



## Rekomendacja nr 129/2014

z dnia 26 maja 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Zofenil 7,5  
(zofenoprilum calcium), tabletki powlekane 7,5 mg, opakowanie 28  
tabletek EAN 5909991129330 oraz Zofenil 30 (zofenoprilum  
calcium), tabletki powlekane 30 mg, opakowanie 28 tabletek EAN  
5909991129439 we wskazaniach: leczenie łagodnego  
i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego; leczenie  
wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca  
lub bez nich**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Zofenil (zofenoprilum calcium), we wskazaniach:

- leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego;
- leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich.

Substancja zofenopryl powinna zostać umieszczona w grupie limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na co najmniej podobną skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu do komparatorów we wskazaniu: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.

W badaniach dotyczących nadciśnienia tętniczego porównujących zofenopryl z antagonistami wapnia, diuretykami tiazydowymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami receptora angiotensyny II nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami. Wskazuje to na porównywalną do komparatorów skuteczność wnioskowanej technologii.

**Jednocześnie Prezes Agencji**, uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują również na co najmniej podobną skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu do



komparatorów we wskazaniu: leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich.

Wyniki badania przeprowadzonego na pacjentach z ostrym zawałem serca wykazały, że stosowanie wnioskowanej terapii w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w porównaniu do ramiprylu w skojarzeniu z ASA istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim w tym przypadku był złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych. Badanie na podobnej populacji nie wykazało różnic istotnych statystycznie pomiędzy stosowaniem zofenoprylu, a lizynoprylu w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było wystąpienie ostrej hipotensji.

Większość ekspertów klinicznych zaleca stosowanie zofenoprylu w obu analizowanych wskazaniach.

Zgodnie z zapisami Ustawy refundacyjnej lek powinien być umieszczony na wykazie z 30% odpłatnością, ale należy zaznaczyć, że inhibitory konwertazy angiotensyny obecne aktualnie na wykazie leków refundowanych w ocenianych wskazaniach dostępne są za odpłatnością ryczałtową.

Wyniki wariantu analizy wpływu na budżet zakładającego zastosowanie odpłatności ryczałtowej Zofenilu wskazują, że zmiana ta

### Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- Zofenil 7,5 (zofenopryl), 28 tabletek powlekanych 7,5 mg, EAN 5909991129330 –
- Zofenil 30 (zofenopryl), 28 tabletek powlekanych 30 mg, EAN 5909991129439 –

Proponowana kategoria dostępności: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta:

### Problem zdrowotny

Zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI – ang. *non-ST-segment elevation myocardial infarction*) to ostry zespół wieńcowy doprowadzający do martwicy mięśnia sercowego przejawiającej się wzrostem stężenia markerów martwicy (troponin sercowych) we krwi, bez świeżego uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (EKG).

Zawał serca z uniesieniem ST (STEMI – ang. *ST-segment elevation myocardial infarction*) to zespół kliniczny spowodowany zwykle ustaniem przepływu przez tętnicę wieńcową wskutek jej zamknięcia, doprowadzający do martwicy mięśnia sercowego przejawiającej się wzrostem stężenia jej markerów we krwi i przetrwałym uniesieniem odcinka ST w EKG.

Wśród chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi chorzy z NSTEMI stanowią 21-30%. Częstość występowania ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (niestabilnej dławicy

piersiowej i NSTEMI) szacuje się na >100 tys. przypadków rocznie. Kobiety stanowią 35-30% chorych z NSTEMI.

Cele leczenia chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST to:

- przeciwdziałanie niedokrwieniu mięśnia sercowego przez podanie morfiny, azotanów,  $\beta$ -blokerów, blokerów kanału wapniowego, inhibitorów ACE, przeprowadzenie zabiegu rewaskularyzacyjnego;
- stabilizacja blaszki miażdżycowej przez podanie  $\beta$ -blokerów, inhibitorów ACE i statyn;
- działanie przeciwzakrzepowe przez podanie kwasu acetylosalicylowego, kłopidogrelu, prasugrelu, tikagrelu, abciksymabu, tirofibanu, eptifibatydu i leków przeciwkrzepliwych;
- prewencja wtórna.

Okolo jedna trzecia chorych z zawałami serca to chorzy ze STEMI. W Polsce rocznie hospitalizuje się okolo 50 tys. chorych ze STEMI. Leczenie przedszpitalne STEMI obejmuje podanie kwasu acetylosalicylowego i ewentualne leczenie fibrynolityczne. Celem leczenia szpitalnego jest przywrócenie przepływu krwi przez tętnicę nasierdziową odpowiedzialną za zawał i perfuzji mięśnia sercowego. U wszystkich chorych ze STEMI powinno się jak najwcześniej zastosować optymalne leczenie reperfuzyjne, uwzględniając wskazania i przeciwwskazania. Podaje się tlen, azotany, morfinę, leki przeciwplatekcyjne,  $\beta$ -bloker, blokery kanału wapniowego, inhibitory ACE, leki przeciwkrzepliwie i leki uspokajające. Leczenie po wypisie ze szpitala obejmuje zaprzestanie palenia tytoniu, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, szczepienie przeciwko grypie i przewlekłe leczenie farmakologiczne w celu prewencji wtórnej (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, tikagrelor, prasugrel,  $\beta$ -bloker, inhibitory ACE, statyny, blokery receptora angiotensynowego, antagoniści aldosteronu).

Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenia fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w pierwotnym nie udaje się wykryć jednoznacznej przyczyny.

Według badań NATPOL 2011 rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej dorosłych Polaków (<80 r.ż.) wynosi 32%, częściej chorują mężczyźni (35% vs. 29%), wykrywalność nadciśnienia tętniczego wynosi 70%, a odsetek chorych z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym – 26%.

W leczeniu ze wskazań nagłych i pilnych o sposobie postępowania decydują wysokość ciśnienia tętniczego, rodzaj powikłań narządowych, wiek chorego i choroby współistniejące. Leczenie przewlekłe nadciśnienia tętniczego obejmuje zmianę stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych i zwalczanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – w razie wskazań leczenie hipolipemizujące i przeciwplatekcyjne. Główne grupy leków przeciwnadciśnieniowych, uznanych w wytycznych jako podstawowe do stosowania w monoterapii i leczeniu skojarzonym, to diuretyki,  $\beta$ -bloker, blokery kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensynowego. Skuteczność tych grup w obniżaniu ciśnienia tętniczego i zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego jest podobna.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Korzystne działanie produktu leczniczego Zofenil w nadciśnieniu tętniczym i ostrym zawał serca jest w głównej mierze efektem zahamowania czynności układu renina – angiotensyna – aldosteron w osoczu. Następstwem zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny jest zwiększenie aktywności tkankowych i osoczowych układów kalikreina-kinina, przyczyniających się, na drodze aktywacji układu prostaglandyn, do rozkurczu mięśniówki gładkiej ścian naczyń i ich rozszerzenia (wazodylatacji).

Wniosek dotyczy wszystkich wskazań zarejestrowanych:

- leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego;

- leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich (podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego).

### Alternatywna technologia medyczna

Jako alternatywne technologie medyczne wnioskodawca wskazał w przypadku populacji chorych z pierwotnym łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym: inne inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE – ang. *Angiotensin Converting Enzyme*), a także pozostałe leki pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym (diuretyki, beta-blokery, blokery kanału wapniowego i antagonisty angiotensyny II), a w przypadku pacjentów z zawałem serca: inne inhibitory ACE z zarejestrowanym wskazaniem w leczeniu ostrego zawału serca.

### Skuteczność kliniczna

#### Skuteczność kliniczna w populacji pacjentów z ostrym zawałem serca

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego zastosowania zofenoprylu w populacji pacjentów z zawałem mięśnia sercowego włączono 5 badań:

- trzy badania porównujące zofenopryl z placebo – badania SMILE PILOT, SMILE i SMILE ISCHEMIA,
- jedno badanie porównujące zofenopryl z lizynoprylem – SMILE 2,
- jedno badanie porównujące zofenopryl z ramiprylem – SMILE 4.

Wobec istnienia bezpośrednich porównań z dwoma dominującymi na rynku inhibitorami ACE, nie zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego zofenoprylu z kaptoprylem i trandolaprylem (np. poprzez placebo).

#### *Zofenopryl vs placebo*

Podczas pierwszego tygodnia terapii pacjentów z ostrym zawałem serca, wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść zofenoprylu w porównaniu do placebo w zakresie:

- zapobiegania wystąpieniu niewydolności serca: iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wyniósł 0,31 (0,10; 1,00),  $p=0,051$ , różnica ryzyka (RD – ang. *risk difference*) -0,08 (-0,15; 0,00),  $p=0,038$ , oraz oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (NNT – ang. *number needed to treat*) 13,00 (6,7; 238,2);
- zapobiegania występowaniu dławicy piersiowej: OR=0,26 (0,12; 0,59),  $p=0,001$ , RD=-0,18 (-0,29; -0,08),  $p<0,001$ , NNT 5,47 (3,5; 12,4);
- zapobiegania arytmii komorowej: OR= 0,44, (0,21; 0,95),  $p=0,035$  i RD=-0,11, (-0,22; -0,01),  $p=0,030$ , NNT 8,76 (4,6; 90,8);

Zofenopryl w porównaniu do placebo wiązał się z częstszym występowaniem ostrej, odwracalnej hipotensji: OR=2,82 (1,05; 7,59),  $p=0,040$  i RD=0,09 (0,01; 0,17),  $p=0,033$ .

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów ze świeżym zawałem serca, którzy zmarli podczas 6-tygodniowej terapii zofenoprylem lub placebo, OR=0,77, (0,52; 1,12),  $p=0,172$ , RD=-0,02 (-0,04; 0,01),  $p=0,171$ , natomiast odsetek zgonów oceniany po 48 tygodniach od zakończenia tej terapii był istotnie statystycznie niższy w grupie wcześniej leczonych zofenoprylem w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, OR=0,67, (0,49; 0,92),  $p=0,012$ , RD=-0,04, (-0,07; -0,01),  $p=0,011$ .

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów przyjmujących zofenopryl lub placebo dla następujących punktów końcowych:

- dorzut zawału serca OR=1,02, (0,14; 7,39), p=0,984, RD=0,00, (-0,04; 0,04), p=0,984
- zapalenie osierdzia OR=0,90, (0,33; 2,43), p=0,833, RD=-0,01, (-0,08; 0,07), p=0,833
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych:
  - 12 miesięcy: OR=0,72, (0,28; 1,87), p=0,499, RD=-0,03, (-0,11; 0,05), p=0,497,
  - 6 miesięcy: OR=0,19, (0,01; 4,03), p=0,288, RD=-0,01, (-0,03; 0,00), p=0,155,
  - Metaanaliza: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR=0,61, (0,25; 1,50), p=0,28, RD=-0,02, (-0,05; 0,01), p=0,28 (przy interpretacji metaanalizy należy mieć na uwadze jej ograniczenia wynikające z różnic w analizowanej populacji i czasie obserwacji).
- zgon z powodu aktywności elektrycznej bez tętna: OR=1,02, (0,06; 16,53), p=0,989, RD=0,00, 95% CI=(-0,03; 0,03), p=0,989,
- zgon z powodu wstrząsu kardiogenego: OR=0,33, (0,03; 3,26), p=0,345, RD=-0,02, (-0,06; 0,02), p=0,319,
- nagły zgon: OR=0,50, (0,09; 2,79), p=0,430, RD=-0,02, (-0,07; 0,03), p=0,419.
- ponowny zawał serca zakończony zgonem: OR= 0,63, (0,21; 1,94), p=0,423, RD=0,00, (-0,01; 0,01), p=0,418,
- dorzut zawału serca zakończony zgonem: OR=0,99, (0,14; 7,18), p=0,991, RD=0,00, (-0,04; 0,04), p=0,991.
- dorzut zawału serca: OR= 0,48, (0,09; 2,71), p=0,408, RD=-0,02, (-0,07; 0,03), p=0,399,
- ponowny zawał serca:
  - w okresie 6 tygodni: OR=0,81, (0,42; 1,57), p=0,531, RD=0,00, (-0,02; 0,01), p=0,530,
  - w okresie 6 miesięcy: OR=2,01, (0,18; 22,41), p=0,570, RD=0,01, (-0,01; 0,03), p=0,562,
  - metaanaliza: OR=0,86, (0,46; 1,63), p=0,65, RD=-0,00, (-0,02; 0,01), p=0,65, należy mieć jednak na uwadze jej ograniczenia wynikające z różnego czasu trwania terapii i nieco innej populacji (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca).

Zofenopryl w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zmniejszał częstość występowania:

- zgonu lub ostrej niewydolności serca, OR=0,65 (0,45; 0,93), p=0,017, RD=-0,03 (-0,06; -0,01), p=0,016.
- złożonego punktu końcowego całkowite obciążenie niedokrwieniem, OR=0,46, (0,28; 0,75), p=0,002, RD=-0,16, (-0,25; -0,06), p=0,001.
- zdarzeń sercowo-naczyniowych względem grupy otrzymującej placebo: OR=0,32, (0,14; 0,75), p=0,008 i RD=-0,08, (-0,14; -0,02), p=0,006.
- niewydolności serca w:
  - 6-tygodniowym okresie obserwacji: OR=0,62, (0,45; 0,86), p=0,004, RD=-0,05, (-0,08; -0,02), p=0,003
  - 6-miesięcznym okresie obserwacji: OR=0,07, (0,00; 1,29), p=0,074, RD=-0,03, (-0,06; -0,01), p=0,013.

Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w porównaniu zofenoprylu do placebo w odsetku pacjentów z niewydolnością serca w 12-miesięcznej obserwacji, OR=0,65, (0,11; 4,00), p=0,644, RD=-0,01, (-0,06; 0,04), p=0,641.

Metaanaliza wykazała istotną statystycznie redukcję w zakresie zapobiegania niewydolności serca w grupie otrzymującej zofenopryl w porównaniu do placebo: OR= 0,59, (0,43; 0,80), p<0,001 i RD=-0,04,

(-0,07; -0,02),  $p < 0,001$ ; należy mieć jednak na uwadze jej ograniczenia wynikające z różnic w czasie obserwacji (od 6 tygodni do 12 miesięcy) i populacji (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca).

W grupie otrzymującej zofenopryl w porównaniu do placebo obserwowano zmniejszenie ryzyka w zakresie występowania: niewydolności serca od łagodnej do umiarkowanej:  $OR=0,68$ , (0,47; 0,99),  $p=0,042$ , a także ciężkiej niewydolności serca:  $OR=0,53$ , (0,29; 0,96),  $p=0,037$ .

Zofenopryl istotnie statystycznie w porównaniu do placebo zmniejszał ryzyko wystąpienia ataków dławicy piersiowej:

- podczas 12-miesięcznej obserwacji:  $OR=0,41$ , (0,17; 0,96),  $p=0,041$ ,  $RD=-0,11$  (-0,21; -0,01),  $p=0,035$ ,
- podczas testu wysiłkowego:  $OR=0,31$ , (0,11; 0,88),  $p=0,028$ ,  $RD=-0,07$ , (-0,12; -0,01),  $p=0,020$ .

Wśród pacjentów ze świeżym zawałem serca, w 12-miesięcznej obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetkach pacjentów, u których wykonano pomostowanie aortalno-wieńcowe lub przeszskórną angioplastykę wieńcową,  $OR=1,13$ , (0,41; 3,06),  $p=0,817$ ,  $RD=0,01$ , (-0,07; 0,09),  $p=0,817$ .

Wśród pacjentów z przebyłym zawałem serca oceniano konieczność przeprowadzenia przeszskórnej angioplastyki wieńcowej lub pomostowania aortalno-wieńcowego. W ciągu 6 miesięcy terapii odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeprowadzenia wyżej wymienionych zabiegów, był wyższy wśród przyjmujących placebo w porównaniu do odsetka w grupie przyjmującej zofenopryl. Wynik był istotny statystycznie w przypadku różnicy ryzyka,  $RD= -0,07$ , (-0,13; 0,00)  $p= 0,048$ , natomiast iloraz szans nie osiągnął istotności statystycznej,  $OR=0,48$ , (0,23; 1,01),  $p=0,053$ . Metaanaliza obu badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w konieczności przeprowadzenia wyżej wymienionych zabiegów.

Terapia zofenoprylem wiąże się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem hipotensji  $OR=2,10$ , (1,54; 2,86),  $p < 0,001$ ,  $RD=0,08$ , (0,05; 0,11),  $p < 0,001$  w porównaniu do placebo.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania w porównaniu do placebo (dość szerokie przedziały ufności dla wartości OR uniemożliwiają wnioskowanie o różnicy pomiędzy terapiami):

- ostrej hipotensji,  $OR=0,97$ , (0,14; 6,98),  $p=0,977$ ,  $RD=0,00$ , (-0,02; 0,02),  $p=0,977$
- objawowej hipotensji po pierwszej dawce zofenoprylu prowadzącej do przerwania badania,  $OR=1,42$ , (0,80; 2,51),  $p=0,230$ ,  $RD=0,01$ , (-0,01; 0,03),  $p=0,228$
- ostrej hipotensji po pierwszej dawce zofenoprylu prowadzącej do przerwania badania,  $OR=2,55$ , (0,49; 13,18),  $p=0,264$ ,  $RD=0,00$ , (0,00; 0,01),  $p=0,249$ .

W zakresie wpływu leczenia zofenoprylem lub placebo na wynik EKG wykazano, iż:

- średnie maksymalne obniżenie odcinka ST był istotnie statystycznie większe w grupie przyjmujących placebo,  $MD=-1,00$  mm, (-1,26 ; -0,74),  $p < 0,001$ ;
- odcinek ST był obniżony istotnie statystycznie dłużej w grupie placebo,  $MD=-15,60$  min, (-18,05 ; -13,15),  $p < 0,001$ .
- podczas 24-godzinnego EKG:
  - odsetek pacjentów z obniżeniem odcinka ST był istotnie statystycznie niższy w grupie pacjentów przyjmujących zofenopryl w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo:  $OR=0,42$ , (0,23; 0,78),  $p=0,006$  i  $RD=-0,11$ , (-0,19; -0,04),  $p=0,005$ .
  - pacjentów z incydentem niedokrwinnym widocznym podczas EKG był istotnie statystycznie mniejszy odsetek wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do odsetka w grupie placebo, 12% vs 26,3%,  $OR=0,38$ , (0,21; 0,68),  $p=0,001$  i  $RD=-0,14$ , (-0,23; -0,06),  $p=0,001$ .

- uniesienie odcinka ST podczas 24-godzinnego EKG występowało rzadziej w grupie otrzymujących zofenopryl w porównaniu do odsetka w grupie placebo, 1,2% vs 4,2%, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.
- podczas EKG wykonywanego w trakcie testu wysiłkowego:
  - średnie maksymalne obniżenie odcinka ST było większe w grupie przyjmujących placebo: MD=-0,80 mm, (-0,96 ; -0,64), p<0,0001.
  - czas do wystąpienia niedokrwienia był istotnie dłuższy w porównaniu do wyniku osiągniętego w grupie placebo: MD=2,50 min, (1,83; 3,17), p<0,001.
  - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano obniżenie odcinka ST widoczne w EKG podczas testu wysiłkowego, był istotnie niższy w grupie przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do grupy placebo, OR=0,49, (0,25; 0,96), p=0,037 i RD=-0,08, (-0,16; -0,01), p=0,033.
  - odsetek pacjentów z niedokrwieniem widocznym w EKG podczas testu wysiłkowego był istotnie niższy w grupie przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do grupy placebo: OR=0,48, (0,25; 0,93), p=0,029 i RD=-0,09, (-0,17; -0,01), p=0,025.

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy zofenoprylem a placebo w zakresie takich punktów końcowych jak: zdarzenia mózgowo-naczyniowe; arytmia podczas testu wysiłkowego; występowanie niewydolności serca, a także jej pogorszenie o co najmniej jeden stopień w skali NYHA (New York Heart Association); nadciśnienie tętnicze; frakcja wyrzutowa lewej komory – wartość końcowa po 6 miesiącach terapii.

#### *Zofenopryl vs lizynopryl*

Analiza skuteczności 6-tygodniowej terapii zofenoprylem i lizynoprylem nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie takich punktów końcowych jak:

- zgon: OR=0,78, (0,40; 1,51), p=0,460, RD=-0,01, (-0,03; 0,01), p=0,458
- ostra niewydolność serca w ciągu pierwszego tygodnia terapii: OR=1,38, (0,31; 6,19), p=0,675, RD=0,00, (-0,01; 0,01), p=0,675
- ostra niewydolność serca w ciągu 6 tygodni terapii: OR=1,21, (0,64; 2,30), p=0,556, RD=0,01, (-0,02; 0,03), p=0,556
- pilna rewaskularyzacja: OR=1,03, (0,52; 2,05), p=0,926, RD=0,00, (-0,02; 0,02), p=0,926
- dorzut zawał serca: OR=1,09, (0,58; 2,03), p=0,794, RD=0,00, (-0,02; 0,03), p=0,794
- hipotensja prowadząca do przerwania leczenia: OR=0,86, (0,58; 1,28), p=0,460, RD=-0,01, (-0,05; 0,02), p=0,459
- ostra hipotensja:
  - populacja zgodna z protokołem badania (PP – ang. *per protocol*): OR=0,87, (0,57; 1,33), p=0,513, RD=-0,02, (-0,06; 0,03), p=0,513
  - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT – ang. *intention to treat*): OR=0,92, (0,63; 1,36), p=0,680, RD=-0,01, (-0,05; 0,03), p=0,679
- ostra hipotensja związana z leczeniem: OR=0,67, (0,42; 1,05), p=0,077, RD=-0,03, (-0,06; 0,00), p=0,075
- dławica piersiowa: OR=1,00, (0,74; 1,36), p=0,982, RD=0,00, (-0,05; 0,05), p=0,982
- pogorszenie funkcji nerek: OR=0,96, (0,45; 2,06), p=0,910, RD=0,00, (-0,02; 0,02), p=0,910.

#### *Zofenopryl vs ramipryl*

W badaniu SMILE 4 wykazano, iż w grupie otrzymujących zofenopryl w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA – ang. *acetylsalicylic acid*) w porównaniu do ramiprylu w skojarzeniu z ASA występowało istotnie statystycznie mniejsze ryzyko:

- wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR=0,70, (0,51; 0,96), p=0,028, RD=-0,08, (-0,15; -0,01), p=0,028,
- hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR=0,64, (0,46; 0,88), p=0,007, RD=-0,09, (-0,16; -0,03), p=0,006,
- zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory o 15%: OR=0,49, (0,26; 0,94), p=0,032, RD=-0,04, (-0,07; 0,00), p=0,030.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zgonu z: przyczyn sercowo-naczyniowych, niewydolności serca, ostrego zawału serca, udaru, nagłego zgonu oraz zgonu z powodu pęknięcia mięśnia sercowego.

Analiza hospitalizacji w podziale na poszczególne zdarzenia sercowo-naczyniowe wykazała, że odsetek pacjentów hospitalizowanych był dla wszystkich zdarzeń niższy wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl w skojarzeniu z ASA, w porównaniu do odsetka hospitalizowanych pacjentów otrzymujących ramipryl w skojarzeniu z ASA nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami:

- niewydolność serca: OR=0,54, (0,16; 1,88), p=0,336, RD=-0,01, (-0,03; 0,01), p=0,331
- ostry zawał: OR=0,77, (0,37; 1,63), p=0,500, RD=-0,01, (-0,04; 0,02), p=0,500
- dławica piersiowa: OR=0,87, (0,46; 1,62), p=0,654, RD=-0,01, (-0,04; 0,03), p=0,654,
- rewaskularyzacja: OR=0,73, (0,43; 1,26), p=0,264, RD=-0,02, (-0,06; 0,02), p=0,263,
- hospitalizacja z innych przyczyn: OR=0,88, (0,38; 2,02), p=0,759, RD=0,00, (-0,03; 0,02), p=0,759.

#### Skuteczność kliniczna w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego zastosowania zofenoprylu w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym włączono 13 badań porównujących zofenopryl z antagonistą kanału wapniowego (amlodypina), lekiem  $\beta$ -adrenolitycznym (atenolol), antagonistami receptora angiotensyny II (kandesartan, losartan), diuretykiem tiazydowym (hydrochlorotiazyd), inhibitorami ACE (enalapryl, lizynopryl, ramipryl), placebo.

#### *Zofenopryl vs antagoniści wapnia*

Porównanie zofenoprylu z antagonistami wapnia - amlodypina (Farsang 2007) wykazało brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy lekami dla punktów końcowych: normalizacja ciśnienia tętniczego, odpowiedź na leczenie, zmiany skurczowego ciśnienia krwi (SBP – ang. *systolic blood pressure*) i rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP – ang. *diastolic blood pressure*).

#### *Zofenopryl vs leki $\beta$ -adrenolityczne*

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi oparto na wynikach z trzech badań: Eljovich 1997, Nilsson 2007 oraz Pasini 2007. Należy mieć na uwadze, że wielkość populacji w badaniach Eljovich 1997 i Passini 2007 była niższa niż 50 osób, w związku z czym siła dowodów dla tych badań jest niska i tym samym wnioskowanie na podstawie ich wyników może być obarczone dość dużym błędem.

Wyniki z badania Eljovich 1997 uzyskane dla zmiany SBP (mmHg) wskazują, że zofenopryl powoduje istotną statystycznie większą redukcję SBP (mmHg), średnia ważona różnic wyniosła -14,72, (-28,01; -1,43), p=0,030. Wyniki te uzyskano w niewielkiej populacji (34 pacjentów) w związku z czym wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest dużym błędem. Przeprowadzona metaanaliza



wyników z badania Eljovich 1997 oraz Nilsson 2007 wskazuje na tendencję do większej redukcji SBP (mmHg) przez zofenopryl, bez osiągnięcia statystycznej istotności: MD=-6,25, (-19,07; 6,57), p=0,34.

W badaniu Nilsson 2007 występował brak spójności przy raportowaniu wyników dotyczących zmiany DBP. Dla podejścia konserwatywnego wyniki dotyczące zmiany ciśnienia rozkurczowego pochodzące z wyżej wymienionego badania wskazują na nieistotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami. Podobnie wyniki z badania Eljovich 1997 oraz metaanaliza obu badań. W przypadku mniej konserwatywnego podejścia, tzn. uwzględnienia w obliczeniach mniejszej wartości redukcji DBP w grupie atenololu, wyniki wskazują na istotną statystycznie większą redukcję zmiany DBP w grupie zofenoprylu: MD=-2,20, (-3,53; -0,87), p=0,001. Również metaanaliza badań wskazuje większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego przy terapii zofenoprylem: MD=-1,97, (-3,26; -0,68), p=0,003.

Stosowanie zofenoprylu wiązało się z częstszym uzyskiwaniem normalizacji ciśnienia tętniczego w porównaniu do atenololu: OR=1,99, (1,16; 3,42), p=0,013 oraz RD=0,13, (0,03; 0,23), p=0,011.

Sposób raportowania wyników w Passini 2007 (8 tygodni) uniemożliwia ich analizę statystyczną. W badaniu tym nie podano między innymi liczebności populacji, dla której przedstawiono poszczególne wyniki. W trakcie jego trwania wykazano:

- zmianę SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej - odnotowano istotne statystycznie obniżenie SBP (mmHg) pomiędzy początkiem badania a jego końcem zarówno w grupie zofenoprylu jak i atenololu (p<0,001). Wartości SBP (mmHg) w grupie zofenoprylu obniżyły się ze 152,8±6,7 do 126,9±8,3 i atenololu z 150,8±5,5 do 130,4±9,1;
- zmianę SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego - odnotowano istotne statystycznie obniżenie SBP (mmHg) pomiędzy początkiem badania a jego końcem zarówno w grupie zofenoprylu jak i atenololu (p<0,001). Wartości SBP (mmHg) w grupie zofenoprylu obniżyły się ze 138,9±5,8 do 121,8±6,1 i atenololu z 135,8±4,9 do 124,2±7,2;
- redukcję DBP (mmHg) - pomiar w pozycji siedzącej - odnotowano istotne statystycznie obniżenie DBP (mmHg) pomiędzy początkiem badania a jego końcem zarówno w grupie zofenoprylu jak i atenololu (p<0,001). Wartości DBP (mmHg) w grupie zofenoprylu obniżyły się z 99,2±4,1 do 82,1±5,4 i atenololu z 99,4±3,9 do 83,1±4,7;
- redukcję DBP (mmHg) - ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego - odnotowano istotne statystycznie obniżenie DBP (mmHg) pomiędzy początkiem badania a jego końcem zarówno w grupie zofenoprylu jak i atenololu (p<0,001). Wartości DBP (mmHg) w grupie zofenoprylu obniżyły się z 92,3±4,9 do 78,8±4,3 i atenololu z 93,3±4,5 do 79,5±3,9;
- zmianę tętna – zastosowanie β-blokerów powodowało większą redukcję tętna niż stosowanie zofenoprylu. W grupie atenololu był to spadek z 80,3±10,3 uderzeń/min do 63,9±3,8 (p<0,001). W przypadku zofenoprylu wyniki na początku i końcu badania były bardzo podobne i wynosiły odpowiednio 76,9±10,6 uderzeń/min i 75,0±11,2.

#### *Zofenopryl vs antagoniści receptora angiotensyny II*

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z antagonistami receptora angiotensyny II oparto na wynikach dwóch badań o średniej wielkości populacji: Leonetti 2006 (236 pacjentów) i Narkiewicz 2007 (327 pacjentów). W zakresie najważniejszych punktów końcowych, tj. zmiany SBP i DBP, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego, nie uzyskano wyników istotnych statystycznie. Przeprowadzona metaanaliza wyników dla zmian ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego również nie wskazała na istnienie istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami (redukcja SBP (mmHg): MD=-1,05, (-3,75; 1,65), p=0,45; redukcja DBP (mmHg): MD=0,49; (-1,42; 2,40), p=0,62).

W zakresie punktu końcowego odpowiedź na leczenie w badaniu Leonetti 2006, odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, ale bez normalizacji nadciśnienia tętniczego, wyniósł 6,4% w grupie zofenoprylu oraz 2,6% w grupie kandesartanu. Odsetek pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie wyniósł 9,1% i 3,4% odpowiednio w grupie zofenoprylu i kandesartanu.

#### *Zofenopryl vs diuretyki tiazydowe*

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi oparto na wynikach z badania Lacourcière 1989a oraz Parati 2006, do których włączono odpowiednio 38 i 353 pacjentów. W zakresie najważniejszych punktów końcowych, tj. zmiany SBP i DBP, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego, nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

#### *Zofenopryl vs inhibitory konwertazy angiotensyny*

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z innymi inhibitorami ACE (enalaprylem, lizynoprylem i ramiprylem) oparto na wynikach 5 badań: Mallion 2007 (323 pacjentów), Napoli 2004 (96 pacjentów), Napoli 2008 (48 pacjentów), Malacco 2005 (181 pacjentów) i Pasini 2007 (45 pacjentów). Analiza wyników dla ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego sugeruje, że porównywane interwencje wykazują podobną skuteczność.

#### *Zofenopryl vs placebo*

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z placebo oparto na wynikach badania Malacco 2002 (211 pacjentów) oraz Parati 2006 (353 pacjentów). Analiza wyników dla najważniejszych punktów końcowych, tj. zmiany SBP i DBP, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego wskazuje, na korzyści uzyskane ze stosowania zofenoprylu. Zauważalna jest zależność uzyskiwanych wyników od dawki zofenoprylu, tj. im wyższa dawka leku tym większa korzyść wynikająca ze stosowania zofenoprylu.

Metaanalizy wyników dla porównania zofenoprylu w dawce 15 i 30 mg raz dziennie. w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem (dawka 12,5 i 25 mg raz dziennie) w porównaniu do monoterapii hydrochlorotiazylem (dawka 12,5 25 mg raz dziennie.) wskazują na:

- tendencję do większej redukcji SBP przez zofenopryl w dawce 15 mg raz dziennie., bez osiągnięcia statystycznej istotności,
- istotną statystycznie przewagę zofenoprylu w dawce 30 mg raz dziennie. w zakresie zmiany SBP: MD=-5,16, (-9,07; -1,26), p=0,010,
- istotną statystycznie przewagę zofenoprylu w dawce 15 mg raz dziennie. w zakresie zmiany DBP: MD=-3,40, (-5,63; -1,17), p=0,003,
- istotną statystycznie przewagę zofenoprylu w dawce 30 mg raz dziennie. w zakresie zmiany DBP: MD=-3,22, (-5,67; -0,77), p=0,01.

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analizę bezpieczeństwa stosowania zofenoprylu w populacji pacjentów z ostrym zawałem serca przeprowadzono w oparciu o badania porównujące zofenopryl z placebo, lizynoprylem i ramiprylem.

Porównanie zofenoprylu z placebo nie wykazało istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych:

- ogółem: OR=0,97, p=0,907, RD=0,00, (-0,08; 0,07), p=0,907,
- prowadzących do przerwania badania: OR=1,31, (0,90; 1,91), p=0,157, RD=0,02, (-0,01; 0,05), p=0,156,
- związanych z układem oddechowym, układem moczowym i nerkami, zdarzeń niepożądanych metabolicznych i dotyczących układu pokarmowego, zdarzeń niepożądanych związanych z układem krwionośnym i związanych z układem nerwowym.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią zofenoprylem a lizynoprylem w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane:

- zdarzenia niepożądane ogółem: OR=1,09, (0,83; 1,43), p=0,554, RD=0,02, (-0,04; 0,07), p=0,553,
- ciężkie zdarzenia niepożądane: OR=1,11, (0,77; 1,60), p=0,572, RD=0,01, (-0,03; 0,05), p=0,572,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=1,03, (0,79; 1,36), p=0,803, RD=0,01, (-0,05; 0,06), p=0,803,
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=1,44, (0,70; 2,98), p=0,320, RD=0,01, (-0,01; 0,03), p=0,318,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania: OR=0,84, (0,61; 1,16), p=0,282, RD=-0,03, (-0,07; 0,02), p=0,281,
- przerwanie leczenia: OR=0,88, (0,66; 1,17), p=0,369, RD=-0,02, (-0,08; 0,03), p=0,368.

W badaniu SMILE 2, podczas 6 tygodniowej obserwacji łączna liczba zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła odpowiednio 1 026 i 95 wśród przyjmujących zofenopryl oraz 947 i 85 wśród pacjentów otrzymujących lizynopryl. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami. Częstość zdarzeń niepożądanych (liczba zdarzeń na pacjentorok terapii) była większa w grupie przyjmujących zofenopryl.

W zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią zofenoprylem podawanym w skojarzeniu z ASA a ramiprylem podawanym w skojarzeniu z ASA w zakresie występowania:

- zdarzenia niepożądane ogółem: OR=1,05, (0,79; 1,39), p=0,754, RD=0,01, (-0,06; 0,08), p=0,754,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania: OR=1,05, (0,72; 1,54), p=0,796, RD=0,01, (-0,05; 0,06), p=0,796,
- przerwanie leczenia: OR=1,10, (0,75; 1,62), p=0,629, RD=0,01, (-0,04; 0,06), p=0,629

W badaniu SMILE 4 w dwunastomiesięcznym horyzoncie obserwacji łączna liczba zdarzeń niepożądanych wyniosła 395 wśród przyjmujących zofenopryl w skojarzeniu z ASA (4688 pacjentomiesięcy) i 389 (4584 pacjentomiesięcy) wśród pacjentów otrzymujących ramipryl w skojarzeniu z ASA. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupami.

Analizę bezpieczeństwa stosowania zofenoprylu w populacji pacjentów z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym przeprowadzono w oparciu o dziewięć badań porównujących zofenopryl z antagonistą kanału wapniowego (amlodypina), lekiem  $\beta$ -adrenolitycznym (atenolol), antagonistami receptora angiotensyny II (kandesartan, losartan), diuretykiem tiazydowym (hydrochlorotiazyd), inhibitorami ACE (enalapryl, lizynopryl, ramipryl), placebo.

Analiza bezpieczeństwa porównania zofenoprylu z antagonistami wapnia wykazała podobny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji, przy czym stosowanie zofenoprylu związane jest ze statystycznie istotnie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia obrzęku: OR=0,02, (0,00; 0,38), p=0,008 oraz RD=-0,13, (-0,18; -0,07), p<0,001.

Analiza wyników bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o dane z badania Nilsson 2007 (porównanie zofenoprylu z lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi) wskazuje na rzadsze występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: OR=0,41, (0,21; 0,80), p=0,009 oraz RD=-0,11, (-0,19; -0,03), p=0,007.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o wyniki z badania Leonetti 2006 (porównanie zofenoprylu z antagonistami receptora angiotensyny II) wykazała, że zofenopryl oraz antagoniści receptora angiotensyny II mają podobny profil bezpieczeństwa.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w oparciu o wyniki badania Parati 2006 wykazała podobny profil bezpieczeństwa zofenoprylu i diuretyków tiazydowych. Stosowanie zofenoprylu

(w dawce 15 mg raz dziennie) wiązało się z rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu do hydrochlorotiazydu (w dawce 25 mg raz dziennie): RD=-0,11, (-0,22; -0,01), p=0,034 (dla miary względnej nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy: OR=0,10, (0,00; 1,85), p=0,121). W badaniu Lacourcière 1989a nie przedstawiono uzyskanych wyników. Zamieszczono informację, że żaden z pacjentów nie wycofał się z badania ze względu na zdarzenia niepożądane oraz wspomniano, że w trakcie badania nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o wyniki z badania Malacco 2005 i Mallion 2007 (porównanie zofenoprylu z innymi inhibitorami ACE) wykazała podobny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji.

Wyniki badań porównujących zofenopryl i placebo wykazały podobny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Wyniki porównań dla wszystkich punktów końcowych w ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa nie wykazały różnic istotnych statystycznie.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted text]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

**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.)**

[Redacted]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[Redacted]

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego 2011, European Society of Cardiology/Hypertension 2013, Canadian Hypertension Education Program 2013, Institute for Clinical Systems Improvement 2012, National Institute for Health and Clinical Excellence 2011, Heart Failure Society of America 2010, British Columbia Medical Association 2008, American Association of clinical Endocrinologists 2006, Joint National Committee on Prevention 2004, World Health Organization/Isolated Systolic Hypertension 2003) oraz 5 rekomendacji dotyczących leczenia ostrego zawału serca (National Institute for Health and Clinical Excellence 2013, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force 2013, European Society of Cardiology 2012, European Society of Cardiology 2011, European Resuscitation Council 2010).

Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie inhibitorów ACE, jednak nie wymieniają konkretnych substancji czynnych.

Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne: negatywną rekomendację Danish Health and Medicines Authority 2009 i pozytywną rekomendację Haute Autorité de Santé 2001.

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 13.03.2014 r. (znak: MZ-PLR-460-16321-767/JM/14), w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zofenil (zofenoprilum calcium) we wskazaniach: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego; leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 149/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Zofenil (zofenopryl) (kod EAN: 5909991129330) we wskazaniach: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego; leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich (podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego) Stanowiska Rady Przejrzystości nr 150/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Zofenil (zofenopryl) (kod EAN: 5909991129439) we wskazaniach: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego; leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich (podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego).

**Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 149/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Zofenil (zofenopryl) (kod EAN: 5909991129330) we wskazaniach: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego; leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich (podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego)
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Zofenil (zofenopryl) (kod EAN: 5909991129439) we wskazaniach: leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego; leczenie wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich (podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego)
3. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4350-10/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Zofenil (zofenopryl) we wskazaniu: leczenie ostrego zawału serca oraz łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza weryfikacyjna