od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, wyjściowej wysokości ciśnienia tętniczego i jego wartości docelowych, farmakologiczne leczenie hipotensyjne można rozpocząć od zastosowania 1 leku w małej dawce (dowolny z ww. 5 głównych grup leków – chyba że istnieją dodatkowe wskazania lub szczególne przeciwwskazania do wyboru leku z określonej grupy) lub 2 leków w małych dawkach.

Większość leków hipotensyjnych wywołuje pełen efekt hipotensyjny po kilku tygodniach przyjmowania, dlatego skuteczność zastosowanego leczenia należy ocenić po upływie 2 do 4 tygodni. Znaczna większość chorych na nadciśnienie tętnicze wymaga leczenia skojarzonego. U około 15-20% chorych konieczne jest stosowanie  $\geq 3$  leków hipotensyjnych.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Chlorowodorek lerkanidypiny, substancja czynna produktu leczniczego Primacor, jest antagonistą kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny, hamującym przezbłonowy transport jonów wapnia do komórek serca i mięśni gładkich. Działanie hipotensyjne chlorowodorku lerkanidypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych co powoduje zmniejszenie całkowitego odwodowego oporu naczyniowego. Zalecana dawka dobowo to

<sup>1</sup> skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *systolic blood pressure*)

<sup>2</sup> rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *diastolic blood pressure*)

10 mg (doustnie, co najmniej 15 przed posiłkiem). Dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę, w zależności od skuteczności produktu u danego pacjenta.

### Alternatywna technologia medyczna

[Redacted]

### Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Skuteczność praktyczna**

Nie dotyczy

**Bezpieczeństwo stosowania**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena kosztów stosowania lerkanidypiny [REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskodawca wyznaczył średni ważony [REDACTED] danej technologii medycznej w oparciu o ceny, limity finansowania oraz poziomy odpłatności według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2012 r. w sprawie wykazu leków refundowanych. Dawkowanie przyjęto zgodnie z dawkami dobowymi [REDACTED]

[REDACTED]

oprócz [REDACTED]  
Wartości monetarne były ważone obrotem ilościowym [REDACTED], według Komunikatu NFZ DGL dotyczącego wartości refundacji w okresie od stycznia do października 2011 r.

[REDACTED]

Wyznaczona przez wnioskodawcę progowa cena zbytu netto dla porównania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z obliczeniami Agencji roczny koszt refundacji lerkanidypiny (Primacor) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTION]

**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.)**

W obrębie Agencji przeprowadzono obliczenia własne dotyczące analizy progowej zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), wyznaczając urzędową cenę zbytu, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego nie jest wyższy od kosztu technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W obliczeniach Agencji uwzględniono wszystkie produkty lecznicze znajdujące się w [REDAKTION]

Z perspektywy NFZ i pacjenta wartość ceny zbytu netto preparatu Primacor® (lerkandypina) przy której kosztu jego stosowania nie jest wyższy od kosztów stosowania technologii tworzących grupę limitową 41.0 wynosi dla opakowania 10 mg × 60 tabl. [REDAKTION]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W analizie wpływu na budżet przedstawiono skutki wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Primacor® na koszty – [REDAKTION]

Porównano dwa scenariusze: istniejący, zakładający brak refundacji lerkandypiny oraz nowy, zakładający wprowadzenie refundacji produktu Primacor (lerkanidypina). W analizie wnioskodawcy przyjęto, że podstawę limitu w grupie 41.0 stanowią [REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

[REDAKTION]

W scenariuszu podstawowym wnioskodawcy po uwzględnieniu zmniejszenia wydatków NFZ na

[REDAKTION]

Koszty przeznaczone na produkty Primacor® w kolejnych latach z perspektywy NFZ wyniosą

[REDAKTION]

W wariantcie minimalnym, po uwzględnieniu zmniejszenia wydatków NFZ na refundację

[REDAKTION]

Podobnie w wariantcie maksymalnym, po uwzględnieniu zmniejszenia wydatków NFZ na refundację preparatów zawierających substancje czynne wymienione powyżej wykazano

[REDAKTION]

Przeprowadzono obliczenia własne Agencji

[REDAKTION]

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[REDAKTION]



### Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono aktualne rekomendacje postępowania klinicznego oraz rekomendacje finansowe dotyczące zastosowania lerkanidypiny w rozpatrywanym wskazaniu. Należy mieć na uwadze, że większość wytycznych klinicznych nie wskazuje konkretnych produktów leczniczych, czy też danej grupy leków w przedmiotowym wskazaniu, odnosząc się pozytywnie do aktualnie dostępnych grup leków mających zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Dihydropirydynowe inhibitory kanału wapniowego, do których należy lerkanidypina, są najczęściej zalecane jako leki I rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób starszych, szczególnie z izolowanym nadciśnieniem skurczowym oraz osób rasy czarnej.

Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), 2011 wskazuje, iż dihydropirydynowi antagoniści wapnia to preferowane leki pierwszego wyboru w leczeniu osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem, w tym także z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. W nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia w przypadku przeciwwskazań do stosowania blokerów układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron) stosuje się leczenie skojarzone złożone z antagonisty kanałów wapniowych z diuretykiem tiazydowym i  $\beta$ -adrenolityk z antagonistą wapniowym (pochodna dihydropirydyny).

W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym podstawową terapią trójlekową jest połączenie leku blokującego układ RAA, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego. Preparaty złożone są polecane zamiast monoterapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i/lub z chorobami współistniejącymi, kiedy korzystne jest jednoczesne działanie obu składowych (lek blokujący układ RAA z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym).

Według Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia (PFPCUK) terapię nadciśnienia tętniczego powinno rozpoczynać się od podania preparatu z jednej z pięciu grup leków hipotensyjnych, w tym antagonistów wapnia. Leczenie można także rozpocząć od produktu złożonego. Preferowane są produkty długo działające. Ponadto u większości chorych z nadciśnieniem umiarkowanym i ciężkim wskazane jest leczenie skojarzone m.in.: antagonistą wapnia i inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE).

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), 2007 jest zdania, że niskie dawki antagonistów kanału wapniowego (podobnie jak diuretyków tiazydowych, inhibitorów ACE,  $\beta$ -blokerów) zalecane jako I linia leczenia u pacjentów z trwałym podwyższeniem krwi  $\geq 140/90$  (jeżeli nie można go obniżyć poprzez modyfikację stylu życia z pomocą profesjonalisty przez 4-6 miesięcy) lub  $\geq 130/80$  mm Hg w celu jego redukcji, a także ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Antagoniści kanału wapniowego



(pochodne dihydropirydyny) zalecane są do stosowania u starszych pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym oraz osób rasy czarnej.

Światowa Organizacja Zdrowia/*International Society of Hypertension* WHO/ISH, 2003 wskazuje, że dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego stosowane są u starszych pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. W monoterapii mogą one bardziej obniżać ciśnienie krwi u Afro-Amerykanów i osób starszych niż inhibitory ACE czy  $\beta$ -blokery.

*European Society of Hypertension i European Society of Cardiology* (ESH i ESC), 2007, 2003. Leki z grupy antagonistów wapnia (podobnie jak diuretyki tiazydowe,  $\beta$ -blokery, inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny) są odpowiednie we wstępnym i podtrzymującym leczeniu nadciśnienia zarówno w monoterapii (niewielkie nadciśnienie lub umiarkowane całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe), jak i terapii skojarzonej (nadciśnienie 2. i 3. stopnia lub wysokie/bardzo wysokie całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe). Antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny) są preferowane w leczeniu nadciśnienia u kobiet w ciąży i osób rasy czarnej oraz w przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego (u starszych).

*La Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial* (SAHA), 2011 wskazuje, iż dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego zalecane są do stosowania w izolowanym nadciśnieniu skurczowym (osoby w podeszłym wieku) i w nadciśnieniu u kobiet w ciąży.

*Hypertension Guideline Working Group* (HGWG), 2011. Blokery kanału wapniowego, w tym lerkanidypina (obok inhibitorów ACE, ARB i diuretyków) są lekami z wyboru w I linii leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z nieskomplikowanym nadciśnieniem. Mogą być także dodawane do leczenia nadciśnienia 2. stopnia ( $\beta$ -blokerami, inhibitorami ACE/ARB), gdy monoterapia jest niewystarczająca. Terapia oparta na blokerach kanału wapniowego jest preferowana w pierwotnej prewencji nadciśnienia i zawału. Są one jedną z pięciu głównych klas leków (diuretyków,  $\beta$ -blokerów, inhibitorów ACE i ARB) stosowanych w nadciśnieniu, które wykazują redukcję wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u starszych pacjentów.

*Canadian Hypertension Educational Program* (CHEP), 2011 wylicza długo działające blokery kanału wapniowego (obok diuretyków tiazydowych,  $\beta$ -bokerów, inhibitorów ACE i ARB) są zalecane w I linii leczenia nadciśnienia. Skojarzenie leków stosowanych w terapii początkowej rozważa się, gdy skurczowe ciśnienie krwi jest  $\geq 20$  mm Hg lub rozkurczowe  $\geq 10$  mm Hg ponad wartość docelową ( $< 140/90$  mm Hg). Długo działające dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (obok diuretyków, ARB) są zalecane w leczeniu: początkowym jako monoterapia i kolejnych liniach jako terapia skojarzona w izolowanym nadciśnieniu skurczowym.

*British Columbia Medical Association* (BCMA), 2008 wskazuje, iż długo działające dihydropirydyny inhibitora kanału wapniowego w skojarzeniu z inhibitorem ACE lub ARB są stosowane w przypadku nieodpowiednio kontrolowanego ciśnienia krwi. Inhibitory kanału wapniowego preferowane są w II linii leczenia pacjentów z grupy ryzyka lub z historią udaru.

*American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA), 2011. Antagoniści wapnia są zalecane do stosowania u starszych pacjentów z nadciśnieniem (których profil choroby oparty jest na rosnącej sztywności tętnic i zaburzeń czynności rozkurczowych) z współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Ta grupa leków skutecznie obniża ciśnienie krwi u osób rasy czarnej i zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe, szczególnie wystąpienie zawału. W przypadku ciężkiego i skomplikowanego nadciśnienia racjonalne jest stosowanie terapii skojarzonej opartej m.in. na antagoniście wapnia.

*American Heart Association* (AHA), 2010. Monoterapia blokerem kanału wapniowego (lub diuretykiem) jest preferowana w przypadku podwyższonego ciśnienia krwi  $\leq 10$  mm Hg powyżej poziomu docelowego ( $< 135/85$  mm Hg) u pacjentów rasy negroidalnej. Jeżeli ciśnienie krwi przekracza poziom docelowy  $> 15/10$  mm Hg to zaleca się terapię dwulekową m.in. blokerem kanału wapniowego i blokerem układu renina-angiotensyna (RAS).

*Heart Failure Society of America (HFSA)*, 2010 stoi na stanowisku, iż blokery kanału wapniowego powinny być rozważone w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca przy zachowanej frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nadciśnieniem.

*American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE)*, 2006. Terapia skojarzona z blokerem kanału wapniowego (diuretykiem,  $\beta$ -bokerem adrenergicznym, inhibitorem ACEI) jest preferowanym leczeniem początkowym u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą.

Rekomendacja, Haute Autorité de Santé (HAS), Francja 2011, 2004, 2003; 2004, 2003 stoi na stanowisku o pozostawieniu na wykazanie leków refundowanych oraz wykazie leków stosowanych w szpitalach i innych publicznych instytucjach w leczeniu nadciśnienia tętniczego (zwrot: 65%) produktów leczniczych zawierających lerkanidypinę, tj.: Lercan<sup>®</sup> 10 mg, 20 mg i Zandip<sup>®</sup> 10 mg, 20 mg.

Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, 2006 zaakceptował lerkanidypinę 20 mg (produkt leczniczy Zandip<sup>®</sup>) do stosowania w leczeniu pacjentów (dla których jest odpowiedni) z istotnym nadciśnieniem łagodnym-umiarkowanym w obrębie szkockiego NHS. Ta rekomendacja umożliwiła stosowanie mniejszej liczby tabletek (podawanych w maksymalnej dawce) po obniżonej cenie w porównaniu z wcześniej dostępną formacją.



#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja nr 81/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Primacor, chlorowoderek lerkanidypiny, tabletki powlekane 10 mg, 60 szt., kod EAN 5909990801886 we wskazaniu: leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 7 maja 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12499-188/LP/12) z art. 35. ust. 1 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.).

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2012 z dnia 15 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Primacor (chlorowoderek lerkanidypiny) (EAN 5909990801886) we wskazaniu: leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.
2. Raport AOTM-OT-4350-9/2012 "Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych: Primacor, chlorowoderek lerkanidypiny, tabletki powlekane 10 mg, 60 szt., kod EAN 5909990801886; Primacor, chlorowoderek lerkanidypiny, tabletki powlekane 20 mg, 60 szt., kod EAN 5909990875252 we wskazaniu: leczenie łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego".
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.