

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg és 10mg /160mg/12,5mg filmtabletták** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A Kérelmező a nevezett termék **normatív 55%-os** támogatását kéri.

A készítmény **háromkomponensű kombinációs készítmény**, hatóanyaga, a C09DX01 ATC-kódú hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott. Az egyes komponensek normatív 55%-os és normatív 80%-os támogatásban részesülnek.

Generikus készítmény, azonban az originátor (Exforge HCT) nem támogatott.

Az **Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg és 10mg /160mg/12,5mg filmtabletták** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

*Esszenciális hipertonia kezelése **szubsztitúciós terápiaként** azoknál a felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomása három monokomponensű vagy egy kétkomponensű és egy monokomponensű készítmény formájában szedett amlodipin, valsartan és hidroklorotiazid (HCT) kombinációval megfelelően van beállítva.*

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Esszenciális hipertónia szubsztitúciós terápiája felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomása három monokomponensű vagy egy kétkomponensű és egy monokomponensű készítmény formájában szedett amlodipin, valsartan és hidroklorotiazid (HCT) kombinációval megfelelően van beállítva.	<ul style="list-style-type: none"> 5/10 mg amlodipin, 160 mg valsartan, 12,5 mg hidroklorotiazid <p>Napi 1x, filmtablettában.</p>	<p>valsartan + amlodipin + hidroklorotiazid monoterápiás készítmények hármas kombinációi</p> <p>valsartan/amlodipin + hidroklorotiazid hatóanyagú készítmények kettős kombinációi</p> <p>valsartan/vizelethajtók + amlodipin hatóanyagú készítmények kettős kombinációi</p>	<p>Generikus készítmény, farmakokinetikai egyenértékűség.</p> <p>Pivotális vizsgálat: az átlagos szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkenése.</p>

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A készítmény **szubsztitúciós terápia**. Csak azon betegeknek adható, akiknek a vérnyomása a valsartan, az amlodipin és a hidroklorotiazid

- azonos dózisú monoterápiák hármas kombinációjával, vagy
- egy kétkomponensű és egy monokomponensű készítménnyel

megfelelően be van állítva.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Hazánkban támogatott formában az adott hatóanyag-csoportba tartozó (angiotenzin-receptor blokkoló + kalcium-csatorna blokkoló + tiazid diuretikum) hármas kombinációs készítmény nem érhető el.

Kétkomponensű és monokomponensű készítmények együttes alkalmazásával valósítható meg a hármas kombinációs kezelés.

A TéF kiemeli, hogy a kétkomponensű és monoterápiák kombinációival többféle dozírozási séma valósítható meg, illetve, hogy a beadvány nem vonatkozott a hármas kombinációs készítmény összes forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező kiszerezésére.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-minimalizációs elemzésében a komparátorok a Kérelmező által forgalmazott megegyező dózisú *Amlodipin/Valsartan Sandoz 5 és 10 mg/160 mg Filmtabletta* kétkomponensű készítmények és a *Hypotiazid 25 mg tabletta*.

Szenárióelemzés kereteiben az egészség-gazdaságtani modellben lehetőség van az alábbi komparátorokkal szemben a költségvetési hatás vizsgálatára:

- A költségvetésihatás-elemzésben alkalmazott **háromkomponensű** komparátor terápia elemei a 2. táblázatban láthatóak.

2. táblázat. A költségvetésihatás-elemzés komparátorai háromkomponensű terápia esetén.

Amlodipin Sandoz 5 mg Tabletta	Valsartan Sandoz 160 mg Filmtabletta	Hypothiazid 25 mg Tabletta
Amlodipin Sandoz 10 mg Tabletta		

- A költségvetésihatás-elemzésben alkalmazott kettő + egy **komponensű** komparátor terápiák elemei a 3. táblázatban láthatóak:

3. táblázat. A költségvetés-ihatas-elmzés komparatorai egy kétkomponensű + egy monokomponensű terápia esetén.

Amlodipin/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg Filmtabletta	Hypothiazid 25 mg Tabletta
Amlodipin/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg Filmtabletta	
Amlodipin Sandoz 5 mg Tabletta	Valsartan HCT Sandoz 160 mg/12,5 mg Filmtabletta
Amlodipin Sandoz 10 mg Tabletta	

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek és a hazai támogatási rend figyelembevételével **megfelelő**.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

Generikus készítmény, az originátor (Exforge HCT) nem támogatott.

Az originátor készítmény 2009-ben kapott forgalomba hozatali engedélyt.

Az amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid hármas kombinációs kezelés vérnyomáscsökkentő hatását egy nyolc hetes, kettős vak, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatban értékelték, összesen 2271, közepesen súlyos vagy súlyos hipertóniás beteg részvételével. A kezelési karok az alábbiak voltak:

- amlodipin: 10 mg + valsartan: 320 mg + hidroklorotiazid: 25 mg
- amlodipin: 10 mg + valsartan: 320 mg
- amlodipin: 10 mg + hidroklorotiazid: 25 mg
- valsartan: 320 mg + hidroklorotiazid: 25 mg

A randomizációt követően a maximális terápiás dózisra történő feltitrálást 2 hét alatt végezték el, ezt követte a fennmaradó hat hétben a vizsgálat kettősvak periódusa. Az elsődleges végpontok az 5., a 7. és a 9. héten mért átlagos szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek Hgmm-ben mért csökkenései voltak a kiindulási értékekhez képest.

A hármas kombinációs kezelés a diasztolés és a szisztolés vérnyomás csökkentésében is szuperiornak bizonyult a kettős kombinációs kezelésekhöz viszonyítva. A hármas kombinációval kezelt betegek 71%-a érte el a terápiás célértéket (<140/90 Hgmm), a kettős kombinációs terápiák esetében ez egyik csoportban sem haladta meg az 54%-ot (p<0,0001).

4.2. Relatív hatásosság

A kérelmezett készítmény alkalmazási előírása szerint az amlodipin, a valsartan és a hidroklorotiazid a fix hármas kombinációs készítményből történő felszívódásának a sebessége és a mértéke ugyanakkora, mint amikor a hatóanyagokat különálló készítményekben adják.

Emiatt közvetlen többlet-egészségnyereség a készítmény alkalmazásától nem várható. Ugyanakkor irodalmi adatok alapján a betegek terápiás adherenciájának kedvez az alkalmazott tabletták számának csökkentése, mely közvetetten jobb vérnyomás-kontrollhoz vezethet.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Hazai ajánlásként elérhető a Magyar Hipertónia Társaság (MHT) 2018-as ajánlása, mely az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) és az Európai Hipertónia Társaság (ESH) közös, 2018-as ajánlásán alapul. Az elérhető legfrissebb európai ajánlás az ESC/ESH 2018-as ajánlása.

Az MHT 2018-as ajánlása a hármas kombinációs kezelést azoknak a betegeknek javasolja, akik esetében a kétkomponensű kombinációs kezelés elégtelen volt a vérnyomás kontrolljának eléréséhez. A háromkomponensű kezelés javasolt elemei:

- renin-angiotenzin rendszeren ható készítmény (ACEi vagy ARB)
- kalcium-antagonista (CCB)
- diuretikum.

A kérelmezett készítmény megfelel a javasolt hármas kombinációknak (ARB (valsartan) + CCB (amlodipin) + tiazid diuretikum (hidrokolotiazid).

Az MHT 2018-as ajánlása kiemelten foglalkozik az SPC (single-pill-combination) készítményekkel, kiemelve, hogy a több hatóanyagot egyetlen tablettában tartalmazó készítmények esetében a betegek terápiás adherenciája szignifikánsabb jobb, mintha több különböző tablettát szednek.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-minimalizációs típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5mg és 10 mg /160 mg/12,5 mg 28x filmtabletták az Amlodipin/Valsartan Sandoz 5 mg és 10 mg /160 mg 28x filmtabletták + Hypothiazid 25 mg tablettákkal kerültek összevetésre. Vagyis két-két azonos hatóanyagú és beviteli formájú kezelést vizsgáltak. A gazdasági elemzés során a Kérelmező az egy évre számolható betegenkénti kúraköltségeket vetette össze.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben felhasznált adatok az Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg és 10 mg /160 mg/12,5 mg 28x filmtabletták, az Amlodipin/Valsartan Sandoz 5 mg és 10 mg /160 mg 28x filmtabletták és a Hypothiazid 25 mg tabletták alkalmazási előírásán, a NEAK Publikus

Gyógyszertörzs adatain, illetve a NEAK honlapján nyilvánosan elérhető gyógyszerforgalmi adatokon alapulnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg és 10 mg /160 mg/12,5 mg 28x filmtabletták esetében többlet-egészségnyereséget definiószerűen nem várunk a komparátor terápiákkal szemben. Ellenben a terápiás költség ebben az esetben csökkenne a komparátoréhoz képest, pontosan XXX Ft /beteg/évvel.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A betegszámbecslés (lásd. 4. táblázat) egy a Kérelmező által végzett várható dobozforgalmi előrejelzésen alapul, éves szinten 13 dobozos fogyasztással kalkulálva. Az előrejelzés azon alapul, hogy az összes beteg, aki jelenleg a komparátor terápián van, át fog állni az új készítményre. Azonban ennél részletesebb magyarázatot a Kérelmező nem nyújt a dobozforgalom becslésére vonatkozóan.

4. táblázat. A kérelmezett készítmények esetében várható betegszámok a befogadást követően.

Betegszám előrejelzés	2020	2021	2022	2023
Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg/160 mg/12,5 mg filmtabletta	368	589	846	1030
Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 10 mg/160 mg/12,5 mg filmtabletta	399	638	917	1160

Forrás: Beadvány, egészség-gazdaságtani melléklet.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy ez a feltevés azt is jelenti, hogy ez a becslés csak akkor helyes, ha nem állítanak át más kombinációs terápiáról betegeket az Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg és 10 mg /160 mg/12,5 mg filmtablettákra.

A vényforgalmi adatok alapján olyan kombinációs kezelésben (dózigától függetlenül), amiről a kérelmezett hármas kombinációra lehetséges a váltás, évente nagyságrendileg 20.000 beteg részesül. A NEAK adatszolgáltatása alapján végzett TéF elemzés eredményei szerint az angiotenzin-receptor blokkoló alapú hármas kombinációs terápiák betegforgalma csökkenő tendenciát mutat (2015: 35 ezer beteg, 2019: 19 ezer beteg), mely csökkenésért elsősorban az ARB/diuretikum kettős kombinációhoz adott amlodipin kezelés csökkenő forgalma felel. Ezzel szemben a hazai piacon egyedülként elérhető, angiotenzin-konvertáz-inhibítor (ACEI) alapú hármas fix kombináció jelentős forgalomnövekedéssel bír (2015: 55 ezer beteg, 2020: 218 ezer beteg).

Nem zárható ki, hogy ha kérelmezett termék és annak egyéb dóziskombinációi befogadásra kerülnek, akkor más angiotenzin-receptor-blokkoló alapú hármas kombinációs terápiákról is átállításra kerülhetnek betegek a kérelmezett fix kombinációra. Ez esetben **a valós betegszámok lényegesen meg fogják haladni a Kérelmező által becsült értékeket.**

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg és 10 mg /160 mg/12,5 mg filmtabletták listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ez továbbra is évi 13 dobozos felhasználással számolva egy XXX Ft éves kezelési költséggel jár. A komparátor Amlodipin/Valsartan Sandoz 5 mg és 10 mg /160 mg 28x filmtabletták + Hypothiazid 25 mg tableta bruttó fogyasztói ára arányosítva az adagolás béli különbségekre XXX Ft+ XXX Ft, azaz összesen XXX Ft. Ez, ugyanolyan adagolást feltételezve, egy XXX Ft-os éves kezelési költséget határoz meg.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a költségvetési hatás elemzése során több scenáriót is megvizsgált, azonban a vonatkozó KOMBI finanszírozás miatt arra jutott, hogy mindegyik scenárióban ugyanakkora lenne az Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg és 10 mg /160 mg/12,5 mg filmtabletták bruttó költségvetési hatása, mint az abban az esetben vizsgált komparátoré. Ez azt jelenti, hogy a nettó kasszahatás minden scenárióban semleges.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A készítmény **szubsztitúciós terápia**. Csak azon betegeknek adható, akiknek a vérnyomása a valsartan, az amlodipin és a hidrokolorotiazid kombinációival megfelelően be van állítva. **A TéF felhívja a figyelmet**, hogy a leggyakrabban alkalmazott dóziskombinációk esetében rendelkeznek forgalomba hozatali engedéllyel a kérelmezett készítmény megfelelő dózisú fix kombinációs kiszerezései, azonban jelen kérelem tárgyát csak a két legalacsonyabb dózisú kombinációs készítmény képezi.

A TéF kiemeli, hogy a hármas kombináció szuperioritása csak a legmagasabb dózisok esetében igazolt klinikai vizsgálattal a kettős kombinációs kezelésekre képest.

A pivotális klinikai vizsgálatban nem vehettek részt cerebrovaszkuláris vagy kardiovaszkuláris eseményeken átesett betegek. Szintén kizárásra kerültek a diabéteszes betegek, illetve nagyon alacsony volt az idősek aránya (> 65 év: 13%, > 75 év: 2,5%).

A klinikai vizsgálatok során a hármas kombinációs készítmény idősekben (> 65 év) és afroamerikaiakban kevésbé volt hatásos (csak számszerű különbség, statisztikailag nem szignifikáns).

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által forgalmazott mono- és kettős komponenseket tartalmazó készítmények nem a legalacsonyabb árú készítmények az adott hatóanyagok közül. Nem zárható ki, hogy más, esetlegesen alacsonyabb árú, azonos hatóanyagú többkomponensű kombinációs terápiákról is átállításra kerülhetnek betegek a kérelmezett fix hármas kombinációs terápiára.

A Hypotiazid tablettának nincs 12,5 mg-os kiszerelése, az elemzés során a dózissal arányosították a kezelési költségeket. Mivel csak az azonos dózissal kezelt beteg állíthatók át a kérelmezett szubsztitúciós terápiára, a betegszám dobozforgalmon alapuló becslése bizonytalansággal terhelt lehet.

Az ajánlások alapján a fix dóziséjú hármas kombinációk már kezdő hármas kombinációs terápiaként is alkalmazhatóak. A készítmény alkalmazási előírása azonban csak szubsztitúciós terápiaként javasolja a készítményt azon betegeknek, akiknek a vérnyomása jól kontrollált a többkomponensű hármas kombinációs terápiával. **Nem zárható ki, hogy a valós terápiás gyakorlatba sem szubsztitúciós készítményként kerül végül be a kérelmezett készítmény,** mely a betegszám-becslést bizonytalansággal terheli.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Kérelmező elemzésében végig feltételezi, hogy a kérelmezett termék 100%-ban csak a vizsgált készítmény kombinációkról állnak át az új terápiára. Ebben az esetben valóban nem merül fel többlet támogatás kiáramlás, míg a beteg terhek csökkennek. Azonban ez a feltételezés nem feltétlenül állja meg a helyét, ahogy azt korábban jeleztük. Ilyen esetekben pedig a beteg terhek növekedése is elképzelhető, még ha a költségvetési hatás semleges is maradna.

8. Nemzetközi kitekintés

A TéF által figyelt nemzetközi HTA irodák nem értékelték a kérelmezett generikus készítményt. Az originátor Exforge esetében a francia HAS hozzáadott klinikai előnyt nem állapított meg (ASMR V.). Kiemelik, hogy a hármas kombináció superioritását a kétkomponensű terápiához képest csak a maximális dózis esetén igazolták klinikai vizsgálattal, illetve, hogy a morbiditásra és a mortalitásra gyakorolt hatásról nincs elérhető adat. **Csak súlyos esetekben, nefrológusi/kardiológusi javaslatra adható.** Az első értékelés után még kétszer értékelték újra, legutóbb 2017-ben. Ekkor a készítmény klinikai értékét fontosnak ítélték meg, és a korábbi felírási feltételek mellett 65%-os visszatérítést javasoltak.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával többlet-egészségnyereség nem várható. Ugyanakkor irodalmi adatok alapján a betegek terápiás adherenciájának kedvez az alkalmazott tabletták számának csökkentése, mely a hatékonyabb orvos-beteg együttműködésen keresztül javíthatja a vérnyomás kontrollját.

A benyújtott elemzés alapján az Amlodipin/Valsartan Sandoz 5 mg és 10 mg/160 mg 28x filmtabletták + Hypotiazid 25 mg tableta komparátorral szemben a technológia költséghatékony. Csökkenti a beteg terheket, miközben a költségvetési hatása semleges, ha



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu;
teiadmin@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

elfogadjuk, a Kérelmező feltételezését, hogy a készítmény csak a vizsgált komparátort fogja leváltani.