

Stakeholderrückmeldungen zum HTA Bericht “Olmesartan mono- and combination therapy in patients with essential hypertension”

Alle nachfolgend aufgeführten Stakeholderverbände wurden zur Stellungnahme zum HTA Bericht angeschrieben.

ACSI - Associazione dei consumatrici e consumatori della Svizzera Italiana

BSV - Bundesamt für Sozialversicherung, Invalidenversicherung

CardioVasc Suisse

curafutura - Die innovativen Krankenversicherer

DVSP - Dachverband Schweizerischer Patientenstellen

FMH - Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte

FRC - Fédération romande des consommateurs

GDK - Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren

H+ - Die Spitäler der Schweiz

Interpharma - Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz

Intergenerika - Swiss Generics and Biosimilars

Konsumentenforum

MTK - Medizinaltarif-Kommission

pharmaSuisse - Schweizerischer Apothekerverband

PUE - Preisüberwachung

SAMW - Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

SAPW - Schweizerische Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaften

santésuisse - Die Schweizer Krankenversicherer

SBK - ASI - Schweizer Berufsverband der Pflegefachfrauen und Pflegefachmänner

Die Schweizerische Herzstiftung

SGV - Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte

SGK - Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie

SHG-SCS-SSS - Schweizerische Hirn Schlaggesellschaft

SHRS - Schweizerische Herzrhythmus Stiftung

SKS - Stiftung für Konsumentenschutz

SPO - Patientenschutz

SVBG/FSAS - Schweizerischer Verband der Berufsorganisationen im Gesundheitswesen

VIPS - Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz

Folgende 9 Stakeholder haben Stellungnahmen zum HTA Bericht eingereicht:

A. Menarini AG, Curafutura, Daiichi Sankyo, santésuisse, schweizerische Gesellschaft für Hypertonie, Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie, Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA), Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM), Walliser Ärztesellschaft (VSÄG)

Die individuellen Kommentare der Stakeholder sowie die Würdigung der Sektion HTA und vom Auftragnehmer sind hier aufgeführt.

STAKEHOLDER	STAKEHOLDER COMMENT	RESPONSE GÖG
	General comment	
Stakeholder 1 Menarini	<p>We thank the authors for an interesting and comprehensive HTA report.</p> <p>As mentioned in our feedback to the scoping report, we still believe that a holistic HTA on the whole ARB class instead of the single drug analysis would have been a more fruitful approach.</p> <p>The extension of the literature research to observational studies and cohort studies (72 studies all types versus 33 in the scoping report) enables to answering in favour of olmesartan for each HTA key question.</p>	Thank you for your kind review. A holistic HTA on the whole ARB class was not the scope of this HTA. No adaption from authors needed.
Stakeholder 2 Daiichy	Same as Stakeholder 1	See above
Stakeholder 3 santésuisse	<p>Der vorliegende Bericht ist übersichtlich aufgebaut. Er adressiert die Fragestellung "WZW von Olmesartan im Vergleich zu anderen Sartanen". Wie die Literatursuche zeigt, gibt es kaum Studien, die die wichtigen Langzeitfolgen (u.a. kardiovaskuläre Mortalität) von Olmesarten aufzeigen. Eine wichtige Frage, die nur am Rande in den Diskussionen aufgenommen wurde, ist die Datenlage bei anderen, aktuell verfügbare Sartanen.</p> <p>Auf Basis der als Schlüsselfrage formulierten Fragestellung können die im PICO-Schema definierten Parameter nachvollzogen werden. Die Literatursuche basiert auf den relevanten Datenbanken. Die Schlüsse hinsichtlich Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit der Behandlung können nachvollzogen werden.</p>	Vielen Dank. Keine Änderung der Autoren nötig.
Stakeholder 4 Schweizerische Gesellschaft Allgemeine Innere Medizin (SGAIM)	<p>Der Vorstand der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM) bedankt sich bestens für die freundlicherweise eingeräumte Möglichkeit zur Stellungnahme zur obgenannten Thematik.</p> <p>Der SGAIM-Vorstand stellt fest, dass die Zusatzkenntnisse des vorliegenden HTA sehr begrenzt sind. Es stellt sich unseres Erachtens eine Kosten-Nutzen Frage. Gerne würden wir erfahren, wie hoch sich die Kosten für dieses HTAs belaufen. HTAs sollten unseres Erachtens nur bei einer soliden Datenlage erfolgen, welche schliesslich auch veritable Aussagen ermöglichen.</p>	Ein umfassender HTA stellt die beste und die aktuellste verfügbare Evidenz mit transparenten Methoden zur jeweiligen Thematik zur Verfügung. Ein HTA kann nur so gut sein, wie die vorliegende Evidenz (Primärstudien). Zudem ist auch das Sichtbarmachen von Evidenzlücken eine Aufgabe eines HTA's.
Stakeholder 5 Walliser Ärztegesellschaft	L'olmésartan appartient à la famille des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), l'un des principales classes de médicaments recommandés pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients adultes. L'efficacité, l'efficience et l'innocuité de la thérapie d'olmésartan chez ces patients ont été mises en doute en raison d'un risque accru présumé d'événements indésirables et de données manquantes sur les résultats en matière de morbidité et de mortalité.	In HTA-Berichten wird die gesamte verfügbare Evidenz zur jeweiligen Fragestellung aufgefunden, kritisch beurteilt und bewertet und transparent dargestellt. HTA Berichte informieren Entscheidungsträger, behandelnde Ärzte, Gesundheitsbehörden, Krankenkassen, Patienten etc. über die experimentelle Wirksamkeit (efficacy), die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen (effectiveness), die Sicherheit (safety), gesundheitsökonomischen Stellenwert (cost-effectiveness, budget-impact) sowie zu sozialen, ethischen, legalen und organisatorischen Aspekten. HTA-Berichte folgen internationalen methodischen Vorgaben. Mit einem HTA-Bericht liegt damit ein

	Si ces questions peuvent être considérées comme légitimes, par contre si la question véritable est l'économicité de tels traitements, toute conclusion va se heurter aux recommandations cliniques, au détriment d'une cohérence thérapeutique.	umfassender Überblick zu einer bestimmten Fragestellung vor. Ein wichtiger Baustein eines HTA's ist auch die Einbeziehung der Stakeholder. Hintergrund für die Beauftragung des HTA-Berichtes zu Olmesartan ist, dass die Wirksamkeit von Olmesartan (Fehlen von Studien zu harten Endpunkten wie kardiovaskuläre Ereignisse) und der Sicherheit in Zweifel gezogen wurde. Dies beruhend auf einer Entscheidung in Frankreich, Olmesartan aus der Erstattung zu streichen. Die Streichung aus der Erstattung erfolgte wegen eines erhöhten Risikos schwerer Enteropathien und fehlender Nachweise der Wirksamkeit von Olmesartan hinsichtlich Morbidität und Mortalität.
Stakeholder 6 curafutura	Grundsätzlich wurde der vorliegende HTA-Bericht professionell nach «state of the art» erstellt. Er ist logisch gegliedert, gut nachvollziehbar und gut verständlich	Vielen Dank. Keine Änderung der Autoren nötig.
Stakeholder 7 Schw. Gesellschaft für Kardiologie, Hypertonie und AGLA	The ESC/ESH Guidelines for hypertension (Williams B, Mancia G et al, EHJ 2018) suggest that the use of combination therapy should be increased to improve blood pressure control and patients' adherence to antihypertensive therapy. The Swiss Society of Hypertension, Swiss Society of Cardiology and AGLA share this suggestion and wish that the actual available combination of efficient and safe antihypertensive drugs remain on the market and if possible that more combination therapies will be available in the future. Unfortunately, many drugs have become unavailable in Switzerland and missing effective combination therapies could affect the quality of blood pressure control in our country in a negative way.	Thank you. No adaption from authors needed
Efficacy, Effectiveness & Safety - Methods		
Stakeholder 1 Menarini	-	-
Stakeholder 2 Daiichy	-	-
Stakeholder 3 santésuisse	Die Literaturrecherche zeigt deutlich, dass zu Olmesartan kaum Studien existieren, die relevante Endpunkte wie Mortalität und kardiale Morbidität untersuchen. Vielmehr wird lediglich die Blutdrucksenkung als Surrogatmarker genutzt, um deren Wirksamkeit über Wochen bis Monate zu beweisen. Langzeitdaten fehlen. Dasselbe gilt für die Sicherheit, wo trotz ausführlicher Recherche kaum Langzeitdaten existieren. Wie unter den allgemeinen Bemerkungen aufgeführt, wird die Frage der Dokumentation anderer Sartane hinsichtlich harter Endpunkt wie kardiale Mortalität nicht adressiert resp. nur in der Diskussion mit einem Satz erwähnt. Bereits im Scoping-Bericht hat santésuisse die Öffnung der Fragestellung in entsprechender Richtung angeregt, da auch im	Es ist nachvollziehbar, dass der Wunsch besteht, auch für die anderen Sartane eine vollständige Evidenzlage hinsichtlich harter Endpunkte zu kennen. Eine Einbeziehung von Studien zu Sartanen ohne Olmesartan war nicht Bestandteil des Auftrages bzw. der Forschungsfrage. Als zusätzliches Service wurde daher in der Diskussion beispielhaft auf drei diesbezügliche Publikationen (ohne Intervention Olmesartan) verwiesen.

	Antrag bereits dies als wichtige Frage formuliert wurde. Daher ist bei einer allfälligen Streichung nur schwer abschätzbar, ob andere Sartane eine bessere und robustere Datenlage speziell in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit aufweisen.	Keine Änderung der Autoren nötig.
Stakeholder 4 Schweizerische Gesellschaft Allgemeine Innere Medizin (SGAIM)	-	-
Stakeholder 5 Walliser Ärztegesellschaft	-	-
Stakeholder 6 curafutura	-	-
Stakeholder 7 Schw. Gesellschaft für Kardiologie, Hypertonie und AGLA	-	-
	Efficacy, Effectiveness & Safety – Results	
Stakeholder 1 Menarini	<p>Efficacy: "We agree with the results of the six meta-analysis comparing the systolic and diastolic blood pressure (BP) reduction with olmesartan versus others ARB, which demonstrated a superior or comparable efficacy of olmesartan."</p> <p>"With regard to cardiovascular (CV) events prevention, we recognize that BP value is a surrogate marker, but we would like to emphasize the strong clinical relevance of BP as it is independently and continuously related to the incidence of CV events¹⁻³ (stroke, myocardial infarction, heart failure and end-stage renal disease) in all age groups⁴, in all ethnic groups⁵ and for all BP grades⁶. Meta-analyses of RCTs including several hundred thousand patients have shown that a reduction in BP is associated with significant reductions in all-major cardiovascular events⁷⁻⁸. As clearly reported in the 2018 ESC/ESH guidelines for the management of hypertension, BP reduction and the rate of hypertension control are both key to evaluate the benefits of antihypertensive drugs on preventing hypertension-induced complications⁹.</p> <p>. Effectiveness: We fully support the findings of the report concerning the long-term outcomes, which are based on the results of a large retrospective cohort study¹⁰. As reported, olmesartan presented similar or superior cardiovascular prevention effect compared to others</p>	<p>We would like to kindly point out that our meta-analyses demonstrated rather a comparable efficacy than a superior efficacy of OLM versus other sartans.</p> <p>In detail, our result in the domain efficacy covers 14 meta-analyses (summarised in table 7, p. 41/42). Three of our meta-analyses show significant superiority of OLM as we concluded in the summary statement on efficacy, effectiveness and safety: "OLM lowered (systolic and diastolic) BP more effectively compared with LOS, and diastolic BP more effectively compared with IRB." (p. 49)</p> <p>Contrary, eleven meta-analyses did not show a significant superiority of OLM in blood pressure reduction: "For OLM versus VAL, AZI, CAN and TEL as well as OLM and HCTZ versus TEL and HCTZ, the results did not differ significantly." Additionally, we concluded that "Overall, the differences in the effect on BP between different ARBs were small (usually below 2 mmHg)." (p. 49)</p> <p>Overall, the statistical significant differences in the effect on BP between different ARBs were small (usually below 2 mmHg). However, we assessed the clinical relevance of blood pressure as less relevant compared to e.g. cardiovascular or cerebrovascular morbidity (cf. p. 27).</p>

	<p>sartans, particularly a lower risk in the composite CV endpoint when compared to losartan and irbesartan and a lower risk of acute ischemic heart disease when compared to valsartan. These real-world outcome evidences confirm the efficacy results of the BP meta-analysis done by the HTA authors</p> <p>Safety: We agree with the appraisal of enteritis ("sprue-like enteropathy", SLE) in the HTA report: 1. SLE is very rare (about 1:10,000), non-fatal and completely reversible upon discontinuation of the drug. Importantly, SLE is not specific for this particular sartan and has been reported in the literature with almost all other sartans^{11,12, 2}. The vast majority of studies – RCT, cohort studies, case-control studies, case reports - are of low quality. Their results are very heterogeneous and very difficult to interpret. 3. In October 2019, the FDA refused the US citizen petition to withdraw olmesartan for SLE risk as they evaluate the benefit/risk of olmesartan still highly favourable. "</p>	No adaption from authors needed
Stakeholder 2 Daiichy	same as Stakeholder 1	See above
Stakeholder 3 santésuisse	-	-
Stakeholder 4 Schweizerische Gesellschaft Allgemeine Innere Medizin (SGAIM)	-	-
Stakeholder 5 Walliser Ärztegesellschaft	<p>Efficacité : l'olmésartan a permis de réduire plus efficacement la pression artérielle par rapport au losartan et à l'irbesartan. Pour olmesartan versus valsartan, candesartan et telmisartan ainsi qu'olmesartan/hydrochlorothiazide versus telmisartan/hydrochlorothiazide, les résultats n'ont pas différé de manière significative.</p> <p>"Effectiveness" : l'olmesartan a réduit le risque des événements cardiaques (en particulier l'insuffisance cardiaque) plus efficacement que le valsartan, le losartan et l'irbesartan.</p> <p>Sécurité : les comparaisons ont révélé des profils de risque similaires pour l'olmesartan et les autres sartans dans le cadre du suivi à court et long terme.</p> <p>Coût-efficacité : l'olmesartan a été associé à des effets plus importants et à des coûts plus faibles que les autres sartans.</p>	<p>Im Detail können die Ergebnisse folgendermassen zusammengefaßt werden:</p> <p>Das Ergebnis in der Domäne Wirksamkeit umfasste 14 Meta-Analysen (siehe Tabelle 7, S. 41/42). Drei unserer Metaanalysen zeigen eine signifikante Überlegenheit von Olmesartan, wie wir in der zusammenfassenden Erklärung zu Wirksamkeit, Effektivität und Sicherheit feststellten: Olmesartan senkte den (systolischen und diastolischen) Blutdruck wirksamer im Vergleich zu Losartan und den diastolischen Blutdruck wirksamer im Vergleich zu Irbesartan (p. 49).</p> <p>Im Gegensatz dazu zeigten elf Meta-Analysen keine signifikante Überlegenheit von Olmesartan bei der Blutdrucksenkung: "Sowohl bei Olmesartan gegenüber Valsartan, Azilsartan, Candarsartan und Telmisartan als auch bei Olmesartan und Hydrochlorothiazid (Diuretika) gegenüber Telmisartan und Hydrochlorothiazid unterschieden sich die Ergebnisse nicht signifikant. Darüber hinaus kamen wir zu dem Schluss, dass "insgesamt die Unterschiede in der Wirkung auf den Blutdruck zwischen</p>

		<p>verschiedenen ARBs gering waren (gewöhnlich unter 2 mmHg)" (p. 49). Unabhängig davon, wie die klinische Relevanz der Blutdrucksenkung bewertet wird (wir stufen sie als weniger relevant ein als z.B. die direkt berichtete kardiovaskuläre Morbidität oder die zerebrovaskuläre Morbidität, vgl. S.27), waren die Unterschiede der Effekte in unseren Vergleichen daher bescheiden.</p> <p>In Bezug auf die Sicherheit deuten die Daten aus zwei Kohortenstudien darauf hin, dass Olmesartan im Vergleich zu den anderen Sartanen mit einem (mehr oder weniger klar definierten) erhöhten Risiko für Enteropathien assoziiert ist (sie deuten aber auch darauf hin, dass nicht nur Olmesartan mit einem Risiko für Enteropathien assoziiert ist), während zwei andere Kohortenstudien keinen signifikanten Unterschied fanden. Das absolute Risiko (nach verschiedenen Manifestationen) ist sehr gering (zwischen 0,05 und 2 Ereignissen pro 1'000 Teilnehmer pro Jahr).</p> <p>Die Kosten-Wirksamkeits-Analysen deuten darauf hin, dass Olmesartan im Vergleich zu Valsartan, Losartan und Irbesartan mit höheren Effekten und niedrigeren Kosten für kardiale Ereignisse verbunden ist. Jedoch zeigte die Sensitivitätsanalyse in einem pessimistischen Szenario dass Olmesartan nicht mehr kosteneffektiv gegenüber Valsartan, Losartan und Irbesartan ist.</p>
Stakeholder 6 curafutura	<p>Efficacy und Effectiveness sind gut abgebildet. Bezüglich Effectiveness kann allerdings kritisiert werden, dass Nachweise dafür vor allem bezüglich Reduktion des Blutdrucks gelingt, wenig in Bezug auf Morbidität und Mortalität oder Lebensqualität. Bezüglich Safety kann angemerkt werden, dass das Risiko von Enteropathien wohl erwähnt ist, das Ansteigen des Risikos mit zunehmender Behandlungsdauer basierend auf den vorliegenden zahlreichen Kohortenstudien mit inkonsistenten Ergebnissen, jedoch unterschätzt sein dürfte. U.a. hat gerade dies in Frankreich und Österreich zu einer Ablistung von Medikamenten mit dem Wirkstoff Olmesartan geführt. Diese Begründungen sind nicht (Österreich) oder nur sehr am Rande (Frankreich) in die Argumentation miteinbezogen worden</p>	<p>Bezüglich der Begründungen, die in Frankreich und in Österreich zum Delisting von Olmesartan geführt haben, ist anzumerken, dass in beiden Ländern dies aus Gründen möglicher Nebenwirkungen/Sicherheitsbedenken (Enteropathien) geschah. Die französische Entscheidung (Referenz 1 im gegenständlichen Bericht :“HAS. Olmetec. L’avis de la Commission de la transparence adopté le 18 février 2015 a fait l’objet d’une audition le 29 avril 2015. In: Haute Autorité de Santé, ed., 2015:37“) bezieht sich diesbezüglich im Wesentlichen auf eine „CNAMTS-Studie“, die mit Daten der französischen Sozialversicherung zwischen Jänner 2007 und Dezember 2012 Patienten mit ARB oder ACEI hinsichtlich des Auftretens von Enteropathien untersuchten. Diese „CNAMTS“ Studie wurde publiziert unter Basson et al. 2015, die im gegenständlichen Bericht eine von den sechs eingeschlossenen Kohortenstudien war, die zur Beurteilung der Enteropathien herangezogen und auf die u.a. in der Diskussion eingegangen wurde. Weitere neuere Langzeit-Studien (Dong, 2018; Malfertheiner, 2018; You, 2019) konnten hingegen keine signifikanten Zusammenhänge identifizieren (siehe Bericht 7.2.6 Findings Safety).</p> <p>Das Delisting in Österreich geschah auch aus Sicherheitsbedenken wegen Enteropathien und als eine wesentliche Studiengrundlage, wurde auch die Studie von Basson, 2015 herangezogen.</p>
Stakeholder 7 Schw. Gesellschaft	<p>Olmesartan (OLM) belong to the ARBs: These drugs were shown as effective drugs to reduce blood pressure and cardiovascular event</p>	<p>Thank you for your comments. For detailed results for efficacy please see answers to Stakeholder 1 (Menarini) and Stakeholder 5 (Walliser Ärztgesellschaft)</p>

für Kardiologie, Hypertonie und AGLA	<p>such as stroke and myocardial infarction and are currently used in patients with arterial hypertension, heart failure diabetes, and nephropathies. The efficacy of OLM in lowering blood pressure is well demonstrated and comparable to other ARBs as well as other antihypertensive drug classes. Side effects are quite seldom and completely reversible after stopping the drug administration (see attached editorial Burnier M et al, Blood Pressure 2020, DOI: 10.1080/08037051.2020.1726101)¹⁸.</p> <p>The HTA Report confirms that the absolute risk of enteropathies is very small (between 0.05 and 2 events per 1'000 participants per year). The available data included in the scoping letter confirmed the efficacy and safety of OLM.</p>	No adaption from authors needed
Cost-effectiveness model & budget impact - Methods		
Stakeholder 1 Menarini	<p>Based on the data considered by the authors to have the best quality, the cost-effectiveness analysis of olmesartan demonstrated lower costs for higher effects compared to valsartan, losartan and irbesartan. We wonder if the clinical effects analysed in the first part of the report (efficacy, effectiveness and safety) should have not provided enough robust information to build a decision analytic cost-utility model to estimate costs and quality-adjusted life years over a long-term time horizon. We think that such an alternative health economic approach would have generated more robust economic evidence and may have reinforced the favourable conclusions for olmesartan.</p> <p>Budget impact: We agree with the authors that a budget impact estimation of a potential delisting of olmesartan has to be based on the type of single pill combination (double or triple combination) and respecting the dose equivalence of the different sartans, defined by the estimated BP reduction of each dosing. Therefore, only the scenarios 2 and 3 are realistic and reflect medical relevant scenarios for clinical practice. Nevertheless, we <i>have identified some points that should be reflected and eventually adapted:</i></p> <p><input type="checkbox"/> The current budget impact considers drug costs and switching-related costs. However, as shown in other sections of the health economic evaluation, there are also costs related to more/fewer clinical events. These costs have to be included in the budget impact analysis in order to reflect all relevant costs from a health care payer</p>	<p>It was decided to use the effectiveness outcomes from the study of Swindle et al. for the cost-effectiveness calculations (study was analysed in first part of report). All other studies analysed exclusively efficacy-related surrogate parameters. Furthermore, from the seventeen RCTs that evaluated the efficacy of olmesartan at lowering blood pressure the following conclusions were drawn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - olmesartan lowered (systolic and diastolic) blood pressure more effectively compared with LOS, - olmesartan lowered diastolic blood pressure more effectively compared with IRB - compared with all other sartans, the results in lowering blood pressure did not differ significantly. <p>Therefore, calculations would have been associated with high uncertainty, too. Thus, to follow a pragmatic approach and use real-world data (and patient-relevant outcomes), the data from Swindle et al. was used.</p> <p>Budget impact:</p> <p>Thanks for your comments and suggestions. Please see answers below:</p> <p>It was decided not to include potential related more/fewer costs due to clinical events in budget impact analysis. The reason are on the one hand because the events were only available for some comparator products (VAL, LOS, IRB) and on the other hand because sensitivity analysis did not show a statistically significant difference in the occurrence of events (see. p. 68).</p>

	<p>perspective. Furthermore, a time-horizon longer than 1 year should have been considered to show the additional budget impact of a switch from olmesartan to other sartans.</p> <ul style="list-style-type: none"> □ By switching olmesartan to other sartans, the additional outpatient visits are assumed in the report with 0.191 visits per patient (based on Signorovitch et al. publication¹³). From clinical practice in Switzerland and based on the recommendations of the ESC/ESH guidelines, we consider that two or three times more visits should be more realistic in Switzerland. The budget impact due to additional outpatient visits is therefore currently underestimated, which increases the favourable budget impact for Olmesartan. □ In the report, cardiac event costs (so far only used in the cost-effectiveness analysis) are based on the publication from Brändle et al.¹⁴, where the costs were calculated based on data from the year 2006. In the last 14 years, however, the management of cardiac events has changed dramatically. Furthermore, the SwissDRG system was introduced in 2012 what likely influenced inpatient costs. Therefore, we suggest to estimate cardiac event costs with a proper, up-to-date bottom-up costing exercise, possibly using expert input, or to search for more recent costs from Switzerland. □ In addition, the indirect costs resulting from a potential loss/gain of productivity due to an uncontrolled BP are not taken into account. We would assume that the inclusion of these justified supplementary costs will result in an even higher budget impact when switching from olmesartan to other sartans. □ In the last regular price revision, which occurred in 2019, the prices of all sartans have been reviewed (changed prices as of December 1, 2019). Even if the HTA was conducted earlier, we request the current valid prices should be used to evaluate the budget impact. This is especially important since the loss of exclusivity (LOE) price check of olmesartan (LOE in February 2017) was first integrated in the 2019 price revision by the FOPH. The new enacted price reduction reduces the difference in treatment costs of olmesartan in comparison with the other patent expired sartans. The application of the current valid drug costs (www.spezialitätenliste.ch) should result in a reduction of the drug costs impact on total budget and be more favourable for olmesartan 	<p>The time horizon of the BIA with one year is considered appropriate, as a potential switchover will have an impact within one year at most. How prices and volumes of the comparator products will develop thereafter cannot be estimated reliably.</p> <p>Signorovitch et al.¹³ was the only empirically supported source (based on a cohort study in the US with more than 2.000 switchers), to provide evidence of additional physician visits after switching from one ARB to another, so this evidence was used.</p> <p>Even though we could have used more recent data (e.g. Swiss DRG data), the use of the data from Brändle et al. was considered as a pragmatic approach to obtaining more comprehensive treatment costs that occur in the outpatient and inpatient sector, they also include costs for elderly and nursing homes and costs for ambulance transport. No adaptations from authors needed</p> <p>Due to ISPOR Budget Impact Analysis - Principles of Good Practice a budget impact analysis: The impact of the (new) intervention on productivity, social services and other costs outside the health care system should not be included routinely, because these aspects are not generally relevant to the budget holder indirect costs are routinely not included. No adaptations from authors needed</p> <p>In Scenario 3 of the BIA the most recently available prices were used as of 1 August 2019. In December 2019 the HTA was already completed. In the discussion section a paragraph due to this issue was added.</p>
--	---	--

Stakeholder 2 Daiichy	Same comments as Stakeholder 1	See above
Stakeholder 3 santésuisse	Die gesundheitsökonomischen Berechnungen sind nachvollziehbar. Damit wird ein guter Überblick über die relevanten Kosten geschaffen.	Vielen Dank. Keine Änderung der Autoren nötig.
Stakeholder 4 Schweizerische Gesellschaft Allgemeine Innere Medizin (SGAIM)	-	-
Stakeholder 5 Walliser Ärztegesellschaft	Comment justifier qu'une étude pose la question du caractère "effectiveness" de molécules souvent indispensables afin d'atteindre les valeurs cibles recommandées ?	Siehe Kommentar zu Stakeholder 5 unter General Comments . Keine Änderung der Autoren nötig.
Stakeholder 6 curafutura	Wie in vielen anderen Fällen auch, ist die Übertragung gesundheitsökonomischer Analyseergebnisse auf die Situation in der Schweiz problematisch. Der von den Autoren gewählte Weg ist pragmatisch. Die drei Szenarien sind nachvollziehbar dargestellt, klare Schlussfolgerungen können jedoch nicht gezogen werden	Vielen Dank. Keine Änderung der Autoren nötig.
Stakeholder 7 Schw. Gesellschaft für Kardiologie, Hypertonie und AGLA	-	-
Cost-effectiveness model & budget impact - Results		
Stakeholder 1 Menarini	-	-
Stakeholder 2 Daiichy	-	-
Stakeholder 3 santésuisse	Die gesundheitsökonomischen Berechnungen sind nachvollziehbar. Damit wird ein guter Überblick über die relevanten Kosten geschaffen. Die Kosten, die Kosteneffizienz und der Budgeteffekt sind plausibel. Es zeigt sich, dass die Kosteneffizienz je nach Ereignis im Vergleich mit den anderen Sartanen sehr unterschiedlich ausfällt. Bei der Berechnung des Budgeteffekts wurden drei Szenarien verwendet. Die Wirkung einer Substitution von Olmesartan durch andere Sartane kann so differenzierter abgebildet werden.	Vielen Dank. Keine Änderung der Autoren nötig.
Stakeholder 4 Schweizerische Gesellschaft Allgemeine Innere Medizin (SGAIM)	-	-

Stakeholder 5 Walliser Ärztegesellschaft	Si les conclusions de cette étude ne semblent pas aller dans le sens d'une limitation de l'olmesartan, nous refuserions d'en tirer les conclusions que les autres sartans devraient être limités.	Siehe Kommentar zu Stakeholder 5 unter General Comments. Keine Änderung der Autoren erforderlich
Stakeholder 6 curafutura		
Stakeholder 7 Schw. Gesellschaft für Kardiologie, Hypertonie und AGLA	The HTA Report presents many possible scenarios and conclude that "the results of the cost-effectiveness calculations in the present report are not robust enough to draw any conclusion". Based on the experience of hypertension specialist the substitution of a drugs by another drug which belong to the same class means a sensible increase of physician work and has a high potential for a worst control of blood pressure than before. Data from France showed that switching from OLM to another ARB in patients well controlled on OLM led to uncontrolled hypertension in 20% of patients. In addition changing a long-term therapy has a negative impact on patients' adherence. All together, proposing such a change at country level could lead to a worsening of blood pressure control and an increase in hypertension-mediated organ damage or cardiovascular event. As such a change could be suggested just in case of serious concerns about efficacy and safety, which is not the case of OLM.	Thank you for your comments. Regarding to the mentioned data from Fance which showed that switching from OLM to another ARB led to uncontrolled hypertension in 20 % of patients we would like to complement, that this study was also included in our study, see e.g. page 74 social, ethical and legal results. "The end of OLM reimbursement in France in 2017 was accompanied by decreased BP control in those patients who were switched to an alternative ARB. However, it is worth noting that these results are based on only two home BP monitorings on OLM and a single home BP monitoring 4 weeks after the therapy switch (see Dufay et al. 2017). In contrast, a retrospective cohort study (Vegter et al. 2018) investigating compliance, persistence and switching patterns did not detect any significant variations between different ARBs. No adaption from authors needed
	Social, ethical, legal and organizational aspects - Methods	
Stakeholder 1 Menarini	-	-
Stakeholder 2 Daiichy	-	-
Stakeholder 3 santésuisse	-	-
Stakeholder 4 Schweizerische Gesellschaft Allgemeine Innere Medizin (SGAIM)	-	-
Stakeholder 5 Walliser Ärztegesellschaft	-	-
Stakeholder 6 curafutura	-	-
Stakeholder 7 Schw. Gesellschaft für Kardiologie,	-	-

Hypertonie und AGLA		
	Social, ethical, legal and organizational aspects - Results	
Stakeholder 1 Menarini	<p>Social/ethical/legal: The negative impact of a mandatory switching on hypertensive patients adherence is highlighted in the HTA report. In France, the switch to another ARB in well-controlled patients on olmesartan led to uncontrolled hypertension in 20% of patients¹⁵. It should be underlined that there is an increased risk for major cardiovascular events and particularly an increased risk of stroke in patients where the blood pressure levels are not promptly controlled¹⁶. The time taken to achieve BP control is an important determinant of clinical outcomes, especially in higher risk patients, with a shorter time to control associated with lower risk¹⁷.</p> <p>The report proposed to mitigate this negative impact on patients' adherence by education and motivation activities at HCP level but the potential supplementary costs of such activities are not described. The calculation in the budget impact model underestimates the costs of the additional doctors' visit as well as those educational activities as potential societal costs due to a loss of productivity. (cf. point 3.)</p> <p>In a recent editorial of Blood Pressure¹⁸, Burnier M. and other experts questioned whether it is ethically acceptable to destabilize 9'999 patients for one possible case of reversible easily diagnosed SLE</p> <p>Organisational: Olmesartan and valsartan are the only ARB that fulfil the last recommendation of ESC/ESH guidelines 2018 as well as the recommendation 2019 of the Swiss Society of Hypertension http://www.swisshypertension.ch/: starting hypertension treatment with a dual single pill combination and switching to a triple single pill combination if the hypertension is not enough controlled. With the recent nitrosamine contamination issue, particularly affecting valsartan worldwide, the potential unavailability of olmesartan will provide supplementary access issues at each stakeholder level (HCP, pharmacies, wholesalers and patients).</p>	<p>The results of the study from Dufay et al. 2018, mentioned in the HTA report (p.75), who investigated the switching of OLM to another sartan in France, however were only based on two home BP monitorings on OLM and a single home BP monitoring 4 weeks after therapy switch. We do not consider this as evidence base to justify the conclusion that 20% of patients have uncontrolled hypertension upon therapy switch leading to increased cardiovascular events. On the other hand, there are also studies available reporting that there were not any significant adherence problems (e.g. Vegter, 2011).</p> <p>Calculation budget impact: see answer above (budget impact analysis)</p> <p>Organisational: This issue is addressed on page 78 of the report: "Furthermore, if the triple combination OLM with HCTZ and CBBs was removed from the reimbursement list, only VAL with HCTZ and CBBs would be available as a substitute. If there were future problems with possible nitrosamine impurities in VAL products in Switzerland, no substitute would be available. Therefore, it is recommended to monitor recalls of VAL products and whether there are any delivery problems with this preparation". However until January 2020 no Valsartan preparations have been recalled by Swissmedic.</p>
Stakeholder 2 Daiichy	same as Stakeholder 1	see above
Stakeholder 3 santésuisse	<p>Social/ethical/legal: Die relevanten Fragen wurden adressiert. Von zentraler Bedeutung für die Compliance beim Wechsel der Medikation ist die Aufklärung des Patienten durch den Arzt. Dies ist eine der zentralen Erkenntnisse aus der Streichung von Medikamenten mit Olmesartan in Frankreich im Jahr 2017.</p> <p>Organisational: Die relevanten organisatorischen Aspekte wurden adressiert.</p>	Vielen Dank. Keine Änderung der Autoren nötig.
Stakeholder 4	-	-

Schweizerische Gesellschaft Allgemeine Innere Medizin (SGAIM)		
Stakeholder 5 Walliser Ärztesgesellschaft	<p>Social/ethical/Legal: Pour éviter les problèmes d'adhésion aux médicaments, une information des médecins sur les alternatives de traitement et les doses équivalentes disponibles de sartans alternatifs seraient utiles.</p> <p>Cependant, la substitution de l'olmesartan pour une autre substance, même moins chère mais potentiellement moins efficace, n'est pas admissible sur le seul point de vue économique. Le médecin doit garder la possibilité du choix thérapeutique qu'il juge le mieux adapté pour son patient</p> <p>Organisational: Si nous ne mettons pas en doute le sérieux de la méthodologie et les critères utilisés, les questions auxquelles cette étude veut répondre ne sont pas applicables, tout au moins si les conclusions iraient dans le sens d'une restriction de cette molécule. Une limitation entrerait en contradiction avec les études cliniques et recommandations internationales et nationales concernant la prise en charge des patients hypertendus.</p>	Siehe Kommentar zu Stakeholder 5 unter General Comments . Keine Änderung der Autoren nötig
Stakeholder 6 curafutura	<p>1. Social/ethical/legal: 1. Dass ein Ablisten von Medikamenten zumindest kurzfristig zu Problemen der Compliance und Adherence führen, ist klar. Derartige Schritte müssen kommunikativ begleitet werden. Diese stellen jedoch nach einer kurzen Periode der Unsicherheit kein Problem mehr dar. In diesem Bericht scheint uns dieser Aspekt überzeichnet zu sein.</p> <p>2. Organisational: Die im letzten Jahr festgestellten Verunreinigung von Valsartan-Produkten scheint uns bezüglich längerfristiger Versorgungssicherheit ebenfalls überbewertet. Auch hier haben sich Qualitätsverbesserungen ergeben und alternative Produktionsstätten etabliert. Die Annahme, dass im ersten Behandlungsjahr alle 2 Monate ein Arztbesuch anfällt ist aufgrund der uns vorliegenden Zahlen eher zu hoch gegriffen. Hier empfiehlt es sich weitere Sensitivitätsberechnungen durchzuführen.</p>	<p>Vielen Dank für Ihre Kommentare. Dazu möchten wir festhalten, dass es im HTA-Bericht um die Phase der Umstellung (die innerhalb längstens eines Jahres) abgeschlossen sein sollte (vermutlich sogar früher) geht. Nach der zur Verfügung stehenden Literatur ist es in dieser Phase wichtig derartige Schritte kommunikativ zu begleiten. Wie Sie auch feststellen, wird dieses Problem längerfristig nicht bestehen.</p> <p>Vielen Dank für Ihre Kommentare. Die Studie weist darauf hin, dass das Problem der Verunreinigungen im Auge behalten werden sollte (hier auch kurzfristig- bis mittelfristiger Horizont).</p> <p>Die Aussage, dass "alle 2 Monate ein Arztbesuch anfällt" ist in der Studie nicht getroffen worden. "The study (Anm. Signorovitch et al) documented 19.1 additional outpatient visits per 100 patients (=0.191 additional visits per patient). The ESC/ESH guidelines also state that "after initiation of antihypertensive drug therapy, it is important to review the patient at least once within the first 2 months (d.h. zumindest 1 x innerhalb der ersten 2 Monate) to evaluate the effects on BP and assess possible side effects until BP is under control, the frequency of review will depend on the severity of hypertension", siehe HTA-Bericht S. 79 (Findings organisational issues).</p> <p>Keine Änderungen der Autoren erforderlich</p>

<p>Stakeholder 7 Schw. Gesellschaft für Kardiologie, Hypertonie und AGLA</p>	<p>1. Social/ethical/legal: We agree that no data directly addressing legal, social or ethical issues related to OLM therapy in Switzerland are available. As already mentioned, patients' adherence to blood pressure medication may be negatively influenced by medication switching. In addition as underlined by the ESC/ESH Guidelines for hypertension, the possibility of a two or three drugs combination is a factor, which increases adherence. Together with Valsartan, OLM is the only ARB that in Switzerland fulfils ESC/ESH guidelines recommending starting treatment of hypertension with a dual single pill combination as the first step and following with a triple single pill combination as second step in most hypertensive patients. In Switzerland the communication doctor-patient is of high-level, nevertheless changing therapy is a difficult and sometimes long-lasting process even if the change is based on clear and strong arguments. Substituting OLM by other drugs in absence of clear data is an ethical issue. Switching from OLM to an alternative ARBs would need not only more frequent visits to their physician during the time from switch to normalization of blood pressure under the new therapy (as such for many patients this could last more than one year) but also an increased work for physicians who will need to identify and inform timely any patients who is in need of a change.</p> <p>2. Organizational: Switching from OLM to an alternative ARBs would need not only more frequent visits to their physician during the time from switch to normalization of blood pressure under the new therapy (as such for many patients this could last more than one year) but also an increased work for physicians who will need to identify and inform timely any patients who is in need of a change.</p>	<p>Thank you for your comments. We have addressed potential adherence problems in the report on page 74: "In general, the patient-physician relationship is frequently cited as an important factor influencing adherence to treatment. Specifically, communication skills, trust in the physician and overall patient satisfaction have been found to be associated with greater adherence. Other factors that are believed to have a positive effect on adherence include confidence in the health system, routine visits to the same service or doctor and the number of visits. These findings should be taken into account to mitigate the potential negative consequences of delisting OLM from reimbursement" and for drugs combination on page 75 "However, the only other 3-drug fixed-dose combination therapy currently available in Switzerland is for VAL, which might have a negative impact on access for patients on multidrug regimes in case OLM reimbursement was ceased. Compared with extemporaneous combinations, fixed-dose combinations are associated with improved adherence because they reduce the complexity of the therapeutic scheme".</p> <p>No adaptations from authors needed.</p>
Discussion & Conclusion		
<p>Stakeholder 1 Menarini</p>	<p>Despite some limitations, the HTA results confirm a positive efficacy, effectiveness and safety profile, as well as lower cardiac event costs for olmesartan compared to other sartans. Furthermore, the currently presented budget impact of replacing olmesartan with other sartans was positive for olmesartan in the relevant scenarios (switching should lead to additional costs). However, the budget impact was likely underestimated as costs related to more/fewer clinical events and indirect costs have not been considered. Based on the positive results regarding each HTA research domain and considering the questionable ethical aspect of making olmesartan unavailable for Swiss hypertensive patients, A. Menarini as Marketing Authorisation Holder of olmesartan proposes to maintain the current reimbursement condition of olmesartan mono- and combination therapy.</p>	<p>See answer to Stakeholder 1: Cost-effectiveness model & budget impact - Methods</p>

Stakeholder 2 Daichy	Same as Stakeholder 1	See above
Stakeholder 3 santésuisse	<p>Die relevanten Punkte des HTA werden diskutiert. Es bestehen Lücken bei epidemiologischen Daten hinsichtlich der langfristigen Wirksamkeit der Behandlung. Es ist davon auszugehen, dass diese Lücke im aktuellen Umfeld nicht geschlossen wird. Solange die Behandlungen von der OKP vergütet werden, hat die Zulassungsinhaberin keinen Anreiz, zusätzliche Langzeitstudien durchzuführen. Erschwerend kommt dazu, dass die Produkte mit Olmesartan nicht mehr patentgeschützt sind.</p> <p>Die Probleme hinsichtlich der Verunreinigung von Valsartan durch Nitrosamin bei der Herstellung sollte im Hinblick auf eine mögliche Substitution von Medikamenten mit Olmesartan im Auge behalten werden.</p> <p>Die Zusammenfassung ist nachvollziehbar. Die aktuelle Datenlage zeigt ein differenziertes Bild der Wirkung von Medikamenten mit Olmesartan (Mono- und Kombinationsprodukte). Gewisse Sicherheitsrisiken konnten nicht ausgeräumt werden. Eine Einschränkung der Vergütung von Olmesartan ist deshalb angebracht.</p>	<p>Vielen Dank für Ihr positives Feedback. Keine Änderung der Autoren erforderlich</p>
Stakeholder 4 Schweizerische Gesellschaft Allgemeine Innere Medizin (SGAIM)	-	-
Stakeholder 5 Walliser Ärztegesellschaft	<p>L'étude actuelle pose la question avouée de l'efficacité et sécurité, mais aussi de l'économicité de l'olmesartan dans la prise en charge des patients hypertendus. En acceptant ce type d'étude, on pourrait voir le risque de remettre en question de multiples thérapies. Ce genre d'étude est un réel danger de voir un système imposer aux médecins des choix thérapeutiques sur des impératifs financiers, et ses conclusions vont se heurter aux recommandations cliniques, au détriment d'une cohérence clinique et du respect des recommandations.</p> <p>Nous nous permettons ainsi de conclure que ce type de "scoping report" HTA concernant des médicaments reconnus n'est pas adapté ni adaptable à la clinique et ne doit pas être reconduit pour d'autres substances, car il n'est pas adéquat d'utiliser des données secondaires pour définir l'économicité d'un traitement.</p>	<p>Siehe Kommentar zu Stakeholder 5 unter General Comments. Keine Änderung der Autoren nötig</p>
Stakeholder 6 curafutura	<p>Aufgrund der etwas heterogenen Datenlage und der präsentierten Ergebnisse sind eindeutige Schlussfolgerungen nicht wirklich möglich. Der Ruf nach mehr Studien, welche Olmesarten nicht nur bezüglich</p>	<p>Siehe Antwort zu Stakeholder 6 unter Efficacy, Effectiveness & Safety – Result</p>

	<p>Blutdruckreduktion, sondern auch bezüglich anderer Endpunkte (Morbidität, Mortalität und Lebensqualität untersuchen ist verständlich.</p> <p>Wir bedauern daher sehr, dass die Begründungen, welche in Frankreich und Österreich zur Ablistung geführt haben, nicht berücksichtigt und nicht vertieft diskutiert worden sind. Es scheint etwas, dass der Mut zu Empfehlungen fehlt und es ist zu hoffen, dass die Überlegungen aus Frankreich und Österreich Eingang in das Appraisal finden.</p>	
<p>Stakeholder 7 Schw. Gesellschaft für Kardiologie, Hypertonie und AGLA</p>	<p>The HTA Report showed that OLM is an effective drug for reducing blood pressure and related organ damages and cardiovascular events, and the incidence of adverse effects such as enteropathies is very low. As such, the benefit/risk of OLM-based therapies remains highly favorable.</p> <p>On the other side, the risk associated with a substitution of OLM by other drugs are quite concrete and high. If we consider that blood pressure control in Switzerland is not yet under due control it seems unwise to destabilize a substantial portion of adequately treated hypertensive patients/subjects through a compulsive/by law change of therapy.</p> <p>Based on these data we do not see any reason to take away from Swiss hypertensive patients the possibility to be treated with OLM in monotherapy or as part of a two or three drugs combination.</p>	<p>Thank you for your comments.</p> <p>No adaptations from authors needed</p>

References

1. Lewington S et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913
2. Lip GYH et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRs), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3:235–250
3. Gottesman RF et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol* 2017; 74:1246–1254.
4. Vishram JK et al. MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension* 2012; 60:1117–1123
5. Brown DW et al. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007; 20:338–341.
6. Thomopoulos C et al. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects at different baseline and achieved blood pressure levels – overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2296-2304
7. Ettehad D et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:957–967
8. Rapsomaniki et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383:1899–1911
9. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953–2041
10. Swindle JP et al. Long-term clinical and economic outcomes associated with angiotensin II receptor blocker use in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(9): 1719-1731.
11. Wenzel RR et al. Association of sprue-like enteropathy and angiotensin receptor-1 antagonists. *Wien Klin Wochenschr.* 2019; 131(19-20):493-501. 6
12. Zanelli, M, A Negro, R Santi, et al. Letter: sprue-like enteropathy associated with angiotensin II receptor blockers other than olmesartan. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46(4): 471-3.
13. Signorovitch et al. Economic impact of switching from valsartan to other angiotensin receptor blockers in patients with hypertension. *Current Medical Research and Opinion* 2010; 26(4):849- 60.
14. Brändle et al. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glyce-mic control in Switzerland. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2011; 49(3):230.
15. Dufay A. et al. The repercussion of stopping reimbursement of olmesartan on antihypertensive drugs prescription and blood pressure control of treated hypertensive patients in France. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2018; 67(3):149-53.
16. Julius S et al. for the VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
17. Xu W et al. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015; 350: h158
18. Burnier M. et al. How to deal with the occurrence of rare drug-induced adverse events: the example of sprue-like enteropathy induced by olmesartan medoxomil and other angiotensin-receptor blockers. *Blood Pressure*, DOI: 10.1080/08037051.2020.1726101