



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Valarox (valsartanum+rosuvastatinum)**

**we wskazaniu:**

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień  
wydania decyzji

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.6.2018

Data ukończenia: 7 czerwca 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (KRKA Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (KRKA Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (KRKA Polska Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACE – I</b>	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>ARB</b>	Antagoniści receptora angiotensyny II (ang. angiotensin receptor blockers)
<b>ASA</b>	Aspiryna
<b>AT<sub>1</sub></b>	Angiotensyna 1
<b>AT<sub>2</sub></b>	Angiotensyna 2
<b>AW</b>	Analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>CCB</b>	Blokery wapnia (ang. calcium channel blockers)
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>CHD</b>	Choroba niedokrwienna serca (ang. chronic heart disease)
<b>CK</b>	Kinaza kreatynowa
<b>CHSN</b>	Choroby sercowo-naczyniowe
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Analysis)
<b>CV</b>	Sercowo-naczyniowe (ang. cardio-vascular)
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DD</b>	Dzienna dawka
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową (ang. Defined Daily Dose)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DBP</b>	Rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. diastolic blood pressure)
<b>EF</b>	Frakcja wyrzutowa (ang. ejection fraction)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FDC</b>	Jednotabletkowy lek złożony (ang. fixed dose combination)
<b>FEC</b>	Leki stosowane w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. free equivalent combinations)
<b>HMG-CoA</b>	Hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDD</b>	Limitowa dawka dobową (ang. limited daily dose)
<b>LDL-C</b>	Lipoproteiny niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein cholesterol)
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)

<b>MAQ</b>	Medication Adherence Questionare
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat)
<b>NT</b>	Nadciśnienie tętnicze
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>RAA</b>	Układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone)
<b>RAM</b>	Ramipril
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>RAS</b>	Układ renina-angiotensyna (ang. renin-angiotensin system)
<b>ROZ</b>	Rozuwastatyna
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka
<b>SAE</b>	poważne działania niepożądane
<b>SBP</b>	Skurczowe ciśnienie krwi (ang. systolic blood pressure)
<b>SIM</b>	Simwastatyna
<b>SO</b>	Standardowa opieka
<b>SPC</b>	Kombinacja pojedynczej pigułki (ang. single pill combination),
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPLWMIpB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>VLDL</b>	Lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (ang. very low density lipoprotein cholesterol)
<b>WAL</b>	Walsartan
<b>WDS</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. <b>Technologia wnioskowana .....</b>	<b>11</b>
3.1.1. <b>Informacje podstawowe .....</b>	<b>11</b>
3.1.1.1. <b>Charakterystyka wnioskowanej technologii .....</b>	<b>11</b>
3.1.1.2. <b>Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....</b>	<b>11</b>
3.1.1.3. <b>Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....</b>	<b>12</b>
3.1.2. <b>Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....</b>	<b>14</b>
3.1.2.1. <b>Wnioskowany sposób finansowania .....</b>	<b>14</b>
3.1.2.2. <b>Wnioskowane wskazanie .....</b>	<b>14</b>
3.1.2.3. <b>Ocena analityków Agencji .....</b>	<b>15</b>
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	28
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>30</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	36
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	36
4.3. Komentarz Agencji .....	38

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>40</b>
5.1. <b>Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy</b> .....	<b>40</b>
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	40
5.2. <b>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy</b> .....	<b>42</b>
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	42
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	43
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3. <b>Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy</b> .....	<b>44</b>
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	45
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	45
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	46
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	46
5.4. <b>Komentarz Agencji</b> .....	<b>50</b>
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>51</b>
6.1. <b>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy</b> .....	<b>51</b>
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	51
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	51
6.2. <b>Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy</b> .....	<b>52</b>
6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy .....	54
6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	55
6.2.4. Obliczenia własne Agencji .....	56
6.3. <b>Komentarz Agencji</b> .....	<b>57</b>
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b> .....	<b>58</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	<b>59</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>60</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	<b>62</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>63</b>
<b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych</b> .....	<b>66</b>
<b>13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA</b> .....	<b>69</b>
<b>14. Źródła</b> .....	<b>70</b>
<b>15. Załączniki</b> .....	<b>72</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopię wniosków wraz z analizami

13.03.2018 r. i 21.05.2018 r.
PLR.4600.152.2018.4.PB
PLR.4600.151.2018.4.PB
PLR.4600.150.2018.4.PB
PLR.4600.897.2018.2.MC

---

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:

- Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304874
- Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304973;
- Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305079;
- Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305178;

- Wnioskowane wskazanie:

We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

---

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 + 10 mg, 30 tabl. -
  - Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 + 20 mg, 30 tabl. -
  - Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 + 10 mg, 30 tabl. -
  - Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 + 20 mg, 30 tabl. -
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK                     NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- 

Podmiot odpowiedzialny:

KRKA, d. d., Novo mesto,  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto,  
Słowenia

---

Wnioskodawca:

KRKA Polska Sp. z o.o.

Polska, 02-235, Warszawa,

ul. Równoległa 5

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 13 marca 2018 r., znak PLR.4600.152.2018.4.PB (data wpływu do AOTMiT 14 marca 2018 r.), PLR.4600.150.2018.4.PB, PLR.4600.151.2018.4.PB (data wpływu do AOTMiT 15 marca 2018 r.) oraz z dnia 21 maja 2018 r., znak PLR.4600.897.2018.2.MC (data wpływu do AOTMiT 24 maja 2018 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304874;
- Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304973;
- Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305079;
- Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305178.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 5 kwietnia 2018 r., znak OT.4330.6.2018.AKa.JW.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

W dniu 26.04.2017 r. zostały przekazane Agencji uzupełnienia wnioskodawcy wraz z zaktualizowanymi analizami.

Pismami Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.150.2018.9.KW, PLR.4600.151.2018.8.KW, PLR.4600.152.2018.11.KW z dnia 30.04.2018 r. przekazano do Agencji postanowienia o zawieszeniu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Valarox.

W odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych dot. braku przedłożonego wniosku o refundację dla leku Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304874, pismem z dnia 21 maja 2018 r. (data wpływu do AOTMiT 24 maja 2018 r.) przekazano do Agencji czwarty wniosek refundacyjny.

Pismami Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.150.2018.10.KW, PLR.4600.151.2018.9.KW, PLR.4600.152.2018.12.KW z dnia 16.05.2018 r. przekazano do Agencji postanowienia o podjęciu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Valarox.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Valarox (walsartan / rozuwastatyna) w terapii dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub z współistniejącą hipercholesterolemią, Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, kwiecień 2018
- Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Valarox (walsartan / rozuwastatyna) w terapii dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub z współistniejącą hipercholesterolemią, Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, kwiecień 2018
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Valarox (walsartan / rozuwastatyna) w terapii dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub z współistniejącą hipercholesterolemią, Wersja 2.0. [REDACTED] HTA Consulting, Kraków, kwiecień – maj 2018
- Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Valarox (walsartan / rozuwastatyna) w terapii dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub z współistniejącą hipercholesterolemią, Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, kwiecień 2018

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Valarox, tabletki powlekane, 80 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304874 Valarox, tabletki powlekane, 80 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304973 Valarox, tabletki powlekane, 160 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305079 Valarox, tabletki powlekane, 160 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305178
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	C10BX10 Inhibitory reduktazy HMG-CoA
<b>Substancja czynna</b>	walsartan + rozuwastatyna
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (profilaktyka ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych), lub w przypadku współwystępowania jednej z poniższych chorób: - pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), - homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego Valarox to jedna tabletkę na dobę. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Valarox, pacjenci powinni być skutecznie leczeni za pomocą stałych dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych jednocześnie. Dawkę produktu leczniczego Valarox należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii. Produkt złożony nie jest wskazany w leczeniu początkowym.
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Walsartan jest silnym i swoistym antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na odpowiedzialny za znane działanie angiotensyny II podtyp receptora typu 1 (AT <sub>1</sub> ). Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania receptora AT <sub>1</sub> za pomocą walsartanu może stymulować niezablokowany receptor typu 2 (AT <sub>2</sub> ), co jak się wydaje, równoważy to wpływ na receptor AT <sub>1</sub> . Podanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem prowadzi do obniżenia ciśnienia krwi bez wpływu na częstość tętna. Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetencyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mawalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, zwiększa ona ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL oraz hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, prowadząc do zmniejszenia całkowitej ilości cząstek VLDL i LDL. Dodatkowo, rozuwastatyna zmniejsza stężenie frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu.

Źródło: ChPL Valarox

Skróty: HMG-CoA - 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym, LDL- lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*), VLDL – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (ang. *very low density lipoprotein*)

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	28.11.2016 r.
---	---------------

<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Valarox jest wskazany jako leczenie zastępcze u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie walsartanu i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (profilaktyka ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych), lub w przypadku współwystępowania jednej z poniższych chorób: - pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), - homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

Źródło: ChPL Valarox

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Valarox, nie podlegał dotychczas bezpośredniej ocenie Agencji. Oceniane były natomiast inne produkty złożone zawierające walsartan lub rozuwastatynę w kombinacji z innymi lekami.

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowisk RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami.

W 2015 i 2016 roku produkty złożone Entresto (sakubityryl + walsartan) oraz Rosulip Plus (rozuwastatyna + ezetymib) uzyskały pozytywną rekomendację Prezesa Agencji oraz Rady Przejrzystości. Pozytywną rekomendację leku Entresto uzasadniono m.in. wynikami analizy klinicznej, która wykazała wyższość wnioskowanego produktu nad komparatorem (enalapril – substancja pojedyncza). Natomiast w przypadku leku Rosulip Plus wykazano, że terapia złożona jest tańsza niż leczenie skojarzone i stanowi tańsze leczenie niż monoterapia ezetymibem.

W roku 2015 Agencja oceniała także lek złożony we wskazaniu zbliżonym do ocenianego. Ocena dotyczyła leku Sobycombi (bisoprolol + amlodypina) we wskazaniu: leczenie wysokiego ciśnienia tętniczego (nadciśnienia) i (lub) choroby serca (stabilnej choroby wieńcowej) u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania bisoprololu i amlodypiny, w takich samych dawkach jak w leku złożonym Sobycombi. Rekomendacja Prezesa w sprawie refundacji leku Sobycombi była negatywna w przeciwieństwie do stanowiska Rady Przejrzystości. W rekomendacji Prezesa Agencji w uzasadnieniu wskazano na istotę chronoterapii w przypadku przyjmowania beta-adrenolityków oraz blokerów kanałów-wapniowych. W związku z odmiennym mechanizmem działania obu leków, podawanie ich w różnych porach dnia może zapewnić lepszą kontrolę ciśnienia krwi, a z uwagi na brak badań nie udowodniono podobnej skuteczności terapii złożonej w porównaniu do terapii skojarzonej podawanej w różnych porach dnia.

Należy jednak zauważyć, że w opinii eksperta klinicznego (rozd. 3.4.2) w przypadku preparatu Valarox nie jest konieczne stosowanie zasad chronoterapii, ponieważ rozuwastatyna może być stosowana zarówno rano jak i wieczorem.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Entresto (sakubityryl + walsartan)</b>	
<p><b>Stanowisko RP nr 105/2016, nr 106/2016 nr 107/2016, z dnia 10 października 2016 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych Entresto (sakubityryl / <b>walsartan</b>): 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., EAN 5909991245443; 49 mg/51 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245467; 97 mg/103 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245498, we wskazaniu: <i>dorosli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca, na poziomie odpłatności ryczałtowej, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Rada nie akceptuje zaproponowanego RSS.</i></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p><i>Produkt leczniczy Entresto to preparat złożony będący połączeniem sakubityrylu i <b>walsartanu</b>. Analiza kliniczna oparta głównie na wynikach randomizowanego, wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania PARADIGM-HF, wykazała wyższość wnioskowanego produktu nad komparatorem w odniesieniu do śmiertelności ogółem, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości hospitalizacji. Wnioskowanie jest jednak ograniczone, ponieważ grupa pacjentów uczestniczących w badaniu składała się z osób młodszych, o mniej zaawansowanej chorobie i dłuższym oczekiwanym przeżyciu w porównaniu do populacji, której lek ma być dedykowany w ramach ocenianego wniosku. Stosowanie leku we wnioskowanym wskazaniu zalecają również wytyczne praktyki klinicznej (np. PTK 2015, SIGN 2016, CCS 2016, ESC 2016) oraz eksperci kliniczni. Istnieją podstawy do utworzenia dla przedmiotowej technologii odrębnej grupy limitowej, ponieważ lek daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do komparatorów oraz cechuje się odmiennym mechanizmem działania (...)</i></p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 63/2016 z dnia 14 października 2016 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p><i>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dane wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii względem enalaprilu. Dostępne jest jedno randomizowane badanie przeprowadzone na dużej populacji, gdzie Entresto wykazało istotną statystycznie przewagę względem enalaprilu między innymi dla takich punktów końcowych jak: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgony ogółem, pogorszenie objawów wg NYHA o ≥1 klasę, nasilenie HF prowadzące do intensyfikacji leczenia. Biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że stosowanie wnioskowanego leku w porównaniu z enalapriłem, wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia (...)</i></p>
<b>Rosulip Plus (rozuwastatyna + ezetymib)</b>	
<p><b>Stanowisko RP nr 55/2015, nr 56/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rosulip Plus (<b>rozuwastatyna</b>+ezetymib): 10 mg+10 mg x 30 szt., kod EAN 5909991192365; 20 mg+10 mg x 30 szt., kod EAN 5909991192303, we wskazaniu: <i>„hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym”. Lek powinien być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej (48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego), na poziomie odpłatności 30%.</i></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p><i>Dowody naukowe wskazują, że terapia skojarzona <b>rozuwastatyną</b> i ezetymibem w porównaniu do monoterapii istotnie redukuje stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C i apolipoproteiny B. Pomimo braku badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem złożonym Rosulip Plus(rozuwastatyną+ezetymib) w porównaniu do komparatora (terapii skojarzonej rozuwastatyną i ezetymibem podawanych w oddzielnych produktach leczniczych) we wnioskowanym wskazaniu, należy założyć, że w procesie rejestracji wykazano biorównoważność obu technologii. Na tej podstawie można wnioskować, że efektywność kliniczna wnioskowanej interwencji będzie porównywalna z komparatorem. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny (...)</i></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 34/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Rosulip Plus we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p><i>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wskazuje, że objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii może być zasadne z uwagi na fakt, że oceniana technologia stanowi połączenie dwóch terapii o poznanej już skuteczności i stanowi opcję tańszą niż aktualnie finansowane leczenie. Jednocześnie przedstawione dowody naukowe nastrożają szereg wątpliwości, które rozstrzygnąć może jedynie weryfikacja stosowania terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Po pierwsze, nie udowodniono poprawy compliance, zatem połączenie obu substancji czynnych w jednym produkcie może nie wpłynąć na poprawę zachowań w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich. Terapia lekiem Rosulip Plus jest tańsza niż leczenie skojarzone i stanowi tańsze leczenie niż monoterapia ezetymibem, co z punktu widzenia kosztów terapii ponoszonych przez NFZ wydaje się być korzystną alternatywą. Niemniej z drugiej strony należy wskazać, że nie ma wytycznych i zaleceń określających po jakim czasie stosowania monoterapii należy rozważyć u pacjenta stosowanie leczenia skojarzonego (wskazuje się, że może to być indywidualna kwestia pacjenta), a ocena bezpieczeństwa terapii złożonej opiera się głównie na krótkoterminowych obserwacjach. Zatem nie można na chwilę obecną określić jaki może być stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego ocenianej terapii.</i></p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Valarox: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg + 10 mg: [redacted]</li> <li>• 80 mg + 20 mg: [redacted]</li> <li>• 160 mg + 10 mg: [redacted]</li> <li>• 160 mg + 20 mg: [redacted]</li> </ul>
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa*
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie przedstawiono

\* w ramach analizy wrażliwości w AE i AWB przeprowadzono oszacowania przy założeniu, że lek Valarox objęty zostanie refundacją w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone oraz 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

\*Zgodnie z ChPL Valarox, oceniany produkt leczniczy wskazany jest jako leczenie zastępcze u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie walsartanu i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (profilaktyka ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych), lub w przypadku współwystępowania jednej z poniższych chorób: - pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), - homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie w pełni pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Valarox.

Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, w przypadku wydania pozytywnej zgody refundacyjnej dla leku Valarox, będzie możliwe jego zastosowanie wyłącznie u pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni walsartanem i rozuwastatyną w oddzielnych preparatach.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Valarox, będzie on dostępny w aptece na receptę przy poziomie odpłatności 30%. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskowany lek wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a jednocześnie miesięczny koszt jego stosowania, przy odpłatności 30% dla świadczeniobiorcy, nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

#### Grupa limitowa

Wnioskodawca w wariancie podstawowym wnosi o utworzenie dla leku Valarox odrębnej grupy limitowej w ramach katalogu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym). Jako wariant dodatkowy wnioskodawca rozpatruje zakwalifikowanie technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej 45.0 (Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone).

W odpowiedzi na pismo dot. niespełnienia wymagań minimalnych, analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet zostały uzupełnione o scenariusz alternatywny, w którym lek Valarox zostanie zakwalifikowany do grupy limitowej 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA.

Zgodnie z art. 15 ust. 3 Ustawy refundacyjnej utworzenie nowej grupy limitowej następuje w sytuacji, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Wnioskodawca w ramach AKL przeprowadził porównanie skuteczności walsartanu z rozuwastatyną podawanych łącznie z monoterapią WAL i ROZ.

W zaistniałej sytuacji, właściwe wydaje się rozpatrywanie jako wariantu podstawowego, możliwości włączenia ocenianego produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej 45.0 lub grupy 46.0.

Za włączeniem do grupy limitowej 45.0 przemawia również fakt, iż w ramach tej grupy limitowej refundowane są już złożone produkty lecznicze stanowiące połączenie z walsartanem (Valsartanum + Hydrochlorothiazidum).

#### Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Zaproponowane CZN poszczególnych prezentacji leku Valarox są tożsame z odpowiednimi minimalnymi i maksymalnymi CZN uzyskanymi na terytorium RP w okresie roku przed złożeniem wniosku zadeklarowanymi przez wnioskodawcę. Na portalu Medycyna Praktyczna odnaleziono informacje dot. ceny trzech z wnioskowanych prezentacji. Ceny detaliczne prezentacji walsartan 160 mg + rozuwastatyna 10 mg, walsartan 160 mg + rozuwastatyna 20 mg oraz walsartan 80 mg + rozuwastatyna 20 mg aktualnie nierefundowanych są niższe niż zaproponowane przez wnioskodawcę (refundacja w ramach nowej grupy limitowej) odpowiednio o ok. [redacted]

Tabela 6. Ceny detaliczne dla preparatu Valarox

Dawka	Cena detaliczna [PLN]	
	Zgodnie z wnioskiem	Na podstawie portalu mp.pl
80 mg + 10 mg	[redacted]	Brak danych
80 mg + 20 mg	[redacted]	27,41
160 mg + 10 mg	[redacted]	29,99
160 mg + 20 mg	[redacted]	30,54

Źródło: <https://bazalekow.mp.pl/lek/94236.Valarox-tabletki-powlekanie>

#### Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka.

## 3.2. Problem zdrowotny

### **Nadciśnienie tętnicze: ICD-10 I10-I15**

#### **Definicja**

Nadciśnienie tętnicze (NT) to stan charakteryzujący się ciśnieniem tętniczym skurczowym o wartości  $\geq 140$  mm Hg i/lub ciśnieniem tętniczym rozkurczowym  $\geq 90$  mm Hg. Nadciśnienie tętnicze dzieli się na pierwotne (ok. 90% przypadków) i wtórne (ok. 10% przypadków), klasyfikacja jest zależna od przyczyny choroby.

Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które zaburzają regulację ciśnienia tętniczego. W pierwotnej odmianie choroby nie da się jednoznacznie określić przyczyny choroby. Natomiast przyczyny nadciśnienia tętniczego wtórnego można ustalić.

Źródło: Szczeklik 2017

#### **Epidemiologia**

Według badań NATPOL 2011, nadciśnienie tętnicze występuje u 32% dorosłych Polaków poniżej 80 lat. Opisywana choroba jest częściej spotykana u mężczyzn niż u kobiet (35% do 29%), a wykrywalność NT wynosi 70%. Odsetek chorych z kontrolowanym NT wynosi 26%.

Źródło: Szczeklik 2017

#### **Etiologia i obraz kliniczny**

W przypadku nadciśnienia tętniczego pierwotnego przyjmuje się, że patologia choroby jest wieloczynnikowa. Natomiast istotną rolę w rozwoju NT odgrywają: układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), układ współczulny, peptydy natriuretyczne, substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyńniowy.

Do przyczyn NT zaliczają się również czynniki środowiskowe. Wykazano związek między spożyciem soli a wysokością ciśnienia tętniczego, jego częstością występowania oraz ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego zwiększa otyłość oraz stres psychiczny. Regularna aktywność psychiczna obniża ciśnienie i zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

Obraz kliniczny nadciśnienia tętniczego jest mało charakterystyczny. Do tego stopnia, że większości przypadków NT przez wiele lat przebiega bezobjawowo. Chorzy na NT często zgłaszają bóle głowy, zaburzenia snu oraz łatwe męczenie się.

Źródło: Szczeklik 2017

#### **Leczenie**

Sposób leczenia NT jest zależny od kilku czynników:

- wysokości ciśnienia tętniczego
- rodzaju powikłań narządowych
- wieku chorego
- chorób współistniejących.

Leczenie nefarmakologiczne opiera się na zmianie stylu życia. Zaleca się zmniejszenie i normalizację masy ciała, modyfikację diety, zwiększenie aktywności fizycznej oraz ograniczenie spożycia soli, alkoholu i palenia papierosów.

Leczenie farmakologiczne sprowadza się do leków przeciwnadciśnieniowych, do najważniejszych zalicza się: diuretyki, beta-blokery, blokery kanału wapniowego, inhibitory konwertyazy angiotensyny oraz blokery receptora angiotensynowego. W zależności od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, wyjściowej wysokości ciśnienia tętniczego i jego wartości docelowych, leczenie farmakologiczne można rozpocząć od zastosowania 1 leku (jeden z leków wymienionych wyżej) w małej dawce lub od terapii skojarzonej (w przypadku znacznie podwyższonego NT lub ryzyka sercowo-naczyniowego). Większość leków hipotensyjnych wywołuje pełny efekt hipotensyjny po kilku tygodniach stosowania. W przypadkach, gdy leczenie jednym lekiem nie przynosi rezultatów, należy zmodyfikować leczenie. Pierwszą opcją jest dodanie drugiego leku (postępowanie preferowane). Pozostałe opcje to zmiana leku na inny (w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub występowaniu zdarzeń niepożądanych) oraz zwiększenie dawki stosowanego leku. Gdy stosowanie terapii skojarzonej również nie jest skuteczne, należy zwiększyć dawkę stosowanych leków lub dodać trzeci lek w małej dawce.



Źródło: Szczeklik 2017

## Rokowania

Obniżenie ciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Źródło: Szczeklik 2017

## **Hipercholesterolemia: ICD 10 E78.0, E78.2**

### Definicja

Hipercholesterolemią charakteryzuje się stanem zwiększonego stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) w osoczu. Wytyczne ESC/EAS (2016) nie sprecyzowały stężenia LDL-C definiującego hipercholesterolemię. Pomimo tego, za nieprawidłowe stężenie LDL-C przyjmuje się  $\geq 3\text{mmol/l}$  (115mg/dl), ponieważ mniejsze wartości uznano za docelowe u osób, u których ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest (ChSN) małe.

Źródło: Szczeklik 2017

### Epidemiologia

Stężenie LDL-C  $\geq 3\text{mmol/l}$  występuje u 57,8% dorosłych Polaków (58,3% mężczyzn oraz 57,3% kobiet).

Źródło: Szczeklik 2017

### Etiologia i obraz kliniczny

Wyróżnia się dwie różne formy cholesterolemii, pierwotną (rodzinną) i wtórną.

Hipercholesterolemia pierwotna dzieli się na wielogenową (najczęstsza forma) i monogenową.

Hipercholesterolemia pierwotna (rodzinna) jest dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca i jest przeważnie wywołana mutacjami genu receptora LDL, które czynią go nieaktywnym. Efektem homozygotycznej hipercholesterolemii pierwotnej jest bardzo duże stężenie całkowitego cholesterolu, rozwój miażdżycy już we wczesnym dzieciństwie oraz umiarkowane zwiększenie stężenia trójglicerydów (rzadziej spotykane).

Hipercholesterolemia rodzinna pierwotna może być również spowodowana defektem apoB100, liganda dla receptora LDL w cząsteczce LDL. Defekt ten jest wywołany mutacją genu apoB dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, która powoduje zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL do prawidłowego receptora LDL.

Hipercholesterolemia wielogenowa jest skutkiem licznych polimorfizmów genowych i diety zawierającej dużo nasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu. Stężenie LDL-C jest zwykle mniejsze niż w hipercholesterolemii jednogenowej. Wielogenowa hipercholesterolemia wiąże się z większym ryzykiem ChNS niż średnia w populacji.

Do przyczyn hipercholesterolemii wtórnej należą:

- niedoczynność tarczycy
- zespół nerczycowy
- choroby wątroby przebiegające z cholestazą
- leki: progestageny, kortykosteroidy, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu zakażenia HIV, tiazydowe leki moczopędne oraz niektóre beta-blokery
- zespół Cushinga
- jadłowstręt psychiczny

Do objawów hipercholesterolemii rodzinnej zalicza się żółtaki ścięgna Achillesa, żółtaki prostowników palców ręki oraz rąbek starczy rogówki. Objawy te nie są jednak częste. Dodatkowo, pośrednim objawem hipercholesterolemii jednogenowej są przedwczesne objawy miażdżycy, takie jak choroby sercowo-naczyniowe.

Źródło: Szczeklik 2017

### Leczenie

Leczenie hipercholesterolemii zależne jest od ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i wyjściowego stężenia LDL-C. Do postępowania nefarmakologicznego zalicza się dietę. Należy ograniczyć spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych (tłuszcz zwierzęcy) lub zastąpić je jednonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (tłuszcz roślinny). Dodatkowo, należy ograniczyć izomery trans nienasyconych kwasów tłuszczowych (tłuszcz cukierniczy).

Do leczenia farmakologicznego zalicza się: statyny, żywice jonowymienne, ezetymib, inhibitory PCSK9.

Statyny są inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA), kluczowego enzymu w produkcji cholesterolu. W skutek zahamowania syntezy cholesterolu w hepatocytach dochodzi do zwiększenia ekspresji receptora LDL w tych komórkach, czego skutkiem jest zwiększone usuwanie LDL z krwi i spadek stężenia cholesterolu w osoczu.

Żywice jonowymienne są lekami wiążącymi kwasy żółciowe w jelicie, co skutkuje zmniejszeniem zwrotnego transportu tych kwasów do wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia zawartości cholesterolu w hepatocytach z następczym zwiększeniem ekspresji receptora LDL na ich powierzchni, wzmożonym usuwaniem LDL z krwi i zmniejszeniem LDL-C. Żywice działają słabiej niż statyny, dlatego przy leczeniu hipercholesterolemii stosuje się je głównie w przypadkach, gdy pacjent nie toleruje statyn lub gdy są one niewystarczająco skuteczne.

Ezetymib zmniejsza stężenie cholesterolu w surowicy, wybiórczo hamując w jelicie wchłanianie cholesterolu pochodzenia pokarmowego i zawartego w żółci. Prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu napływającego do wątroby, która do syntezy kwasów żółciowych wykorzystuje cholesterol z krwi. Prowadzi to do wzrostu ekspresji receptorów LDL. Ezetymib stosuje się głównie w leczeniu skojarzonym ze statyną u osób ze znaczną hipercholesterolemią, ale może być również skuteczny w monoterapii u pacjentów nietolerujących statyn.

PCSK9 to leki silnie redukujące stężenie LDL-C, które podaje się przez wstrzykiwanie s.c. raz na 2-4 tygodnie. Wskazaniem do ich stosowania jest ciężka hipercholesterolemia, niewystarczająca skuteczność statyn lub nietolerancja statyn.

Do leczenia hipercholesterolemii stosuje się również aferezę LDL, czyli pozaustrojowe usuwanie LDL. Wskazaniem do aferazy jest ciężka heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Jest to najskuteczniejsza i najdroższa metoda, polegająca na wybiórczym usuwaniu LDL z osocza poprzez pasaż krwi chorego przez kolumnę zatrzymującą te lipoproteiny. Zabiegi powinny być powtarzane co 2 tygodnie. Ponadto, chorzy powinni przyjmować silną statynę w dużej dawce (czasami w skojarzeniu z inhibitorami PCSK9).

Źródło: Szczeklik 2017

## Rokowania

Chorzy nie leczący hipercholesterolemii mają bardzo złe rokowania. Częstym skutkiem braku leczenia są choroby sercowo-naczyniowe, które mogą doprowadzić do śmierci chorego.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Uzyskane dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych dot. danych epidemiologicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
<b>Dr n. med. Jacek Lewandowski*</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii woj. mazowieckie	<i>Współistnienie nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii: 8-10 milionów dorosłych*. Według innych danych chorzy z dużym szacowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym i współistnieniem obu czynników ryzyka to ok. 4-5 milionów. *łącznie prewencja pierwotna i wtórna, hipercholesterolemia definiowana jako cholesterol całkowity &gt; 190 mg/dL, lub &gt; 200 mg/dL</i>	<i>50-200 tysięcy chorych rocznie z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią</i>	<i>20-80%</i>
<b>Prof. dr hab. Piotr Podolec**</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii woj. małopolskie	<i>Według badania WOBASZ II w Polsce hipercholesterolemię stwierdzono u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet powyżej 20 r.ż. Częstość występowania rodzinnej</i>	<i>Według badania NATPOL 2011 rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego wśród osób w wieku 18-79 lat wzrosło w ciągu 10 lat z 30 do</i>	<i>(...) Ocena liczby osób, u których istnieją wskazania do leczenia złożonego jest trudna z uwagi na brak dokładnych danych dla częstości</i>

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
	<p>hipercholesterolemii homozygotycznej to 1/mln, rodzinnej hipercholesterolemii heterozygotycznej - 1/250 do 1/500, mieszanej dyslipidemii 1/5. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego wynosi ok. 30-45% u osób dorosłych &gt;18. r.ż.</p>	<p>32%. Według badania WOBASZ II w częstość występowania hipercholesterolemii nie zmieniła się istotnie w stosunku do badania w latach 2003-2005.</p>	<p>współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii i nadciśnienia tętniczego z towarzyszącym wysokim ryzykiem sercowo- naczyniowym dla Polskiej populacji. W badaniu WOBASZ II leczonych było jedynie 15,7% chorych z wysokim i 47,0% z bardzo wysokim ryzykiem sercowo- naczyniowym i hipercholesterolemią, a najczęściej stosowaną interwencją było podanie statyn w średniej dawce (49,4- 54,8% chorych). W rejestrze United States National Health and Nutrition Examination Survey częstość stosowania statyn w całej populacji dorosłych Amerykanów &gt;40 roku życia wynosiła 26%.</p>

\*Źródła: Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2016, 126 (9); Folia Cardiologica 2017, 12,3: 262; Arterial Hypertension 2004, vol. 8 no 2, 9; Forum Zaburzeń Metabolicznych 2014, tom 5, nr 4, 141; Kardiol Pol. 2016, 74(3):213; Nadciśnienie Tętnicze. 2014, 18: 116;

\*\* Źródła: Pająk A (...) et al. Changes in the prevalence, management and treatment of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland. The WOBASZ study. Polish Arch. Intern. Med. 2016, 126:642-652; Cuchel M (...) et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur. HeartJ. 2014, 35: 2146-2157; Akiyama LE (...) et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017;7: e016461; Tóth PP, Potter D, Ming EE. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. J. Clin. Lipidol. 2012, 6:325-330; Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. Kardiol. Pol. 2016, 74:821-936; Zdrojewski T (...) et al. Rozpowszechnienie i kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce. Cele i sposób realizacji badania NATPOL 2011. Kardiol. Pol. 2013, 71:381-392; Gu Q, Paulose-Ram R, Burt VL, Kit BK. Prescription cholesterol-lowering medication use in adults aged 40 and over: United States, 2003-2012. NCHS Data Brief. 2014, 1-8.

Z danych dr. Lewandowskiego wynika, że liczba chorych w Polsce na nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemię jest bardzo duża (8-10 milionów), i z roku na rok liczba nowych zachorowań wzrasta. W opinii eksperta, technologia wnioskowana po objęciu refundacją będzie stosowana przez od 20% do 80% populacji docelowej. Prof. Podolec powołał się natomiast na dane epidemiologiczne, które nie odnoszą się bezpośrednio do ocenianego wskazania, a które częściowo zostały uwzględnione przez wnioskodawcę w oszacowaniach liczebności populacji na podstawie danych epidemiologicznych, niewykorzystanych ostatecznie w analizie. Z uwagi na fakt, że szacunki prof. Podolca nie uwzględniają współwystępowania nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii lub innego dużego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, poniższą dyskusję oparto jedynie na opinii dr. Lewandowskiego.

Ekspert w pytaniu dotyczącym charakterystyki pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego wskazał, że *chorzy na nadciśnienie tętnicze z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego to głównie mężczyźni po 55 roku życia i kobiety po 60 roku życia. W tej populacji najczęściej współistnieją nikotynizm, otyłość i nadwaga oraz zespół polimetaboliczny lub cukrzyca. Chorzy tacy stanowią około 50% populacji chorych na nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemię. W tej grupie 3 i większą ilość czynników ryzyka posiada 43% chorych (Nadc. Tętnicze 2007, 11; 3: 187-194; Nadc. Tętnicze 2009; 13; 1: 1-2., Kardiol. Pol. 2004; 61(supl. IV): 546-558).*

Z uwagi na fakt, że dane przedstawione przez dr. Lewandowskiego dotyczą populacji ogółem z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą hipercholesterolemią, bez wyszczególnienia liczby chorych, leczonych jednocześnie walsartanem i rozuwastatyną (produkt leczniczy Valarox jest wskazany jako leczenie zastępcze u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie walsartanu i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym) i nie uwzględniają populacji o dużym ryzyku chorób sercowo-naczyniowych z innych przyczyn, weryfikacja oszacowań populacji docelowej przyjętych w analizach wnioskodawcy nie jest możliwa na ich podstawie.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów powyżej 18 r.ż., którzy stosowali jednocześnie w ramach refundacji produkty lecznicze zawierające walsartan i rozuwastatynę. Nie uwzględniano stosowania walsartanu w produktach złożonych.

**Tabela 8. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów powyżej 18 r. ż., którzy stosowali jednocześnie produkty lecznicze zawierające substancje czynne: walsartan i rozuwastatinę**

Rok	Liczba pacjentów
2015	64 354
2016	78 360
2017	97 099

**Komentarz analityków Agencji:**

Z opinii dr. Lewandowskiego wynika, że liczba chorych w Polsce na nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemię jest bardzo duża (8-10 milionów), i że co roku drastycznie się zwiększa. Ponadto, dane eksperta wskazują, że technologia oceniana po objęciu refundacją byłaby szeroko stosowana (20-80%).

Dane NFZ przedstawiają liczbę pacjentów stosujących jednocześnie walsartan oraz rozuwastatinę na przestrzeni lat 2015-2017. Jest ona znacznie niższa niż szacunki eksperta odnośnie terapii skojarzonej wyżej wymienionymi lekami w przypadku objęcia ich refundacją. Jednocześnie otrzymane wartości są wyższe od oszacowanych przez wnioskodawcę (33 505 osób w I roku refundacji). Należy jednak podkreślić, że dane NFZ dotyczą również innych dawek walsartanu i rozuwastatyny, niestanowiących przedmiotu niniejszej oceny, które nie zostały uwzględnione w oszacowaniach wnioskodawcy, co prawdopodobnie jest przyczyną zaistniałych różnic.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Ponieważ wnioskodawca nie odnalazł rekomendacji klinicznych opisujących postępowanie w przypadku nadciśnienia tętniczego z współistniejącą dyslipidemią, w AKL wnioskodawcy przedstawiono wytyczne kliniczne osobno dla ww. wskazań.

W dniu 24 kwietnia 2018 r. analitycy Agencji przeszukali następujące źródła w celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>);
- Tripdatabase, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto przeszukano strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie, w tym: Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, ([https://nadcisnienietetnicze.pl/ptnt/strona\\_glowna](https://nadcisnienietetnicze.pl/ptnt/strona_glowna)) i Kardiologii Polskiej (<https://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/index>). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji postępowania klinicznego, w których odnaleziono informację dotyczącą leczenia nadciśnienia tętniczego z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i/lub z jednoczesną terapią pozahipotensyjną.

Zgodnie z polskimi rekomendacjami z 2015 roku (PTNT), w leczeniu nadciśnienia tętniczego preferowane są: diuretyki tiazydowe, beta adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny oraz **leki blokujące receptor AT1 (sartany)**, które mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej.

Sartany jako leki I wyboru preferowane są u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca, po przebyciu udaru mózgu, zespołem metabolicznym, z cukrzycą, albuminurią/białkomoczem, cukrzycową / niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek, z niewydolnością nerek, zaburzeniami potencji i astmą oskrzelową.

**Walsartan** jako lek II wyboru, przy nietolerancji na inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) zalecany jest u chorych z nadciśnieniem tętniczym w chorobie niedokrwiennej serca i niewydolności serca.

Wytyczne PTNT 2015, w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowo-naczyniowymi zalecają statyny w celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy poniżej 70 mg/dl, a także u chorych wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka bez powikłań sercowo-naczyniowych, niezależnie od stopnia nadciśnienia tętniczego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i umiarkowanym ryzykiem (> 15–20%) zdarzenia sercowo-naczyniowego należy zastosować leczenie **rozuwastatyną**.

Wg wytycznych PTNT 2015 oraz ESH/ESC 2013 w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone (FDC), w postaci jednej tabletki. Pozwala to osiągnąć poprawę w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.

Wytyczne CCS 2017 w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz ≥ 3 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego zalecają terapię **statynami**. W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą, z chorobami serca lub ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, zaleca się stosowanie ACE-I oraz **ARB** (do grupy której należy m.in. walsartan) jako leczenie początkowe.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTNT 2015</b> <b>(Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono inf.</p>	<p><b><u>Nadciśnienie tętnicze (NT) i terapia pozahipotensyjna</u></b></p> <p>Stosuje się 5 głównych grup leków hipotensyjnych, należą do nich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne)</li> <li>- beta adrenolityki (preferowane wazodylatacyjne)</li> <li>- antagoniści wapnia (preferowani dihydropirydynowi)</li> <li>- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>)</li> <li>- <b>leki blokujące receptor AT1 (sartany, (ARB, <i>angiotensin receptor blockers</i>))</b></li> </ul> <p>Leki te można stosować w monoterapii lub w terapii skojarzonej.</p> <p>Sartany jako lek I wyboru preferowane są u chorych z NT i przerostem lewej komory serca, po przebyłym udarze mózgu, zespołem metabolicznym, z cukrzycą, albuminurią/białkomoczem, przewlekłą chorobą nerek (cukrzycowa/niecukrzycowa), z niewydolnością nerek, zaburzeniem potencji i astmą oskrzelową.</p> <p><b>Walsartan</b> jako lek II wyboru, przy nietolerancji na ACE-I zalecany jest u chorych z NT w chorobie niedokrwiennej serca i niewydolności serca.</p> <p>W przypadku NT powikłanego chorobą niedokrwinną serca, wytyczne zalecają ACE-I (perndopil, ramipril i zefenopriili) oraz beta-adrenolityki.</p> <p><u>Terapie pozahipotensyjne:</u></p> <p>Wytyczne PTNT 2015, w przypadku pacjentów z NT i powikłaniami sercowo-naczyniowymi wspominają o terapii pozahipotensyjnej, zalecanej przez ogólne wytyczne towarzystw kardiologicznych. Terapia ta sprowadza się to zastosowania <b>statyn</b> w celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy poniżej 70mg/dl. <u>Zgodnie z rekomendacją dot. zastosowania statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej, optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez jednoczesne obniżenie BP i stężenia cholesterolu frakcji LDL.</u></p> <p>Leczenie statynami zaleca się również u chorych wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka bez powikłań sercowo-naczyniowych, niezależnie od stopnia nadciśnienia tętniczego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym (&gt;15-20%) należy zastosować leczenie statyną (<b>rozuwastatyną</b> zgodnie z przywołanym badaniem klinicznym) także w przebiegu umiarkowanej hipercholesterolemii.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>CCS 2017</b> <b>(Kanada)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Zgłoszono konflikt interesów. Ze względu na obszerność lista konfliktów interesów została przedstawiona w tabelce uzupełniającej S2 w materiałach uzupełniających do wytycznych.</p>	<p><b><u>Nadciśnienie tętnicze i profilaktyka chorób układu krążenia</u></b></p> <p><u>I linia leczenia</u> - jako leczenie początkowe zaleca się monoterapię lub terapię jednotabletkową (SPC) preparatem złożonym:</p> <p>Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diuretyki tiazydowe / tiazyd (A), preferowane są leki działające długookresowo (B)</li> <li>- beta – blokery (u pacjentów &lt; 60 r.ż.) (B)</li> <li>- inhibitory konwertazy angiotensyny – ACE-I (B) (nie są rekomendowane jako leczenie pierwszego wyboru w leczeniu hipotensji u afroamerykanów (A))</li> <li>- antagoniści receptora angiotensyny II – <b>ARB, sartany</b> (B)</li> <li>- długookresowo działające blokery wapnia - CCB (B)</li> </ul> <p>Terapia złożona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibitor konwertazy angiotensyny z CCB (A)</li> <li>- <b>ARB</b> z CCB (B)</li> <li>- inhibitor konwertazy angiotensyny lub <b>ARB</b> z diuretykiem</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>II linia leczenia</u> - w przypadku braku poprawy przy leczeniu monoterapią, należy zastosować dodatkowy lek hipotensyjny z pierwszej linii leczenia lub kombinację tych leków (B). Połączenie ARB z ACE-I nie jest rekomendowane (A).</p> <p><u>III linia leczenia</u> - jeśli docelowy poziom ciśnienia nadal nie zostanie osiągnięty należy dodać inny hipotensyjny lek (D).</p> <p><u>Profilaktyka chorób układu krążenia u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Statyny</b> są rekomendowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i <math>\geq 3</math> czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego* (A – u pacjentów starszych niż 40 lat), lub u pacjentów z chorobą miażdżycową (A – niezależnie od wieku).</li> <li>2. Należy rozważyć stosowanie niskiej dawki kwasu acetylosalicylowego w skojarzeniu ze <b>statynami</b> u pacjentów w wieku <math>\geq 50</math> lat (B). Należy zachować ostrożność w przypadku, gdy ciśnienie krwi nie jest kontrolowane (C).</li> <li>3. Dla pacjentów z wysokim ryzykiem, w wieku <math>\geq 50</math> lat, ze skurczowym ciśnieniem krwi <math>\geq 130</math> mm Hg, zaleca się terapię mającą na celu obniżenie skurczowego ciśnienia krwi do <math>\leq 120</math> mm Hg (B).</li> </ol> <p><u>Leczenie nadciśnienia tętniczego ze współistniejącą cukrzycą:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Celem leczenia pacjentów chorych na cukrzycę jest osiągnięcie SBP i DBP o wartościach <math>&lt; 130</math> mm Hg (C) i <math>&lt; 80</math> mm Hg (A) odpowiednio. Terapia skojarzona 2 lekami pierwszego wyboru może być rozważona jako leczenie początkowe (B), gdy SBP jest o 20 mm Hg podwyższone lub gdy DBP jest o 10 mm Hg podwyższone (należy zachować ostrożność podczas leczenia osób starszych).</li> <li>2. Pacjentom z chorobami serca lub nerek, włącznie z mikroalbuminurią, lub z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, z dodatkową cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, zaleca się stosowanie ACE-I oraz <b>ARB</b> jako leczenie początkowe (A).</li> <li>3. Pacjentom z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, którzy nie zostali uwzględnieni w innych wytycznych w tym podrozdziale, zaleca się stosowanie ACE – I (A), ARB (B), CCB (A) oraz tiazdy / diuretyki tiazydowe (A).</li> <li>4. Jeśli nie udało się uzyskać docelowej wartości ciśnienia krwi stosując monoterapię, należy dodać dodatkowy lek przeciwhipertensyjny (A).</li> </ol> <p>* płeć (mężczyźni); wiek powyżej 55 lat; przerost lewej komory; inne nieprawidłowości elektrokardiograficzne; choroba tętnic obwodowych; wcześniejszy zawał serca lub przejściowy atak niedokrwienny; cukrzyca; palenie; historia zdarzeń sercowo-naczyniowych w rodzinie; stosunek całkowitego cholesterolu do HDL większy bądź równy 6</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i>  A – Rekomendacje oparte na podstawie randomizowanych prób klinicznych (lub przeglądach systematycznych) o wysokim poziomie wewnętrznej ważności i precyzji statystycznej. Wyniki tych badań mogą być bezpośrednio zastosowane u pacjentów z powodu podobnych objawów klinicznych i klinicznego znaczenia tych wyników  B – Rekomendacje oparte na podstawie randomizowanych prób klinicznych, przeglądach systematycznych oraz z góry sprecyzowanych analizach podgrup z randomizowanych prób klinicznych, które charakteryzują się niższą precyzją, lub u których istnieje potrzeba na ekstrapolację danych z powodu innej populacji, lub raportujących potwierdzone wyniki pośrednie / surogatowe, a nie klinicznie ważne wyniki  C – Rekomendacje oparte na próbach, które mają niski poziom wewnętrznej ważności i / lub precyzji, próbach raportujących niepotwierdzone wyniki surogatowe lub nierandomizowanych badaniach obserwacyjnych  D – Rekomendacje oparte wyłącznie na opiniach ekspertów</p> <p><i>Źródło finansowania: Hypertension Canada</i></p>
<p><b>ESC/EAS 2016</b> (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono inf.</p>	<p>Postępowanie w przypadku zaburzeń lipidowych</p> <p>W przypadku występowania nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, cukrzycy należy rozważyć terapię statynami (klasa IIA, poziom B)</p> <p>Wytyczne ESC/EAS wspominają o wynikach dla preparatów złożonych (polypill) w prewencji pierwotnej i wtórnej. Stosowanie tabletki zawierającej kwas acetylosalicylowy, <b>statynę</b> oraz <b>2 leki hipotensyjne</b> przez 15 miesięcy wiązało się z poprawą przestrzegania zaleceń terapeutycznych, poprawą skurczowego ciśnienia tętniczego oraz stężenia LDL-C. W związku z tym, wydaje się być rozsądne, że preparat zawierający wiele leków w jednej tabletkie będzie zwiększał stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i>  <i>Klasa Ila Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością</i>  <i>Poziom B Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESH / ESC 2013 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Zgłoszono konflikt interesów. Ze względu na obszerność lista konfliktów interesów została przedstawiona na stronach ESC (<a href="http://www.escardio.org/guidelines">www.escardio.org/guidelines</a>) i ESH (<a href="http://www.eshonline.org">www.eshonline.org</a>)</p>	<p><b><u>Nadciśnienie tętnicze i leczenie pozahipotensyjne</u></b></p> <p>Zalecane leki hipotensyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diuretyki (tiazydowe, chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapnia, inhibitory ACE oraz <b>antagoniści receptora angiotensynowego</b> (w tym <b>walsartan</b>) są zalecane do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach (klasa zaleceń I, poziom A)</li> </ul> <p><b><u>Podsumowanie zaleceń dotyczących strategii leczenia u pacjentów z nadciśnieniem i chorobą serca</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ostrym zawałem serca zaleca się stosowanie beta-adrenolityków. W przypadku innych postaci chorób sercowo-naczyniowych (CHD) można zastosować wszystkie preparaty hipotensyjne, ale z przyczyn objawowych (bólę dławicowe) preferuje się beta-adrenolityki i antagonistów wapnia (klasa zaleceń I, poziom A).</li> <li>2. U pacjentów z niewydolnością serca lub ciężką dysfunkcją lewej komory w celu zmniejszenia śmiertelności i częstości hospitalizacji zaleca się diuretyki, beta-adrenolityki, inhibitory ACE i / lub antagonistów receptorów mineralokortykoidowych (klasa zaleceń I, poziom A).</li> <li>3. U pacjentów z niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową (EF) brakuje dowodów na korzyści z leczenia hipotensyjnego. Jednak w tej grupie chorych, podobnie jak u osób z nadciśnieniem tętniczym i dysfunkcją skurczową lewej komory, należy rozważyć obniżenie skurczowego nadciśnienia krwi do wartości około 140 mm Hg. Należy również rozważyć leczenie objawowe (diuretyki w przypadku zastojów, beta-adrenolityki w przypadku szybkiego rytmu itd.) (klasa zaleceń IIa, poziom C)</li> <li>4. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ryzykiem wystąpienia <i>de novo</i> lub nawrotu migotania przedsionków należy rozważyć zastosowanie inhibitorów ACE i ARB (oraz beta-adrenolityków i antagonistów receptorów mineralokortykoidowych w przypadku współistnienia niewydolności serca) (klasa zaleceń IIa, poziom B)</li> <li>5. U wszystkich pacjentów z przerostem lewej komory serca (LVH) zaleca się leczenie preparatami hipotensyjnymi (klasa zaleceń I, poziom B)</li> <li>6. U pacjentów z LVH należy rozważyć rozpoczęcie leczenia np. inhibitorem ACE, ARB lub antagonistą wapnia (klasa zaleceń IIa, poziom B).</li> </ol> <p><b><u>Strategie leczenia pacjentów z cukrzycą</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. U pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym <math>\geq 160</math> mm Hg należy obowiązkowo rozpocząć farmakoterapię hipotensyjną. Zdecydowanie zaleca się ją również przy skurczowym ciśnieniu tętniczym <math>\geq 140</math> mm Hg (klasa zaleceń I, poziom A).</li> <li>2. U pacjentów z cukrzycą mogą być zalecane i stosowane wszystkie klasy leków hipotensyjnych; można preferować inhibitory RAS, zwłaszcza w przypadku obecności białkomoczu lub mikroalbuminurii (klasa zaleceń I, poziom A).</li> <li>3. Zaleca się indywidualny dobór farmakoterapii z uwzględnieniem chorób współistniejących (klasa zaleceń I, poziom C).</li> <li>4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania 2 inhibitorów RAS; u pacjentów z cukrzycą należy unikać takiego połączenia (klasa zaleceń III, poziom B).</li> </ol> <p><b><u>Preparaty złożone:</u></b></p> <p>Wytyczne ESH / ESC 2013 opowiadają się za stosowaniem połączeń 2 leków hipotensyjnych w stałej proporcji dawek w 1 tabletkę. Jest to argumentowane zmniejszeniem liczby przyjmowanych tabletek, co poprawia dotychczas słabe przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których stwierdzono zaburzenia lipidowe i ryzyko sercowo-naczyniowe, wytyczne wspominają również o wieloskładnikowych preparatach złożonych. Przykładem jest tabletkę polypill, czyli połączenie kilku <b>leków hipotensyjnych, statyn i</b> małej dawki kwasu acetylosalicylowego.</p> <p><b>Skala siły rekomendacji:</b></p> <p><i>I - Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (jest zalecane / jest wskazane);</i></p> <p><i>II – Sprzeczne dowody z badań naukowych i / lub rozbieżność opinii na temat przydatności / skuteczności danego leczenia lub zabiegu;</i></p> <p><i>IIa – Dowody / opinie przemawiające w większości za przydatnością / skutecznością (należy rozważyć)</i></p> <p><i>IIb – Przydatność / skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody / opinie (można rozważyć);</i></p> <p><i>III – Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne / skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.</i></p> <p><b>Skala jakości dowodów:</b></p> <p><i>A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz;</i></p> <p><i>B – Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych;</i></p> <p><i>C – Uzgodniona opinia ekspertów i / lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</i></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NICE 2011 (zaktualizowane w 2016)</b> <b>(Wielka Brytania)</b> <u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono inf.</p>	<p><u>Nadciśnienie tętnicze i leczenie hipotensyjne</u></p> <p><u>Zmiana stylu życia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdrowa dieta</li> <li>- regularne ćwiczenia</li> <li>- ograniczenie stresu</li> <li>-ograniczenie spożycia a alkoholu, soli oraz produktów bogatych w kofeinę</li> <li>- ograniczenie palenia tytoniu</li> </ul> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <p><u>I linia leczenia</u></p> <p>Dla pacjentów poniżej 55 roku życia zaleca się stosowanie inhibitorów enzymu konwertazy (ACE-I) lub antagonistów receptora angiotensynowego (<b>ARB</b>).</p> <p>Nie zaleca się stosowania skojarzenia ACE-I z <b>ARB</b> w leczeniu nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Dla pacjentów powyżej 55 roku życia i dla afroamerykanów w każdym wieku, jako lek pierwszego wyboru zaleca się stosowanie antagonistów wapnia (CCB). W przypadku, gdy CCB nie jest tolerowany, zaleca się zastosowanie diuretyków tiazydowych.</p> <p>Diuretyki zalecane to chlortalidon lub indapamid, ale standardowe diuretyki (bendroflumetiazyd/hydrochlorotiazyd) mogą być również skuteczne. W przypadku, gdy standardowe diuretyki (bendroflumetiazyd/hydrochlorotiazyd) skutecznie obniżają ciśnienie, należy kontynuować terapię.</p> <p>Beta-blokery nie są rekomendowane jako leczenie pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W przypadku, gdy beta-bloker jest lekiem pierwszego wyboru, i jest potrzebny drugi lek, należy dodać CCB, nie diuretyki tiazydowe.</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>Gdy terapie uwzględnione w I linii leczenia okazują się nieskuteczne, należy zastosować CCB w kombinacji z ACE-I lub <b>ARB</b>.</p> <p>Gdy występuje nietolerancja na CCB, należy zastosować diuretyki tiazydowe.</p> <p><u>III linia leczenia</u></p> <p>Zaleca się kombinację ACE-I lub <b>ARB</b> z CCB i diuretykiem tiazydowym.</p> <p><u>IV linia leczenia</u></p> <p>W przypadku opornego nadciśnienia tętniczego, należy rozważyć czwarty lek hipotensyjny i/lub zasięgnięcie opinii ekspertów.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

AT1 – angiotensyna 1, ACE-I – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme inhibitors), SPC-kombinacja pojedynczej pigułki (ang. single pill combination), ARB -antagonistów receptora angiotensyny II (ang. angiotensin receptor blockers), BP – ciśnienie krwi (ang. blood pressure), CCB - blokery wapnia (ang. calcium channel blockers), CHD - choroba niedokrwienna serca (ang. chronic heart disease), SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. systolic blood pressure), DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. diastolic blood pressure), LDL-C – lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein cholesterol), EF - frakcja wyrzutowa (ang. ejection fraction); LVH – przerost lewej komory serca (ang. left ventricular hypertrophy)

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała opinie od 2 ekspertów klinicznych na temat stosowania produktu leczniczego Valarox (valsartanum + rosuvastatinum) w ocenianym wskazaniu.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Opinie ekspertów w zakresie technologii wnioskowanej**

Opinie ekspertów
<p style="text-align: center;"><b>Dr n. med. Jacek Lewandowski</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hipertensjologii</b> <b>woj. mazowieckie</b></p>



<b>Opinie ekspertów</b>	
<b>Problemy związane z aktualnie stosowaną technologią medyczną</b>	<i>Prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego u chorych jest niska i dotyczy mniej niż 30% chorych na nadciśnienie tętnicze (badanie NATPOL Plus – 26%). Nadciśnienie tętnicze jest leczone nieskutecznie u 36% chorych. Jeszcze niższa jest kontrola hipercholesterolemii gdyż zalecane wartości osiąga jedynie 8% leczonych. Leczonych nieskutecznie jest 6% chorych a 22% chorych nie jest leczonych z powodu hipercholesterolemii. Obecnie dostępne i stosowane preparaty hipotensyjne i hipolipemizujące są skuteczne w leczeniu obu czynników ryzyka. W licznych badaniach wykazano wpływ leków hipotensyjnych i statyn na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego i poprawę przeżycia w ocenianych populacjach. Wymienione leki są dostępne a ich cena relatywnie niska. Nieduży odsetek chorych skutecznie leczonych jest wynikiem kilku czynników, w tym między innymi braku współpracy pacjent – lekarz. Wskazuje się, że poprawę współpracy i skuteczności leczenia można osiągnąć poprzez stosowanie preparatów złożonych.</i>
<b>Wpływ wnioskowanej technologii na compliance i wyniki leczenia</b>	<i>Wykazano, że stosowanie leków hipotensyjnych i statyn nie przekracza w prewencji pierwotnej 60% a wtórnej jest niższe od 80%. Jednocześnie leczenie preparatami złożonymi istotnie poprawia tolerancję leczenia, współpracę, wytrwałość terapeutyczną oraz kontrolę ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu a także znacząco zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu. (Am J Med. 2012; 125: 882-887, JAMA. 2013;310 (9):918-929, Hypertension. 2013;61:309-318).</i>
<b>Potencjalne problemy związane z wnioskowaną technologią</b>	<i>Leki złożone rzadko znajdują się w receptariuszach szpitalnych (cena leków nier refundowanych, „polityka lekowa: farmakologów klinicznych w szpitalach”). W związku z tym chorzy rzadko są wypisywani ze szpitali z zaleceniem stosowania leczenia lekami złożonymi a w konsekwencji lekarze podstawowej opieki medycznej nie stosują leków złożonych. Ponadto nadal wielu lekarzy podstawowej opieki medycznej ale i specjalistów nie widzi konieczności terapii lekami złożonymi. Polska należy do krajów o najniższym odsetku wykorzystania terapii złożonej w leczeniu nadciśnienia tętniczego.</i>
<b>Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii woj. małopolskie</b>	
<b>Problemy związane z aktualnie stosowaną technologią medyczną</b>	<i>Pomimo istotnej poprawy w zakresie pierwotnej prewencji chorób układu krążenia, skuteczność leczenia pierwotnej hipercholesterolemii w Polsce pozostaje niska. W populacji pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jedynie 15,7% otrzymuje leczenie hipolipemizujące, a cel terapeutyczny definiowany jako LDL &lt;2,5 mmol/l jest osiągnięty u 0,59% z nich. Z kolei, w grupie z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym leczonych jest 47,0% pacjentów, a docelowy LDL (&lt;1,8mmol/l) jest osiągnięty zaledwie u 7,4%. Wśród pacjentów otrzymujących umiarkowane i wysokie dawki statyn cele leczenia udaje się uzyskać u 1/3* chorych. Brak świadomości wielkości ryzyka sercowo-naczyniowego oraz stosowanie niskich dawek statyn wydaje się być głównym czynnikiem ograniczającym skuteczność leczenia hipercholesterolemii.  Skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w Polsce pozostaje niezadowolająca pomimo wzrostu odsetka pacjentów osiągających cel terapeutyczny z 22% do 42%**.</i>
<b>Wpływ wnioskowanej technologii na compliance i wyniki leczenia</b>	<i>Według WHO około 50% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi nie osiąga celów terapeutycznych leczenia***. Leczenie preparatami złożonymi oferuje nieskomplikowany schemat terapii umożliwiający poprawę kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W metaanalizie 9 badań z randomizacją dotyczących stosowania leku złożonego zawierającego statynę i przynajmniej 1 lek hipotensyjny w stałej dawce (FDC), przeprowadzonych w populacjach wysokiego ryzyka, terapia FDC poprawiała przestrzeganie zaleceń o 33% porównaniu ze strategią wielu leków, bez wpływu na śmiertelność ogólną i częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych****. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego uznają stosowanie tabletki wieloskładnikowej jako element kompleksowej strategii prewencji chorób sercowo-naczyniowych. FDC jako jedyna interwencja w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych, nie powinna być rozważana do czasu uzyskania wyników badań z twardymi punktami końcowymi ****</i>
<b>Potencjalne problemy związane z wnioskowaną technologią</b>	<i>Stosowanie leczenia złożonego jako leczenia pierwszego rzutu, bez oceny skuteczności leczenia za pomocą preparatów walsartanu i rozuwastatyny, podawanych jednocześnie, ale osobno w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Stosowanie leczenia złożonego bez oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów niskiego i umiarkowanego ryzyka.</i>

\* Pająk A, Szafraniec K, Polak M, Polakowska M, Kozela M, Piotrowski W, et al. Changes in the prevalence, management and treatment of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland. The WOBASZ study. *Polish Arch. Intern. Med.* 2016;126:642-652.

\*\* Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. *Nadciśnienie tętnicze w Prak.* 2015;1:71-94.

\*\*\* De Geest S, Sabate E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2003;2:323-323.

\*\*\*\* de Cates AN, Farr MR, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014. p. CD009868.

Według opinii dr Lewandowskiego głównym problemem przy leczeniu nadciśnienia i hipercholesterolemii jest brak współpracy pacjent – lekarz. Zastosowanie preparatu złożonego w leczeniu opisywanego wskazania jest skuteczną opcją leczenia, która znacząco poprawiłaby problemy związane z współpracą i wytrwałością terapeutyczną. Potencjalnym problemem związanym ze stosowaniem ocenianej technologii jest obecna sytuacja w Polsce, gdzie wielu lekarzy podstawowej opieki medycznej oraz specjalistów nie widzi konieczności stosowania

preparatów złożonych. Ekspert uważa, iż połączenie obu preparatów nie zmniejsza ich skuteczności ani nie zwiększa niekorzystnych interakcji. Nie jest także konieczne stosowanie zasad chronoterapii, ponieważ rozuwastatyna może być stosowana rano jak i wieczorem. Obecnie w Polsce nie stosuje się żadnych połączeń leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Ekspert szacuje, że odsetek chorych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniesie 20-80%.

W opinii drugiego eksperta, prof. Podolca głównym problemem w skuteczności leczenia hipercholesterolemii jest brak świadomości jak ważnym problemem dla zdrowia pacjentów jest ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz konieczność stosowania niskich dawek statyn. W pytaniu dotyczącym ewentualnego wpływu jednoczesnego podawania walsartanu i rozuwastatyny na skuteczność terapii, ekspert zaznaczył: *w metaanalizie 11 badań obejmujących 1134 uczestników stosowanie poranne statyn o długim okresie działania (m.in rosuwastatyny) w porównaniu z dawkowaniem wieczornym wiąże się z niewielkim, nieistotnym klinicznie zmniejszeniem efektu obniżenia LDL (mediana 2,53 g/dl). W przypadku statyn o krótkim okresie półtrwania, redukcja LDL była istotnie niższa (9,68 mg/dl)<sup>1</sup>. Badania na niewielkich grupach chorych sugerują nasilenie działania wazodylatacyjnego i dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów leczonych statynami<sup>23</sup>. W badaniu w którym porównywano leczenie skojarzone preparatem złożonym zawierającym walsartan (160 mg/dobę) oraz rosuwastatynę (20 mg/dobę) z monoterapią jedną z substancji; w grupie leczenia skojarzonego obserwowano poprawę kontroli ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie walsartan lub rosuwastatynę. Zmianą stężenia cholesterolu frakcji LDL nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami. Nie obserwowano również różnicy w częstości działań niepożądanych pomiędzy grupami otrzymującymi leczenie złożone lub monoterapię<sup>2</sup>. W niektórych podgrupach pacjentów może być zasadne stosowanie walsartanu i rosuwastatyny wieczorem. Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego wskazuje na korzyści stosowania wieczornego antagonistów receptora dla angiotensyny II w tym walsartanu u pacjentów z maskowanym nocnym nadciśnieniem tętniczym, brakiem nocnego spadku (non-dipping) lub nadmiernym porannym wzrostem ciśnienia tętniczego<sup>45</sup>.*

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32), spośród leków rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej do stosowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV), lub współwystępowaniem jednej z poniższych chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),
- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna,

obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje w ramach następujących grup limitowych:

- 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone
  - kandesartan cyleksetylu, amlodypina (preparat złożony)
  - kandesartan cyleksetylu
  - kandesartanu cyleksetylu, hydrochlorotiazyd (preparat złożony)
  - irbesartan,
  - losartan
  - losartan, amlodypina (preparat złożony)
  - losartan, hydrochlorotiazyd (preparat złożony)
  - telmisartan

<sup>1</sup> Awad K, Serban M-C, Penson P, Mikhailidis DP, Toth PP, Jones SR, et al. Effects of morning vs evening statin administration on lipid profile: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Lipidol.* 2017;11:972-985.e9.

<sup>2</sup> Jang J-Y, Lee S-H, Kim BS, Seo HS, Kim W-S, Ahn Y, et al. Additive Beneficial Effects of Valsartan Combined with Rosuvastatin in the Treatment of Hypercholesterolemic Hypertensive Patients. *Korean Circ. J.* 2015;45:225.

<sup>3</sup> Borghi C, Prandin MG, Costa F V, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000;35:549-55.

<sup>4</sup> Malacco E, Vari N, Capuano V, Spagnuolo V, Borgnino C, Palatini P, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: the Val-Syst study. *Clin. Ther.* 2003;25:2765-80.

<sup>5</sup> Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. *Nadciśnienie tętnicze w Prak.* 2015;1:71-94.

- telmisartan, hydrochlorotiazyd (preparat złożony)
- **walsartan**
- walsartan, hydrochlorotiazyd (preparat złożony)
- eprosartan
- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone
  - cilazapril
  - cilazapril, hydrochlorotiazyd (preparat złożony)
  - enalapril
  - lisinopril
  - lisinopril, hydrochlorotiazyd (preparat złożony)
  - perindopril
  - perindopril, amlodypina (preparat złożony)
  - perindopril, indapamid (preparat złożony)
  - quinapril
  - ramipril
  - ramipril, felodypina
  - ramipril, hydrochlorotiazyd (preparat złożony)
  - benazepril
- 43.0, Antagoniści wapnia – pochodne benzotiazepiny - diltiazem
  - diltiazem
- 42.0, Antagoniści wapnia – pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil
  - werapamil
- 41.0, Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny
  - amlodypina
  - felodypina
  - lacipidyna
  - nitrendypina
  - ramipril + amlodypina (preparat złożony)
- 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego
  - atenolol
  - bisoprolol
  - karwedilol
  - metoprolol
  - nebiwolol
  - acebutolol
- 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego
  - propanolol
  - sotalol
- 36.0, Leki moczopędne- tiazydowe i sulfanamidowe
  - amilorid + hydrochlorotiazyd (preparat złożony)
  - clopamid
  - indapamid

Ponadto w nadciśnieniu tętniczym refundowane są także: doksazosyna i terazosyna (antagoniści receptorów  $\alpha_1$ -adrenergicznych), klonidyna (lek antyadrenergiczny), furosemid (lek moczopędny) i spironolakton (antagonista aldosteronu).

Poniżej przedstawione zostały substancje stosowane w leczeniu hipercholesterolemii, które są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach następujących grup limitowych:

- 48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego
  - ezetymib
  - ezetymib, atorwastatyna (preparat złożony)
- 47.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową – fibraty
  - ciprofibrat
  - fenofibrat
- 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA
  - atorwastatyna
  - lowastatyna
  - **rozuwastatyna**
  - simwastatyna

W związku z faktem, że produkt leczniczy Valarox może być stosowany tylko jako leczenie zastępcze u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie valsartanu i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, w tabeli poniżej przedstawiono ceny (wartość minimalna i maksymalna) dla obu substancji czynnych w przeliczeniu na DDD.

Tabela 11. Ceny za DDD dla rozuwastatyny i walsartanu

Substancja	DDD (zgodne z WHO)	UCZ [zł] dla DDD (zakres)	CHB [zł] dla DDD (zakres)	CD [zł] dla DDD (zakres)	WLF [zł] dla DDD (zakres)	PO	WDS [zł] dla DDD (zakres)
rozuwastatyna	10 mg	0,194 - 0,567	0,204-0,596	0,251 – 0,682	0,251-0,255	30%	0,075 – 0,504
walsartan	80 mg	0,251 - 0,714	0,263 – 0,750	0,357 – 0,875	0,357 – 0,436	30%	0,107-0,570

DDD – określona dawka dzienna (ang. *defined daily dose*); UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy;  
Źródło: obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu wskazał walsartan + rozuwastatyna stosowane w osobnych tabletkach, w takich samych dawkach co w produkcie leczniczym Valarox. Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego (rozdział 4. APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>walsartan + rozuwastatyna stosowane w osobnych tabletkach, w tych samych dawkach co w produkcie leczniczym Valarox</b>	<p>Preparat Valarox stanowi jednotabletkowe połączenie walsartanu i rozuwastatyny wskazane do stosowania u osób, które stosują obecnie leczenie skojarzone tymi lekami w postaci osobnych tabletek. Wdrożenie wnioskowanej technologii jest odpowiedzią na zalecenia WHO i innych towarzystw naukowych, które zalecały uproszczenie schematów wielolekowych terapii poprzez redukcję liczby przyjmowanych tabletek. Może to skutkować zwiększeniem skuteczności terapii poprzez poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich.</p> <p>W związku z tym, produkt Valarox w praktyce będzie zastępował walsartan i rozuwastatynę podawane jednocześnie w postaci osobnych tabletek u osób z nadciśnieniem tętniczym z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo naczyniowego w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii.</p>	<p>Analitycy Agencji uważają, że wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest prawidłowy. Z ChPL Valarox wynika, że opisywana interwencja jest wskazana jako leczenie zastępcze u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie walsartanu i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.</p>

## Komentarz Agencji

Zarówno w wytycznych klinicznych jak i w opinii ekspertów wskazano, na możliwość zastosowania terapii hipotensyjnej w skojarzeniu z terapią hipolipemizującą. Antagoniści angiotensyny II (sartany) są wymieniane jako podstawa grupa leków stosowana wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowo-naczyniowymi polskie wytyczne zalecają stosowanie statyn w celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy poniżej 70mg/dl. Leczenie statynami zaleca się również u chorych wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka bez powikłań sercowo-naczyniowych, niezależnie od stopnia nadciśnienia tętniczego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i umiarkowanym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych należy zastosować leczenie rozuwastatyną.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być aktualna praktyka medyczna, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię. W pierwszej kolejności bierze się pod uwagę technologie refundowane. Według zarejestrowanego i wnioskowanego wskazania, produkt leczniczy Valarox (walsartan + rozuwastatyna) będzie bezpośrednio zastępował terapię skojarzoną walsartanem i rozuwastatyną podawaną w oddzielnych produktach, która jest w Polsce refundowana. Zatem analitycy Agencji zgadzają się, że podstawowym komparatorem w tym przypadku powinna być politerapia tymi dwoma lekami.

Nieodnaleziono innych zarejestrowanych w Polsce produktów leczniczych będących produktem złożonym z walsartanu i rozuwastatyny.

W analizie klinicznej, wnioskodawca porównał skuteczność produktu złożonego Valarox z rozuwastatyną i walsartanem stosowanymi w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Wg analityków porównanie takie jest niezasadne, ponieważ technologia wnioskowana może być stosowana u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas jednoczesnego stosowania walsartanu i rozuwastatyny w leczeniu nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii. Oznacza to, że pacjenci przechodząc na terapię złożoną (1-tabletkową) powinni mieć najpierw ustalone dawki walsartanu i rozuwastatyny w trakcie terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami. Z tego względu, występuje niespójność komparatorów pomiędzy analizą kliniczną a pozostałymi analizami przedstawionymi przez wnioskodawcę.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem podstawowej AKL była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lekiem złożonym zawierającym walsartan (WAL) i rozuwastatinę (ROZ) w terapii nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, skutecznie leczonych dotychczas za pomocą terapii złożonej z WAL i ROZ podawanych rozłącznie, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV) lub w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej), mieszanej dyslipidemii (typu IIb) lub homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej.

Celem analizy uzupełniającej było określenie wpływu stosowania jednotabletkowej terapii wielolekowej (FDC, ang. *Fixed-Dose Combination*) zawierającej co najmniej jeden lek o działaniu hipotensyjnym oraz jedną substancję o działaniu hipolipemizującym w terapii pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzenia CV w odniesieniu do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich oraz efektów terapeutycznych w porównaniu z tą samą terapią realizowaną z zastosowaniem osobnych tabletek (FEC, ang. *Free Equivalent Combinations*) lub standardową opieką (SO).

W związku z powyższym wnioskodawca wykonał dwa przeglądy systematyczne – dla analizy podstawowej i uzupełniającej.

Kwalifikację badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższych tabelach.

**Tabela 13. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – analiza podstawowa**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z NT, skutecznie leczeni za pomocą WAL i ROZ podawanych rozłącznie, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia CV, lub z współwystępowaniem jednej z poniższych chorób: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),</li> <li>• homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.</li> </ul>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym preparatu Valarox.
<b>Interwencja</b>	Preparat Valarox (jednotabletkowe skojarzenie WAL/ROZ) przyjmowany raz na dobę w dawce ustalonej na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	W przypadku braku badań porównujących produkt złożony WAL+ROZ do terapii skojarzonej WAL+ROZ założono włączenie do AKL badań porównujących terapię skojarzoną z WAL i ROZ w postaci osobnych tabletek z monoterapią WAL i/lub monoterapią ROZ. W opinii Agencji porównanie terapii skojarzonej z monoterapią nie wnosi do analizy istotnych informacji.
<b>Komparatory</b>	WAL + ROZ stosowane w osobnych tabletkach, w tych samych dawkach co w produkcie leczniczym Valarox	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność kliniczna:</li> <li>• Redukcja skurczowego (SBP) i rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP)</li> <li>• Uzyskanie docelowych wartości SBP / DBP</li> <li>• Redukcja stężenia LDL</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uzyskanie docelowych wartości LDL</li> <li>Zdarzenia CV</li> <li>Redukcja całkowitego ryzyka CV</li> <li>Jakość życia</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorem</li> <li>Przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej lub terapii skojarzonej z WAL i ROZ stosowanej w osobnych preparatach</li> <li>Badania realizowane w rzeczywistej praktyce klinicznej lub inne badania porównawcze bez randomizacji.</li> </ul>	Opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych.	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prace opublikowane w języku angielskim i polskim</li> <li>Prace opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz wiarygodne raporty z badań</li> </ul>	-	Brak uwag.

NT – nadciśnienie tętnicze; WAL – valsartan, ROZ- rozuwastatyna; CV- zdarzenie sercowo – naczyniowe; SBP – ciśnienie skurczowe; DBP – ciśnienie rozkurczowe; LDL - lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. low density lipoproteins)

**Tabela 14. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – analiza uzupełniająca**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z współistniejącymi NT i dyslipidemią lub z wysokim ryzykiem zdarzeń CV.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Interwencja	FDC obejmująca leki hipotensyjne oraz hipolipemizujące (statyny).	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Standardowa opieka</li> <li>Terapia wielolekowa realizowana w postaci osobnych tabletek, identyczna pod względem jakościowym z FDC</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	Analitycy nie zgłaszają uwag do uwzględnienia jako komparatora terapii wielolekowej substancjami jakościowo identycznymi jak FDC, jednak w opinii Agencji niezdefiniowana „opieka standardowa”, bez określenia jakie leki przyjmowali pacjenci i częstości dawkowania, nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii.
Punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (adherence, persistence, compliance)</li> <li>zmiana SBP / DBP</li> <li>zmiana stężenia LDL</li> <li>zdarzenia CV</li> <li>jakość życia</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>AE ogółem</li> <li>SAE ogółem</li> <li>AE prowadzące do zaprzestania leczenia</li> <li>zgony ogółem i CV</li> <li>zdarzenia CV raportowane jako AE.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeglądy systematyczne</li> <li>Metaanalizy</li> </ul>	Prace opublikowane wyłącznie w postaci	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania RCT włączone do odnalezionych opracowań wtórnych</li> </ul>	abstraktów lub doniesień konferencyjnych	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prace opublikowane w języku angielskim i polskim</li> <li>Prace opublikowane w postaci pełnych tekstów</li> </ul>	-	Brak uwag.

FDC - (Fixed-Dose Combination) jednotabletkowa terapia wielolekowa; NT – nadciśnienie tętnicze; WAL – walsartan, ROZ- rozuwastatyna; CV- zdarzenie sercowo – naczyniowe, AE – działania niepożądane, SAE – poważne działania niepożądane.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Strategia wyszukiwania została wykonana dwuetapowo dla analizy głównej i analizy uzupełniającej. W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia dowodów naukowych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (dostęp przez PubMed), EMBASE, Biomed Central (przez PubMed), The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, strony organizacji rządowych (FDA, EMA) oraz towarzystw naukowych. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 17.11.2017 r. (aktualizacja 29 stycznia 2018 r.).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (Pubmed), EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii (valsartan, rosuvastatin). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 3.04.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia i wykluczenia, w których lek złożony WAL+ROZ zostałby bezpośrednio porównany z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami zawierającymi WAL i ROZ. W związku z powyższym wnioskodawca zdecydował się włączyć do przeglądu systematycznego badania kliniczne dotyczące porównania terapii dwulekowej z monoterapią WAL oraz z monoterapią ROZ. Przedstawione przez wnioskodawcę porównania nie wnoszą istotnych informacji do ocenianego problemu decyzyjnego, w związku z czym nie zostały uwzględnione w AWA.

Wnioskodawca wykonał analizę uzupełniającą, w ramach której przedstawiono:

- wyniki opracowań wtórnych - 5 przeglądów systematycznych (Banerjee 2016, Rash 2016, Santo 2016, de Cates 2014, Charan 2013) oraz 1 metaanalizę (Webster 2016),
- wyniki 5 badań pierwotnych porównujących jednotabletkową terapię wielolekową (FDC) z terapią kilkulekową analogicznymi substancjami (FOCUS) oraz ze standardową opieką (UMPIRE, IMPACT, Kanyini GAP, Soliman 2011).

W opinii analityków badania pierwotne, w których FDC porównywano z nieokreśloną standardową opieką nie powinny zostać uwzględnione jako dowód w analizie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia złożonego z WAL i ROZ w analizowanym wskazaniu. W publikacjach UMPIRE, IMPACT, Kanyini GAP, Soliman 2011 nie określono jakie leki przyjmowali pacjenci, nie podano także liczby stosowanych substancji i częstości dawkowania.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych także nie zostały przedstawione, ponieważ kryteria włączenia do odnalezionych opracowań były na ogół szersze niż zdefiniowane w ramach niniejszej analizy, a dodatkowo uwzględnione prace obejmowały wyniki badań UMPIRE, IMPACT, Kanyini GAP i Soliman 2011, które jak wspomniano powyżej nie zostały uwzględnione przez analityków.

W związku z powyższymi wynikami analizy klinicznej w niniejszej AWA przedstawiono na podstawie badania FOCUS, które jako jedyne z włączonych badań porównywało terapię FDC z terapią substancjami zawartymi w FDC podawanymi w oddzielnych tabletkach.



Należy zaznaczyć, że zarówno we włączonym do AKL badaniu FOCUS, jak i w pozostałych badaniach pierwotnych i wtórnych nie uwzględnionych w niniejszej AWA, wyniki nie odnoszą się do interwencji, jaką jest lek złożony WAL+ROZ. Nie odnaleziono także badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanego leku.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych porównujących terapię lekiem złożonym WAL+ROZ z terapią skojarzoną WAL i ROZ.

**Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>FOCUS*</b> <u>Źródło finansowania:</u> 7th Framework Programme of the European Commission	Badanie wielośrodkowe, randomizowane, otwarte z aktywną kontrolą. Typ hipotezy: nie zdefiniowano. <u>Interwencja:</u> Grupa FDC: 100 mg aspiryny (ASA) + 40 mg simwastatyny (SIM) + 2,5/5/10 mg ramiprilu (RAM) w preparacie złożonym podawane raz dziennie Grupa FEC: 100 mg ASA, 40 mg SIM i 2,5/5/10 mg RAM w oddzielnych tabletkach <u>Okres leczenia:</u> 12 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 32 tyg. (dwa 12. tyg. okresy leczenia i okres wymycia pomiędzy nimi trwający 8 tyg.)	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci uprzednio włączeni do fazy 1 byli zapraszani do udziału w fazie 2. Kryteria kwalifikacji do fazy 1 obejmowały: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq</math> 40 lat</li> <li>• Przebyty, ostry zawał mięśnia sercowego (początkowo w ciągu do 2 lat po zawałe, po późniejszej zmianie protokołu – niezależnie od czasu, w którym wystąpił zawał).</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wtórna dyslipidemia,</li> <li>• Przeciwwskazania do stosowania któregokolwiek ze składników FDC,</li> <li>• Uczestnictwo w innym badaniu,</li> <li>• Przebyta w ciągu ostatniego roku przeszłokrwista angioplastyka wieńcowa z użyciem stentu uwalniającego lek,</li> <li>• Ciężka zastoinowa niewydolność serca (NYHA III/IV),</li> <li>• Stężenie kreatyniny <math>&gt;2</math> mg/dl,</li> <li>• Spodziewana długość życia <math>&lt;2</math> lat,</li> <li>• Ciąża lub kobiety przed menopauzą</li> </ul> <u>Liczebność populacji:</u> Grupa I: 350 Grupa II: 345	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adherencja terapeutyczna oceniana po 9 mies. terapii na podstawie metody liczenia tabletek** i skali Medication Adherence Questionnaire (MAQ)</li> </ul> <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena czynników ryzyka (badanie ciśnienia i stężenia LDL oceniano po 1. i 9. mies. terapii)</li> <li>• Częstość działań niepożądanych</li> <li>• Tolerancja leczenia</li> <li>• Zaprzeszanie stosowania leczenia</li> <li>• Jakość życia</li> <li>• Dodatkowe punkty końcowe dotyczące ekonomiki</li> </ul>

\*badanie składało się z 2 faz – faza pierwsza była przekrojowym badaniem obserwacyjnym, którego celem była analiza czynników wpływających na adherencję terapeutyczną leków stosowanych w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Fazę drugą opisano w powyższej tabeli.

\*\*pacjenci otrzymywali więcej tabletek niż wynikałoby to z dawkowania na podstawie przepisu lekarza, a po 9 miesiącach oceniano adherencję terapeutyczną na podstawie wzoru (liczba tabletek wydzielonych – zwróconych) / liczba tabletek przepisanych \* 100%. Adherencję uznawano za dobrą, jeśli pacjent wykorzystał 80-110% tabletek.

Skróty: FDC – jednotabletkowy lek złożony (ang. fixed-dose combination), FEC - leki stosowane w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. free equivalent combinations), NYHA – New York Heart Association

Poniżej zamieszczono opis skali Medication Adherence Questionnaire (MAQ) wykorzystanej w badaniu FOCUS w ocenie adherencji terapeutycznej.

**Tabela 16. Skale wykorzystane w badaniach analizowanych w AKL wnioskodawcy**

Nazwa skali	Opis skali	Definicja poprawy
MAQ	Kwestionariusz składał się z 4 pytań dotyczących tego jak często pacjentowi zdarza się (1) zapomnieć przyjmować leki, (2) przyjmować daną dawkę leku/modyfikować dawkowanie, (3) rezygnować ze stosowania leku gdy poczuje się lepiej lub (4) rezygnować gdy poczuje się gorzej. Za każde pytanie można uzyskać od 1 do 5 punktów (odpowiednio za odpowiedzi zawsze, bardzo często, często, niezbyt często, nigdy). Za dobrą adherencję uznawano uzyskanie 20 punktów.	wzrost

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wyniki przeprowadzonej oceny znajdują się w Załączniku A.3.2. AKL.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez wnioskodawcę. Według wnioskodawcy ryzyko popełnienia błędu w badaniu FOCUS zostało ocenione jako wysokie w zakresie „zaślepienie oceny efektów” oraz „zaślepienie badaczy i pacjentów” ze względu na brak zaślepienia w badaniu. Ryzyko popełnienia błędu randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji uznano za niskie, ponieważ w badaniu zaznaczono, że randomizację przeprowadzono komputerowo, w celu alokacji użyto systemu centralnego. Ryzyko błędu w zakresie kompletności danych wnioskodawca uznał za niskie ze względu na przedstawienie utraty pacjentów z badania i opis wykonania analizy ITT. Ryzyko selektywnego raportowania wyników oceniono jako niskie, ponieważ przedstawiono pełne dane w zakresie ocenianych punktów końcowych. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny jakości badań.

Wyniki oceny jakości badań za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration**

Oceniany element	FOCUS
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	wysokie
Niekompletne dane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Inne czynniki	nie stwierdzono

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 8 AKL wnioskodawcy):

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej technologii wnioskowanej względem WAL i ROZ stosowanymi oddzielnie w takich samych dawkach.

Ograniczenie badania FOCUS stanowił fakt, że było to badanie otwarte, przez co nie można wykluczyć wpływu braku zaślepienia na ocenę niektórych punktów końcowych.

Pozostałe ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę dotyczą badań, które porównują terapię skojarzoną WAL+ROZ z monoterapią tymi substancjami oraz opracowań wtórnych nie uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Jedynym uwzględnionym w AKL badaniem FOCUS nie stanowiło analizy skuteczności terapii WAL+ROZ w porównaniu z leczeniem WAL i ROZ, a porównywało zastosowanie innych substancji stosowanych w FDC (aspiryna+simwastatyna+ramipril) w porównaniu z tymi substancjami przyjmowanymi oddzielnie. W skład terapii złożonej w badaniu FOCUS, podobnie jak w skład preparatu Valarox, wchodziła statyna, jednak we wnioskowanym preparacie znajduje się rozuwastatyna, a w badaniu u pacjentów stosowano simwastatynę. Z kolei pozostałe substancje wykorzystane w badaniu, tj. aspiryna i ramipril (inhibitor konwertazy angiotensyny) są innej klasy preparatami niż drugi składnik preparatu Valarox, czyli walsartan (inhibitor receptora angiotensynowego). Na przestrzeganie zaleceń lekarskich w badaniu FOCUS może mieć wpływ również fakt, iż populację badania stanowili pacjenci po zawale mięśnia sercowego, tj. w cięższym stanie klinicznym niż wnioskowane wskazanie dla preparatu Valarox. Dodatkowo w badaniu FOCUS stosowano 3 substancje, podczas gdy w skład produktu leczniczego Valarox wchodzi dwie substancje, co także może przekładać się na przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz uzyskiwane w badaniu wyniki.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W związku z brakiem badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównania leku złożonego WAL+ROZ z terapią skojarzoną WAL i ROZ poniżej przedstawiono wyniki badania FOCUS dla porównania FDC o składzie ASA+SIM+RAM w stosunku do terapii tymi substancjami podawanymi oddzielnie (FEC) w nadciśnieniu tętniczym.

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FDC a FEC w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu ogółem. Częstości zgonów były niewielkie w obydwu grupach – w obydwu grupach wystąpiło po 1 zgonie ogółem (0,3% pacjentów), i nie zaobserwowano zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W 9 miesięcznym okresie obserwacji w grupie FDC zaobserwowano istotnie statystycznie większą szansę przestrzegania zaleceń lekarza niż w grupie FEC. Dokładne wyniki zawiera tabela poniżej.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności FDC w porównaniu z FEC – zmienne dichotomiczne**

Punkt końcowy	Czas obserwacji [mies.]	FDC n/N (%)	FEC n/N (%)	RR/OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)
Zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych	9	0/350 (0,0)	0/345 (0,0)	-	-
Zgony ogółem		1/350 (0,3)	1/345 (0,3)	RR = 0,99 (0,06; 15,70) p=0,992	-
Przestrzeganie zaleceń lekarskich**		178/350 (50,8)	141/345 (40,9)	OR = 1,50 (1,11; 2,02) p=0,019	11 (6; 39)

\*wartości p są obliczeniem własnym Agencji

\*\*za przestrzegających zaleceń lekarskich uznano pacjentów, u których stopień adherencji był dobry zarówno na podstawie wyników MAQ jak i na podstawie liczby przyjętych tabletek.

Skróty: FDC – jednotabletkowy lek złożony (ang. *fixed-dose combination*), FEC - leki stosowane w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. *free equivalent combinations*)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie średnich zmian skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz stężenia LDL.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności FDC w porównaniu z FEC – zmienne ciągle**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	FDC		FEC		MD/SMD (95% CI), p
		Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	N	
Zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego	9	-0,32 (-2,02; 1,38)	350	0,88 (-0,76; 2,53)	345	-1,20 (-3,57; 1,17) p=0,32
Zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego		-0,11 (-1,13; 0,90)		0,38 (-0,69; 1,46)		-0,49 (-1,97; 0,99) p=0,51
Zmiana stężenia LDL		0,14 (-0,008; 0,28)		0,06 (-0,02; 0,14)		0,08 (-0,08; 0,24) p=0,34

FDC – jednotabletkowy lek złożony (ang. *fixed-dose combination*), FEC - leki stosowane w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. *free equivalent combinations*), LDL – lipoproteina o małej gęstości

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu FOCUS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych skutkujących utratą z badania.

**Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa - FDC w porównaniu z FEC**

Punkt końcowy	Czas obserwacji (mies.)	FDC n/N (%)	FEC n/N (%)	RR (95% CI), p
Zdarzenia niepożądane ogółem	9	124/350 (35,4)	112/345 (32,5)	1,09 (0,89; 1,34) p=0,41

Punkt końcowy	Czas obserwacji (mies.)	FDC n/N (%)	FEC n/N (%)	RR (95% CI), p
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>		21/350 (6,0)	23/345 (6,6)	0,90 (0,51; 1,60) p=0,71
<b>Zdarzenia niepożądane skutkujące utratą z badania</b>		14/350 (4,0)	13/345 (3,7)	1,06 (0,51; 2,23) p=0,87

Wartości p zaokrąglono do dwóch miejsc po przecinku

FDC - (Fixed-Dose Combination) jednotabletkowa terapia wielolekowa, FEC - leki stosowane w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (ang. free equivalent combinations)

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Valarox:

Nie przeprowadzono badań klinicznych dla produktu złożonego. W ChPL opisano działania niepożądane występujące dla każdej substancji osobno.

Zarówno dla WAL, jak i ROZ, nie raportowano działań niepożądanych występujących bardzo często.

Podczas leczenia ROZ często zgłaszano występowanie cukrzycy, zawroty i ból głowy, bólu brzucha, nudności, zaparcie, bólu mięśni i astenii.

Dla WAL najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kaszel, ból brzucha i zmęczenie, jednak działania te raportowano niezbyt często.

Jako specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania WAL i ROZ ChPL Valarox porusza następujące kwestie:

- u pacjentów leczonych ROZ w dawce 30 lub 40 mg należy rozważyć ocenę czynności nerek podczas rutynowej kontroli, ponieważ u pacjentów leczonych dużymi dawkami ROZ obserwowano białkomocz, który jednak w większości przypadków miał charakter okresowy lub przemijający. Nie stwierdzono, aby białkomocz prognozował wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek;
- u pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min i u pacjentów dializowanych, należy zachować ostrożność stosując WAL ze względu na brak dowodów w zakresie bezpieczeństwa;
- nie zaleca się jednoczesnego stosowania WAL z inhibitorami acetylocholinesterazy lub aliskirenem ze względu na zwiększenie ryzyka niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zaburzenia czynności nerek;
- nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatów uzupełniających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych mogących zwiększyć stężenie potasu;
- Valarox, należy przepisywać ostrożnie pacjentom, u których występują czynniki sprzyjające wystąpieniu miopatii lub rabdomiolizy po zastosowaniu rozuwastatyny.
- u pacjentów zgłaszających bóle mięśniowe, osłabienie siły mięśniowej lub skurcze, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CK). Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona lub jeśli objawy mięśniowe są znacznie nasilone i powodują dyskomfort w życiu codziennym. Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie ROZ;
- Valarox, należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających nadmierne ilości alkoholu i/lub u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie;

- u pacjentów otrzymujących jednocześnie ROZ i inhibitory proteazy w skojarzeniu z rytonawirem, obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na ROZ. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami proteazy, bez dostosowania dawki ROZ;
- jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta doszło do rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, należy zakończyć leczenie ROZ;
- pacjenci z grupy ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni podlegać ocenie klinicznej i biochemicznej, zgodnie z krajowymi wytycznymi;
- nie należy stosować walsartanu u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z powodu zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna;
- wskazana jest szczególnie ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty, zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory;
- nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II w czasie ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. W przypadku stwierdzenia ciąży WAL należy natychmiast odstawić i jeśli to konieczne, zastosować alternatywne leczenie
- należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Valarox u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Valarox tym pacjentom.

### Baza WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess nie odnaleziono zestawienia liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Valarox. Nie odnaleziono także zestawień dla innych produktów leczniczych zawierających ROZ+WAL.

Analicy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 27 kwietnia 2018 r. odnaleźli dane na temat 48 560 reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia rozuwastatyną i 19 966 związanych ze stosowaniem walsartanu. W przypadku ROZ najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (16 575/48 560, tj. ok. 34%), z czego najwięcej stanowiły przypadki mialgii (6 834, tj. ok. 41%). Odnotowano również wiele zgłoszeń dotyczących zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (12 816/48 560, ok. 26%). Najwięcej działań niepożądanych podczas stosowania WAL dotyczyło zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (5 411/19 966, tj. ok. 27%).

### Baza ADRR

Analicy Agencji nie odnaleźli w bazie ADRR danych na temat liczby zgłoszeń działań niepożądanych dla preparatu Valarox.

### EMA

Wnioskodawca odnalazł 2 ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa dla ROZ. W komunikacie z 27.05.2010 r. wskazano, że stosowanie ROZ nieznacznie zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy u osób ze stanem przedcukrzycowym. Z kolei w komunikacie z 24.11.2011 r. zaznaczono, że ROZ może przyczyniać się do wystąpienia ginekomastii, jednak jest to działania bardzo rzadkie.

Wnioskodawca na stronie EMA nie odnalazł informacji na temat alertów bezpieczeństwa stosowania WAL.

Analicy nie odnaleźli na stronie EMA dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa ROZ i WAL.

### FDA

Wnioskodawca odnalazł 6 alertów bezpieczeństwa dla ROZ i 5 dla WAL.

Spośród informacji na temat bezpieczeństwa ROZ najważniejsze dotyczyły faktu, iż w razie wystąpienia podczas leczenia ROZ poważnego uszkodzenia wątroby z objawami klinicznymi i/lub hiperbilirubinemii lub żółtaczką należy natychmiastowo przerwać leczenie, a w przypadku braku alternatywnej etiologii zaburzeń wątrobowych nie należy wznowiać terapii ROZ (alert z lutego 2012). Nadmieniono również, że podczas leczenia statynami (w tym ROZ) odnotowano przypadki miopatii i rhabdomyolizy z ostrą niewydolnością nerek, będących następstwem mioglobinurii, a ryzyko jest największe przy podawaniu dawki 40 mg (alert ze stycznia 2010 r.). Pozostałe alerty dotyczyły działań niepożądanych odnotowywanych po wprowadzeniu leku do obrotu.

Dla WAL w alercie z października 2013 odnotowano, że stosowanie leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w czasie II i III trymestru ciąży zmniejsza funkcje nerek płodu oraz zwiększa chorobowość i śmiertelność płodów i noworodków. Wywołane małowodzie może skutkować niedorozwojem płuc i deformacjami szkieletowymi. Potencjalne działania niepożądane obejmują niedorozwój, niewydolność nerek,

niedociśnienie i zgon płodu. Niezwłocznie po stwierdzeniu ciąży należy przerwać stosowanie WAL. Z kolei w alercie z sierpnia 2012 r. wspomniano, że stosowanie leków wpływających na układ RAA (w tym WAL) może powodować zmiany w funkcjonowaniu nerek w tym ostrą niewydolność nerek oraz że obserwowano podwyższony poziom potasu u niektórych pacjentów z niewydolnością serca. W alercie z lipca 2012 r. zaznaczono, że nie należy stosować WAL u pacjentów, u których wcześniej wystąpił obrzęk naczynioruchowy oraz że część pacjentów (np. pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej, przewlekłą chorobą nerek, ciężką zastoinową niewydolnością serca lub ze zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej) może być w grupie wysokiego ryzyka rozwoju ostrej niewydolności nerek w trakcie terapii WAL. Po wystąpieniu klinicznie istotnego spadku czynności nerek należy rozważyć wstrzymanie terapii WAL lub jej zakończenie. WAL nie jest rekomendowany do stosowania u dzieci poniżej 6 r.ż. o czym nadmieniono w alercie z lutego 2012 r.

#### URPL

Wnioskodawca odnalazł na stronie URPL 1 alert bezpieczeństwa związany ze stosowaniem ROZ, w którym wskazano, że:

- nie należy stosować leku w dawce 40 mg u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii lub rabdomiolizy
- w przypadku stosowania dawki 40 mg pacjenci muszą być ściśle kontrolowani przez specjalistę
- dawka początkowa ROZ u pacjentów pochodzenia azjatyckiego oraz osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, >70 r.ż. lub z czynnikami ryzyka predysponującymi do wystąpienia miopatii powinna wynosić 5 mg raz dziennie.

#### MHRA

W listopadzie 2009 na stronie MHRA zamieszczono informację, że leczenie statynami może skutkować rozwojem depresji, zaburzeniami snu, zaburzeniami pamięci i sprawności seksualnej oraz rzadkim występowaniem śródmiąższowej choroby płuc.

Z kolei w czerwcu 2014 r. przedstawiono informację, iż łączenie 2 leków oddziałujących na system RAA, tj. sartanów z inhibitorami acetylocholinesterazy lub aliskirenem jest niewskazane. Statyny są szczególnie przeciwwskazane u osób z nefropatią cukrzycową oraz że nie należy stosować leczenia skojarzonego statyna + aliskiren u osób z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek.

### **4.3. Komentarz Agencji**

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję nie odnaleziono żadnych badań klinicznych porównujących terapię lekiem złożonym WAL+ROZ z terapią skojarzoną tymi dwoma substancjami w oddzielnych preparatach.

Do analizy wnioskodawcy włączono 1 badanie randomizowane Jang 2015 porównujące terapię skojarzoną WAL+ROZ z monoterapią tymi substancjami, jednak wyniki tego badania nie zostały przedstawione w niniejszej analizie, ponieważ monoterapia WAL lub ROZ nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej. Zdaniem analityków Agencji porównania te nie wnoszą istotnych informacji do ocenianego problemu decyzyjnego. Wnioskowane wskazanie nie dopuszcza ponadto możliwości bezpośredniego przejścia z monoterapii WAL lub ROZ na terapię produktem złożonym, ponieważ technologia wnioskowana może być stosowana jedynie u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stałych dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych jednocześnie. Oznacza to, że pacjenci przechodząc na terapię złożoną jednotabletkową powinni mieć najpierw ustalone dawki WAL i ROZ w trakcie terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami.

W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono jedynie wyniki badania FOCUS porównującego produkty lecznicze złożone do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach. Należy jednak zaznaczyć, że powyższe badanie nie analizowało interwencji, jaką jest lek złożony Valarox, a stosowanie innych substancji. W skład farmakoterapii w badaniu FOCUS, podobnie jak w skład preparatu Valarox, wchodziła statyna, jednak we wnioskowanym preparacie znajduje się rozuwastatyna, a w badaniu u pacjentów stosowano simwastatynę. Pozostałe substancje wykorzystane w badaniu, tj. aspiryna i ramipril (inhibitor konwertazy angiotensyny) są innej klasy preparatami niż drugi składnik preparatu Valarox, czyli walsartan (inhibitor receptora angiotensynowego). Dodatkowo w analizowanym badaniu stosowano terapię trzema substancjami, podczas gdy preparat Valarox jest lekiem złożonym dwóch substancji czynnych, co także może przekładać się na przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz uzyskiwane w badaniu wyniki. Na przestrzeganie zaleceń lekarskich w badaniu FOCUS może mieć wpływ również fakt, iż populację stanowili pacjenci po zawale mięśnia sercowego, tj. w cięższym stanie klinicznym niż wnioskowane wskazanie dla preparatu Valarox, którzy mogą wykazywać większą adherencję do ordynacji lekarskich niż pacjenci w lepszym stanie zdrowia.

W badaniu FOCUS w 9 miesięcznym okresie obserwacji w grupie FDC zaobserwowano istotnie statystycznie większą szansę przestrzegania zaleceń lekarza niż w grupie FEC. Wyniki te nie miały jednak przełożenia na ryzyko wystąpienia zgonu. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy FDC a FEC w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu ogółem. Należy jednak zauważyć, że częstości zgonów były niewielkie w obydwu grupach – w obydwu grupach wystąpiło po 1 zgonie ogółem (0,3% pacjentów), a zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych nie obserwowano. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic między grupami FDC i FEC w zakresie średnich zmian skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz stężenia LDL.

W zakresie profilu bezpieczeństwa nie odnaleziono żadnych danych dotyczących działań niepożądanych dla złożonego produktu leczniczego WAL+ROZ. Również w ChPL Valarox podane zostały jedynie działania niepożądane osobno dla walsartanu i amlodypiny. Podczas leczenia ROZ często zgłaszano występowanie cukrzycy, zawroty i ból głowy, bólu brzucha, nudności, zaparc, bólu mięśni i astenii, z kolei najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi WAL były zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kaszel, ból brzucha i zmęczenie, jednak działania te raportowano niezbyt często.

Na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) odnaleziono informację o trwającym obecnie badaniu klinicznym III fazy porównującym kombinację WAL+ROZ w jednej tabletkie z terapią tymi substancjami w oddzielnych tabletkach. Badanie ma obejmować pacjentów w wieku 18-65 lat z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią umiarkowanego lub wysokiego ryzyka, a planowana data jego zakończenia to grudzień 2020 roku, jednak rekrutacja pacjentów nie została jeszcze rozpoczęta.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych jednotabletkowej terapii skojarzonej (Valarox), zawierającej walsartan (WAL) i rozuwastatinę (ROZ) w terapii nadciśnienia tętniczego (NT) u dorosłych pacjentów, skutecznie leczonych dotychczas za pomocą terapii skojarzonej z WAL i ROZ podawanych rozłącznie w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV) lub w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej), mieszanej dyslipidemii (typu IIb) lub homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowany produkt leczniczy, tj. Valarox (WAL+ROZ) porównano z terapią skojarzoną WAL i ROZ stosowanymi w oddzielnych preparatach.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

##### Dyskontowanie

Ze względu na krótki horyzont czasowy CMA nie dyskontowano efektów i kosztów.

##### Model

W ramach CMA uwzględniono wyłącznie koszty leków (koszt terapii skojarzonej z walsartanu i rozuwastatyny oraz koszty leku Valarox), długość stosowania terapii (wynoszący 365,25 dni) oraz dawkę leku tj. jedna tabletkę w przypadku stosowania produktu Valarox lub dwie tabletki zawierające WAL i ROZ podawane rozłącznie.

Ze względu na porównywalną skuteczność interwencji i komparatora założono identyczny efekt w postaci QALY. Założenie to było podstawą do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

W CMA nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, ponieważ przyjęto taką samą skuteczność produktu złożonego WAL+ROZ jak w pojedynczej terapii WAL i ROZ.

##### Uwzględnione koszty

W CMA uwzględniono wyłącznie koszty leków. Inne koszty nie były analizowane ze względu na fakt, iż terapie nie różnią się między sobą w zakresie diagnostyki, podania leków oraz monitorowania leczenia. Nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych w związku z brakiem dowodów z RCT dot. różnic w bezpieczeństwie porównywanych technologii.

##### Koszt leku Valarox



W ramach analizy podstawowej założono, że lek Valarox będzie refundowany w ramach nowej odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności równym 30%, zgodnie z art.14 ustawy o refundacji. Przyjęto, że opakowanie leku Valarox zawierające 80 mg walsartanu i 10 mg rozuwastatyny będzie stanowiło podstawę limitu, ze względu na najniższą cenę hurtową za LDD (limitowa dawka dobową) w opakowaniu. Na podstawie wielkości DDD określonej przez WHO dla preparatów łączonych zawierających WAL i ROZ przyjęto, że LDD dla produktu Valarox obejmować będzie 1 tabletkę.

Koszty poszczególnych dawek preparatu Valarox (30 tabl.) przedstawiono w Tabeli 21.

**Tabela 21. Koszty produktu Valarox uwzględnione w AE wnioskodawcy [PLN]**

Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa			
	80 mg + 10 mg	80 mg + 20 mg	160 mg + 10 mg	160 mg + 20 mg
CZN (PLN)	■	■	■	■
UCZ (PLN)	■	■	■	■
CHB (PLN)	■	■	■	■
Cena detaliczna (PLN)	■	■	■	■
WLF (PLN)	■	■	■	■
WDŚ (PLN)	■	■	■	■
Koszt NFZ (PLN)	■	■	■	■

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że lek Valarox zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone.

W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił także dodatkowy wariant, w którym lek Valarox w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej zostanie zakwalifikowany do grupy limitowej 46.0 Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA.

#### Koszt politerapii

Uwzględniono średnie koszty preparatów zawierających walsartan oraz rozuwastatynę na podstawie danych z obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2017 roku ważne liczbą zrefundowanych LDD każdego z nich (dane z platformy IKARpro) w okresie od października 2016 r. do września 2017 r. W scenariuszach skrajnych, uwzględniono koszty minimalne i maksymalne za dawkę leku.

Udziały poszczególnych dawek kombinacji WAL i ROZ w populacji docelowej, oszacowano na podstawie liczby pacjentów, u których stosowano terapię poszczególnymi dawkami kombinacji WAL i ROZ. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości udziałów poszczególnych dawek.

Mimo wezwania wnioskodawcy do uzupełnienia wymagań minimalnych, w tym m.in. do korekty kosztów komparatorów, które zostały wyznaczone w oparciu o nieaktualne na dzień złożenia wniosku 3 prezentacji leku Valarox obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r., koszty obecnie refundowanych leków zawierających WAL zaczerpnięto z ww. dokumentu. W obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r., aktualnego na dzień złożenia wniosku doszło do obniżki UCZ dwóch preparatów. Wnioskodawca uwzględnił natomiast zmiany jakie zaszły w grupie 46.0 obejmującej preparaty ROZ (objęcie refundacją 7 produktów). Udziały w rynku poszczególnych produktów zawierających WAL i ROZ wyznaczono w oparciu o dane refundacyjne z platformy IKARpro za okres październik 2016 r. – wrzesień 2017 r. Na tej podstawie oszacowano średnie, ważne sprzedażą koszty NFZ i świadczeniobiorcy poszczególnych dawek WAL i ROZ odpowiadających dawkom ocenianej interwencji. Należy wskazać, że ze względu na rozpatrywany okres zużycia leków, produkty, które zostały objęte refundacją po wrześniu 2017 r. nie mają udziału w wyznaczonym średnim koszcie. Z uwagi na złożenie wniosku dla prezentacji Valarox: walsartan 80 mg + rozuwastatyna 10 mg w terminie późniejszym niż w przypadku pozostałych produktów, tj. 20.04.2018 r., przedstawione dane są nieaktualne na dzień złożenia wniosku, co dotyczy zarówno kosztów leków z grupy 45.0, jak i leków z grupy 46.0 (zmiana podstawy limitu w grupie 45.0, zmiana ceny podstawy limitu w grupie 46.0, zmiany UCZ niektórych preparatów).

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

Obliczone na podstawie stanów użyteczności QALY jest takie samo zarówno dla technologii wnioskowanej, jak i dla komparatora, jakim jest terapia skojarzona z zastosowaniem preparatów jednoskładnikowych, tym samym nie

mają one wpływu na wyniki analizy. Wartość użyteczności przyjęto na poziomie 0,888 odpowiadającej przeciętnej wartości jakości życia w populacji polskiej, przyjętej na podstawie publikacji Golicki 2017.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej dla porównania Valarox vs substancje czynne w leczeniu skojarzonym: walsartan i rozuwastatyna podawane osobno – nowa grupa limitowa

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Valarox	WAL + ROZ	Valarox	WAL + ROZ	Valarox	WAL + ROZ
<b>80 mg + 10 mg</b>						
Koszt leczenia [zł]		194,17		330,62		136,46
Koszt inkrementalny [zł]						
<b>80 mg + 20 mg</b>						
Koszt leczenia [zł]		263,73		426,29		162,55
Koszt inkrementalny [zł]						
<b>160 mg + 10 mg</b>						
Koszt leczenia [zł]		311,49		493,64		182,15
Koszt inkrementalny [zł]						
<b>160 mg + 20 mg</b>						
Koszt leczenia [zł]		381,06		589,30		208,24
Koszt inkrementalny [zł]						

WAL – walsartan, ROZ - rozuwastatyna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Valarox we wnioskowanym wskazaniu w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami WAL i ROZ generuje wzrost kosztów na jednego pacjenta dla płatnika publicznego w wysokości [redacted] (80 mg + 10 mg), natomiast dla trzech prezentacji leku wykazano spadek kosztów w zakresie od [redacted] PLN do [redacted] w zależności od analizowanej dawki leku w rocznym horyzoncie czasowym.

W perspektywie wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, dla 3 prezentacji leku Valarox wykazano wyższe koszty terapii od kosztów terapii WAL i ROZ podawanymi oddzielnie w zakresie od [redacted] do [redacted], natomiast dla opakowania leku 80 mg + 20 mg wykazano niższe koszty w wysokości [redacted] w rocznym horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu dla porównania preparatu Valarox z terapią WAL i ROZ stosowanymi oddzielnie dla analizowanych wskazań. Należy jednak zaznaczyć, iż wnioskowanie na podstawie wyników zestawienia wskaźników CER jest tożsame z wnioskowaniem na podstawie powyższych wartości, ponieważ uwzględnione efekty zdrowotne dla porównywanych technologii są takie same. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono tych wyników – wyniki te zamieszczone są w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Z perspektywy świadczeniobiorcy<sup>6</sup> wykazano spadek kosztów terapii lekiem Valarox w przypadku dwóch dawek: 80 mg + 10 mg i 80mg + 20 mg, zaś w dwóch pozostałych dawkach terapia preparatem Valarox jest droższa od leczenia za pomocą dwóch rozłącznych preparatów.

<sup>6</sup> Przedstawiono perspektywę pacjenta w odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych, w związku ze wzrostem wydatków w perspektywie wspólnej

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W niniejszym rozdziale odstępiono od przedstawienia oszacowań cen progowych w oparciu o wskaźniki CUR, wyznaczone na podstawie średniego kosztu komparatorów ważonego udziałami w rynku poszczególnych produktów. Oszacowania te, przedstawione są w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

W związku z wynikami AKL, które nie dowodzą wyższej skuteczności produktu leczniczego Valarox nad terapią skojarzoną walsartanem i rozuwastatyną w osobnych preparatach, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Valarox, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania komparatorów o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania podane zostały w tabeli.

**Tabela 23. Ceny progowe różnych prezentacji produktu leczniczego Valarox – nowa grupa limitowa**

Prezentacja leku	Cena progowa w perspektywie NFZ [PLN]	Cena progowa w perspektywie wspólnej [PLN]	Zaproponowana CZN [PLN]
80 mg + 10 mg	13,79	9,32	
80 mg + 20 mg	Nie istnieje	14,02	
160 mg + 10 mg	Nie istnieje	15,10	
160 mg + 20 mg	Nie istnieje	19,81	

W perspektywie NFZ cenę progową oszacowano tylko dla jednej prezentacji leku 80 mg + 10 mg i jest ona niższa od zaproponowanej ceny zbytu netto. Cena progowa w przypadku pozostałych prezentacji leku nie istnieje, ponieważ cena tych leków może być dowolnie wysoka z uwagi na fakt, że NFZ płaci tylko do limitu finansowania, czyli do kosztu wyznaczonego przez opakowanie 80 mg + 10 mg.

W perspektywie wspólnej ceny progowe leku Valarox są niższe od cen zaproponowanych przez wnioskodawcę dla każdej prezentacji leku.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości dla CMA testowano zmiany następujących parametrów:

- alternatywne wartości udziałów poszczególnych wielkości dawek w populacji docelowej,
- koszty minimalne i maksymalne poszczególnych dawek kombinacji WAL i ROZ,
- grupy limitowe, w ramach których refundowany będzie produkt Valarox (grupa limitowa 45.0 oraz 46.0),
- uwzględnienie listy leków wydawanych bezpłatnie pacjentom > 75 r.ż.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla testowanych parametrów, które generują najwyższe koszty lub najwyższe oszczędności z perspektywy NFZ lub wspólnej. Szczegółowe informacje znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

**Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości – koszty inkrementalne**

Testowany parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Wariant podstawowy	Kwalifikacja do grupy limitowej 46.0 (rozuwastatyna)*	Koszty minimalne WAL i ROZ	Wariant podstawowy	Koszty maksymalne WAL i ROZ	Koszty minimalne WAL i ROZ
Prezentacja leku						
80 mg + 10 mg						
80 mg + 20 mg						
160 mg + 10 mg						
160 mg + 20 mg						

WAL – walsartan, ROZ – rozuwastatyna

\* wielkość DDD walsartanu

### Perspektywa NFZ

Największy spadek kosztów inkrementalnych zaobserwowano w przypadku włączenia wnioskowanego leku do grupy limitowej 46.0 (grupa rozuwastatyny). Przyjęcie tego wariantu w przypadku 3 prezentacji leku Valarox wiąże się z obniżeniem kosztów leczenia 2-, 3- i 21-krotnie i zmiany te nie wpływają na wnioskowanie. Zmiana wnioskowania dotyczy prezentacji leku Valarox 80 mg + 10 mg (obniżenie kosztów blisko o 300%, technologia wnioskowana w tym wariantcie jest tańsza od WAL i ROZ stosowanych oddzielnie).

Najwyższy wzrost kosztów odnotowano w przypadku uwzględnienia minimalnych kosztów dawek walsartanu i rozuwastatyny. Zmiana wnioskowania dotyczy dwóch prezentacji leku (80 mg + 20 mg i 160 mg + 10 mg). W dwóch pozostałych przypadkach wnioskowanie pozostaje takie samo, lecz dla jednej prezentacji koszty wzrastają 1,4-krotnie, dla drugiej zaś oszczędności związane z objęciem refundacją preparatu Valarox maleją blisko 0,5-krotnie.

### Perspektywa wspólna

Najniższe koszty inkrementalne generuje wariant, w którym przyjęto maksymalny koszt preparatów jednoskładnikowych, stanowiący koszt stosowania najtańszych preparatów zawierających walsartan i rozuwastatynę. Zmiana wnioskowania dotyczy trzech prezentacji leku – koszty inkrementalne maleją o od 220% do 550%. Natomiast w jednym przypadku wnioskowanie nie ulega zmianie i w wariantcie tym wydatki maleją blisko 18-krotnie.

Natomiast uwzględnienie minimalnego kosztu preparatów jednoskładnikowych zawierających walsartan i rozuwastatynę wiąże się z najwyższym wzrostem wydatków. Zmiana wnioskowania dotyczy jednej prezentacji leku, dla której wydatki z perspektywy wspólnej wzrastają o blisko 580%. W pozostałych przypadkach koszty inkrementalne wzrastają 2 – 3,5-krotnie.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Nd	W związku z brakiem badań potwierdzających bezpośrednio dodatkowe korzyści kliniczne wnioskowanego leku w porównaniu do komparatora podstawową technikę analityczną stanowi w tym przypadku CMA. Dodatkowo zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił założenie, iż w związku z brakiem śmiertelności w rocznym horyzoncie czasowym wartość współczynnika CER jest równa oszacowanemu kosztowi terapii.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki w perspektywie pacjenta.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	Nd	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Ze względu na przyjętą technikę analityczną – CMA oraz brak różnic w efektywności klinicznej porównywanych technologii (komparatorem jest terapia skojarzona WAL + ROZ) przyjęto roczny horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, oszacowano jedynie koszty. Koszty oszacowano w rocznym horyzoncie czasowym, co jest zgodne z deklarowanym horyzontem czasowym analizy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Nd	Ze względu na przyjęcie rocznego horyzontu czasowego, nie przeprowadzono dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie było konieczności przeprowadzania przeglądu użyteczności.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA nie wybrano zestawu użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

Nd – nie dotyczy

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał minimalizację kosztów. W związku z brakiem dowodów naukowych dot. porównania terapii Valarox z WAL i ROZ podawanymi oddzielnie oraz w związku z przyjętym założeniem o braku różnic w skuteczności klinicznej między interwencją ocenianą, a terapią skojarzoną technikę analityczną wybraną przez wnioskodawcę należy uznać za uzasadnioną.

Wnioskodawca jako ograniczenie analizy ekonomicznej wskazał na brak dowodów naukowych w zakresie ewentualnej poprawy stosowania się do zaleceń w przypadku wprowadzenia terapii jednoskładnikowej w miejsce terapii skojarzonej z WAL i ROZ.

Zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji - analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości preparatu złożonego Valarox nad terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami WAL i ROZ. W piśmie informującym o niespełnieniu wymagań minimalnych Agencja stwierdziła, iż analiza ekonomiczna przekazana wraz z wnioskiem nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CER Valarox nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CER dla terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami WAL i ROZ, tj. w wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej przedstawiono kalkulację ceny progowej do wskaźnika CER, opartego na cenach komparatorów ważonych udziałami w rynku, brak jest natomiast cen progowych dla wnioskowanego leku wyznaczonych w wariantcie podstawowym względem komparatora o najniższym koszcie stosowania. W uzupełnieniu do wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił stosowne obliczenia w arkuszu kalkulacyjnym, które przedstawione zostały w rozdz. 5.2.2.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Z uwagi na brak wystarczających danych w zakresie *compliance* dla wnioskowanego leku Valarox oraz terapii skojarzonej dla oddzielnych preparatów WAL i ROZ, a także wpływu tego parametru na koszty opieki zdrowotnej w Polsce odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

W wyniku weryfikacji zidentyfikowano minimalną różnicę w oszacowaniu ceny progowej technologii wnioskowanej względem komparatora o najniższym koszcie stosowania przedstawionym przez wnioskodawcę a obliczeniami własnymi Agencji, która wynosi 0,02 PLN. Prawdopodobnie powyższa różnica wynika z zaokrągleń przyjętych przez wnioskodawcę w skoroszycie kalkulacyjnym. W związku z powyższym, Agencja nie wnosi uwag do sposobu obliczeń przyjętego przez wnioskodawcę.

W ramach analizy podstawowej założono, że opakowanie leku Valarox zawierające 80 mg walsartanu i 10 mg rozuwastatyny będzie stanowiło podstawę limitu. Wybór ten wnioskodawca argumentuje najkorzystniejszym współczynnikiem ceny za LDD (limitowa dawka dobową) w opakowaniu. Jednocześnie należy zauważyć, że wybór podstawy limitu jest zgodny z art. 15 punkt 4 i 8 ustawy o refundacji, zgodnie z którym lek będący podstawą limitu dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego wg LDD. Wnioskodawca w wariantcie podstawowym założył, że udział w rynku leku Valarox 80 mg + 10 mg na tle pozostałych prezentacji leku będzie na poziomie 22,28%. Jednak rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości wariant, w którym 97% udziałów w rynku preparatów Valarox ma prezentacja walsartan 160 mg + rozuwastatyna 20 mg nie uwzględnia zmiany podstawy limitu.

W wariantcie analizy, zakładającej włączenie preparatu Valarox do istniejącej grupy limitowej 46.0, wnioskodawca za podstawę obliczeń przyjął liczbę DDD dla walsartanu, co jest zgodnie z art. 5 ustawy o refundacji (za podstawę obliczeń należy przyjąć liczbę DDD substancji czynnej zawartej w leku złożonym o najwyższym koszcie DDD). W

preparacie Valarox koszt w przeliczeniu na DDD walsartanu jest wyższy niż koszt w przeliczeniu na DDD rozuwastatyny.

Zdaniem analityków Agencji, wnioskodawca powinien również rozpatrzyć wariant, w którym wielkość DDD w opakowaniu w ramach nowej grupy limitowej wyznaczać będzie walsartan, jako substancja o wyższym koszcie za DDD. Podejście takie jest podyktowane zapisami art. 5 ustawy o refundacji. W podstawowym wariantcie oszacowań (tj. nowa grupa limitowa), wnioskodawca za podstawę obliczeń przyjął natomiast LDD równe 1 tabletkę leku. Z uwagi na nieuwzględnienie powyżej opisanego scenariusza w analizie wnioskodawcy, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w tym zakresie.

Ponadto, w związku z faktem, że w przedłożonej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej uwzględniono koszty stosowanych produktów leczniczych zawierających WAL i ROZ na podstawie nieaktualnego obwieszczenia MZ na dzień złożenia wniosku (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 5.1.2), oszacowania wnioskodawcy w zakresie cen komparatora są nieprawidłowe. Z uwagi na zmianę podstawy limitu w grupie 45.0, wysokości podstawy limitu w grupie 46.0 oraz zmianę UCZ niektórych preparatów z grupy 45.0 i 46.0 stanowi to podstawę do przeprowadzania aktualizacji wyników analizy ekonomicznej przedstawionych przez wnioskodawcę.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zaznaczył, iż model wykorzystany w analizie został poddany walidacji wewnętrznej przez wprowadzanie wartości skrajnych oraz sprawdzenie powtarzalności uzyskiwanych wyników poprzez wprowadzanie tych samych danych do modelu.

W AE przeprowadzono również analizę konwergencji poprzez wyszukiwanie analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych.

Ze względu na fakt, iż brak jest długoterminowych badań oceniających skuteczność WAL + ROZ podawanych oddzielnie w porównaniu z terapią złożoną z tych samych substancji nie była możliwa walidacja zewnętrzna modelu.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wnioskodawcy informacje. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła korygujące obliczenia własne w zakresie uwzględnienia zmian, które zostały wprowadzone do obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r., dot. zmiany podstawy limitu w grupie 45.0, wysokości podstawy limitu w grupie 46.0 oraz zmiany UCZ niektórych leków z grupy limitowej 45.0 i 46.0.

W związku ze zmianami wprowadzonymi z nowym obwieszczeniem MZ Agencja przeprowadziła także oszacowania cen progowych preparatu Valarox.

Aktualizacja oszacowań została przedstawiona w dwóch wariantach:

- a) za DDD (LDD) w przypadku wszystkich analizowanych produktów przyjęto 1 tabletkę,
- b) jako podstawę obliczeń w analizie przyjęto wartość DDD (wielkości DDD walsartanu), co jest zgodnie z art. 5 ustawy o refundacji, wielkość DDD w opakowaniu będzie wyznaczać zawartość walsartanu, jako substancji o wyższym koszcie za DDD.

Należy mieć na uwadze, że scenariusz zakładający zakwalifikowanie leku Valarox do jednej z istniejących grup limitowych jest wysoce prawdopodobny. Warianty przedstawione przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości zakładające refundację leku Valarox w ramach jednej z istniejących grup limitowych, tj. 45.0 (grupa walsartanu) lub 46.0 (grupa rozuwastatyny) zostały zaktualizowane o obwieszczenie MZ z dnia 27.04.2018 r. i przedstawione w ramach obliczeń własnych Agencji.

## Za DDD (LDD) w przypadku wszystkich produktów przyjęto 1 tabletkę

Tabela 26. Wyniki obliczeń własnych Agencji dla porównania Valarox vs terapia skojarzona preparatami walsartanu oraz rozuwastatyny stosowanymi oddzielnie na podstawie nowego obwieszczenia MZ – DDD (1 tabletkę)

Dawka (walsartan + rozuwastatyna)	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna				Perspektywa pacjenta		
	Koszt Valarox [PLN]	Koszt WAL + ROZ [PLN]*	Różnica kosztów	Cena progowa [PLN]**	Koszt Valarox [PLN]	Koszt WAL + ROZ [PLN]*	Różnica kosztów	Cena progowa [PLN]**	Koszt Valarox [PLN]	Koszt WAL + ROZ [PLN]*	Różnica kosztów
<b>Nowa grupa limitowa</b>											
80 mg + 10 mg	■	180,45	■	13,74	■	328,55	■	13,86	■	148,10	■
80 mg + 20 mg		249,88	■	Nie istnieje	■	424,23	■	20,45	■	174,36	■
160 mg + 10 mg		290,46	■	Nie istnieje	■	491,11	■	22,12	■	200,66	■
160 mg + 20 mg		359,89	■	Nie istnieje	■	586,80	■	28,72	■	226,91	■
<b>Grupa limitowa 45.0</b>											
80 mg + 10 mg	■	180,45	■	Nie istnieje	■	328,55	■	14,72	■	148,10	■
80 mg + 20 mg		249,88	■	Nie istnieje	■	424,23	■	21,32	■	174,36	■
160 mg + 10 mg		290,46	■	Nie istnieje	■	491,11	■	22,99	■	200,66	■
160 mg + 20 mg		359,89	■	Nie istnieje	■	586,80	■	29,58	■	226,91	■
<b>Grupa limitowa 46.0</b>											
80 mg + 10 mg	■	180,45	■	Nie istnieje	■	328,55	■	15,80	■	148,10	■
80 mg + 20 mg		249,88	■	Nie istnieje	■	424,23	■	22,39	■	174,36	■
160 mg + 10 mg		290,46	■	Nie istnieje	■	491,11	■	24,06	■	200,66	■
160 mg + 20 mg		359,89	■	Nie istnieje	■	586,80	■	30,65	■	226,91	■

\*w obliczeniach uwzględniono wariant podstawowy analizy wnioskodawcy opierający się na koszcie wyznaczonym jako średnia ważona

\*\* zgodnie z art. 13 - cena progowa wnioskowanego leku skalkulowana względem refundowanego leku o najniższym koszcie stosowania

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji, stosowanie produktu leczniczego Valarox w ramach nowej grupy limitowej we wnioskowanym wskazaniu w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami WAL i ROZ w perspektywie NFZ generuje wzrost kosztów na jednego pacjenta w przypadku dwóch prezentacji leku w wysokości ■ i ■ (zmiana wnioskowania względem wariantu podstawowego dotyczy opakowania 80 mg + 20 mg), a w przypadku dwóch pozostałych opakowań leku Valarox wykazano spadek kosztów wysokości ■ w rocznym horyzoncie. Natomiast w perspektywie wspólnej wykazano spadek kosztów w przypadku prezentacji 80 mg + 20 mg w wysokości ■ PLN (wnioskowanie zgodnie z wariantem podstawowym wnioskodawcy).

Dla wariantu, w którym lek Valarox będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 wykazano niższe koszty terapii dla wszystkich preparatów interwencji ocenianej od kosztów terapii preparatami walsartanu i rozuwastatyny podawanymi oddzielnie w perspektywie NFZ w zakresie od [ ] do [ ], natomiast w perspektywie wspólnej jedynie w przypadku jednej prezentacji leku 80 mg + 20 mg w wysokości [ ] w rocznym horyzoncie.

Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 46.0, podobnie jak w 45.0 wiąże się z niższymi kosztami w perspektywie NFZ w przypadku wszystkich preparatów Valarox w miejsce terapii preparatami walsartanu i rozuwastatyny podawanymi oddzielnie w zakresie od [ ] do [ ], natomiast w perspektywie wspólnej w przypadku dwóch prezentacji wykazano niższe koszty w wysokości [ ] i [ ] w rocznym horyzoncie.

W perspektywie pacjenta wykazano, że kwalifikacja do grupy limitowej 45.0 lub 46.0 wiązałyby się ze wzrostem kosztów terapii bez względu na prezentację leku względem stosowania miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami walsartanem i rozuwastatyną

W wyniku przeprowadzonych obliczeń własnych wykazano, iż dla wszystkich wariantów, wyznaczone ceny progowe są niższe od cen wnioskowanych.

Należy zaznaczyć, że w przypadku refundacji preparatu Valarox w ramach grupy limitowej 45.0 lub 46.0, w świetle obecnych zapisów prawnych nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej zbytu netto w perspektywie płatnika, gdyż limit refundacji nie zależy od wysokości ceny zbytu netto leku Valarox, ale od liczby DDD w opakowaniu oraz od ceny za DDD określonej podstawą limitu. W związku z tym, cena zbytu netto preparatu Valarox może być dowolnie wysoka z perspektywy NFZ, ponieważ limit finansowania w przypadku objęcia refundacją tego produktu nie ulega zmianie.

### Wartość DDD przyjęta jako podstawa obliczeń

**Tabela 27. Wyniki obliczeń własnych Agencji dla porównania Valarox vs terapia skojarzona preparatami walsartanu oraz rozuwastatyny stosowanymi oddzielnie na podstawie nowego obwieszczenia MZ – wartość DDD walsartanu**

Dawka (walsartan + rozuwastatyna)	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna				Perspektywa pacjenta		
	Koszt Valarox [PLN]	Koszt WAL + ROZ [PLN]*	Różnica kosztów	Cena progowa [PLN]	Koszt Valarox [PLN]	Koszt WAL + ROZ [PLN]*	Różnica kosztów	Cena progowa [PLN]	Koszt Valarox [PLN]	Koszt WAL + ROZ [PLN]*	Różnica kosztów
<b>Nowa grupa limitowa</b>											
80 mg + 10 mg	[ ]	180,45	[ ]	Nie istnieje	[ ]	328,55	[ ]	14,54	[ ]	148,10	[ ]
80 mg + 20 mg	[ ]	249,88	[ ]	Nie istnieje	[ ]	424,23	[ ]	21,14	[ ]	174,36	[ ]
160 mg + 10 mg	[ ]	290,46	[ ]	20,76	[ ]	491,11	[ ]	20,88	[ ]	200,66	[ ]
160 mg + 20 mg	[ ]	359,89	[ ]	Nie istnieje	[ ]	586,80	[ ]	27,48	[ ]	226,91	[ ]
<b>Grupa limitowa 45.0</b>											
80 mg + 10 mg	[ ]	180,45	[ ]	Nie istnieje	[ ]	328,55	[ ]	14,72	[ ]	148,10	[ ]
80 mg + 20 mg	[ ]	249,8	[ ]	Nie istnieje	[ ]	424,23	[ ]	21,32	[ ]	174,36	[ ]
160 mg + 10 mg	[ ]	290,46	[ ]	Nie istnieje	[ ]	491,11	[ ]	21,16	[ ]	200,66	[ ]
160 mg + 20 mg	[ ]	359,89	[ ]	Nie istnieje	[ ]	586,80	[ ]	27,75	[ ]	226,91	[ ]
<b>Grupa limitowa 46.0</b>											



Dawka (walsartan + rosuwastatyna)	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna				Perspektywa pacjenta		
	Koszt Valarox [PLN]	Koszt WAL + ROZ [PLN]*	Różnica kosztów	Cena progowa [PLN]	Koszt Valarox [PLN]	Koszt WAL + ROZ [PLN]*	Różnica kosztów	Cena progowa [PLN]	Koszt Valarox [PLN]	Koszt WAL + ROZ [PLN]*	Różnica kosztów
80 mg + 10 mg		180,45		Nie istnieje		328,55		15,80		148,10	
80 mg + 20 mg		249,88		Nie istnieje		424,23		22,39		174,36	
160 mg + 10 mg		290,46		Nie istnieje		491,11		22,60		200,66	
160 mg + 20 mg		359,89		Nie istnieje		586,80		29,19		226,91	

\*w obliczeniach uwzględniono wariant podstawowy analizy wnioskodawcy opierający się na koszcie wyznaczonym jako średnia ważona

W przypadku uwzględnienia wielkości DDD walsartanu jako podstawy obliczeń, w perspektywie NFZ stosowanie produktu leczniczego Valarox we wnioskowanym wskazaniu w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami WAL i ROZ generuje wzrost kosztów w przypadkach dwóch prezentacji leku zawierających 160 mg walsartanu, i w obu przypadkach dochodzi do zmiany wnioskowania, tj. względem wariantu podstawowego Valarox staje się technologią droższą od komparatora.

W przypadku perspektywy wspólnej, brak jest zmiany wnioskowania.

W wyniku przeprowadzonych obliczeń własnych wykazano, iż dla wszystkich wariantów, wyznaczone ceny progowe są niższe od cen wnioskowanych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów oraz analizę ilorazu kosztów w perspektywie płatnika (NFZ) oraz w perspektywie wspólnej. Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Valarox jest tańsze niż leczenie skojarzone walsartanem i rozuwastatiną w przypadku trzech prezentacji leku i z punktu widzenia kosztów terapii ponoszonych przez NFZ wydaje się ona być korzystną alternatywą. W przypadku opakowania leku Valarox 80 mg + 10 mg wykazano wyższe koszty terapii od kosztów WAL i ROZ w terapii skojarzonej. Natomiast z perspektywy wspólnej tylko stosowanie prezentacji 80 mg + 20 mg w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami walsartanu i rozuwastatyny wiąże się z oszczędnościami.

Zakwalifikowanie leku Valarox do nowej grupy limitowej wiąże się z wyższymi kosztami zarówno po stronie płatnika publicznego, jak i w perspektywie wspólnej w porównaniu z kwalifikacją do jednej z istniejących grup limitowych.

W analizie progowej wykazano, że CZN zaproponowana przez wnioskodawcę dla poszczególnych prezentacji leku Valarox są wyższe od cen progowych.

Największym ograniczeniem przedłożonej analizy ekonomicznej jest brak zaimplementowania zmian zgodnie z obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku dla 4 prezentacji leku. W związku z objęciem refundacją nowych preparatów rozuwastatyny, wnioskodawca przy wyznaczeniu udziałów w rynku poszczególnych preparatów pojedynczych ROZ nie uwzględnił zużycia leków objętych refundacją w okresie późniejszym, co mogłoby warunkować zmianę struktury zużycia leków.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktów leczniczych Valarox w terapii nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, skutecznie leczonych dotychczas za pomocą terapii złożonej z WAL i ROZ podawanych rozłącznie, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej), mieszanej dyslipidemii (typu IIb) lub homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (kody ICD-10: I10 – I15, E78.0, E78.2).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej. Na prośbę Agencji, wnioskodawca przedstawił również wyniki z perspektywy świadczeniobiorcy.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lipiec 2018 r. – czerwiec 2020 r.).

##### Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji produktów leczniczych Valarox w ocenianym wskazaniu,
- nowy – podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktów Valarox ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

W analizie uwzględniono jedynie koszty leków. Przejęcie rynku preparatów jednoskładnikowych zawierających WAL i ROZ założono w oparciu o opinie ekspertów.

Przeprowadzono również analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów uznanych przez wnioskodawcę za kluczowe.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Do wyznaczenia liczebności populacji docelowej oraz liczebności populacji stosującej Valarox w scenariuszu nowym w kolejnych latach analizy wykorzystano dane sprzedażowe dotyczące łącznej sprzedaży poszczególnych dawek WAL i ROZ, odpowiadających dawkom ocenianych produktów, pozyskane przez wnioskodawcę z narzędzia RECEPTometr. Oszacowania oparto na danych dot. sprzedaży odpowiednich skojarzeń WAL i ROZ za okres czerwiec 2016 r. – maj 2017 r. W celu wyznaczenia trendu wzrostowego wykorzystano również dane sprzedażowe dot. łącznej preskrypcji WAL i ROZ w dawkach 10 mg i 20 mg w okresach: styczeń – grudzień 2015 r. oraz styczeń – grudzień 2016 r. Na podstawie wyznaczonych odsetków liczby sprzedanych opakowań w latach 2015 i 2016 względem okresu czerwiec 2016 r. – maj 2017 r. wyznaczono współczynnik regresji logarymicznej. Rozpowszechnienie poszczególnych prezentacji preparatu Valarox ustalono na podstawie danych za okres czerwiec 2016 r. – maj 2017 r. Wnioskodawca na podstawie powyższych danych przeprowadził również analizę zużycia WAL i ROZ w dwóch grupach wiekowych: < 75 r.ż. oraz ≥75 r.ż. W szacowaniu liczebności populacji przyjęto założenie, że jeden pacjent zużywa 365,25 dawek WAL i ROZ rocznie.

Stopień przejścia udziałów w rynku preparatów WAL i ROZ przez produkty Valarox wyznaczono w oparciu o średnią wyliczoną na podstawie wartości wskazanych przez 12 ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę ( [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku analizy).

### Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty leków.

Koszty wnioskowanych prezentacji leku Valarox wyznaczono zakładając utworzenie nowej grupy limitowej, w której podstawę limitu wyznaczać będzie preparat zawierający 80 mg walsartanu oraz 10 mg rozuwastatyny. Wybór prezentacji wyznaczającej podstawę limitu wnioskodawca argumentuje najkorzystniejszym współczynnikiem ceny za LDD (limitowa dawka dobową) w opakowaniu. Za DDD (LDD) w przypadku wszystkich produktów przyjęto 1 tabletkę.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca rozpatrzył włączenie wnioskowanej interwencji do istniejących grup limitowych: 45.0 – Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone oraz 46.0 – Leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA. W tym przypadku wysokość limitu finansowania określono przyjmując zgodnie z art. 5 ustawy o refundacji, że wielkość DDD w opakowaniu będzie wyznaczać zawartość walsartanu, jako substancji o wyższym koszcie za DDD.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	33 505 (30 155 – 36 856)	34 831 (31 348 – 38 314)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Liczebność populacji stosującej Valarox w wariantcie podstawowym scenariusza istniejącego analizy wynosi [redacted] osób w I roku oraz [redacted] osób w II roku. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości minimalne i maksymalne wskazane w powyższej tabeli.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym: oszacowania wnioskodawcy (PLN)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	-707 823	-1 096 562	1 045 294	1 596 910

Wartości w tabeli pochodzą z kalkulatora wnioskodawcy.

\*W wersji papierowej analizy wskazano wartość [redacted]

\*\*W wersji papierowej analizy wskazano wartość [redacted]

\*\*\*W wersji papierowej analizy wskazano wartość [redacted]

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 0,71 mln PLN w I roku refundacji oraz o ok. 1,10 mln PLN w II roku refundacji. Z perspektywy wspólnej objęcie refundacją preparatów Valarox generuje wzrost kosztów o odpowiednio ok. 1,05 mln PLN i 1,60 mln PLN. Z perspektywy świadczeniobiorcy wzrost ten wynosi ok. 1,75 mln PLN w I roku oraz ok. 2,69 mln PLN w II roku refundacji.

## 6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Zdaniem analityków Agencji wykorzystanie danych sprzedażowych jest podejściem słusznym w przypadku rozpatrywanego problemu. Wątpliwości analityków budzi jednak wykorzystanie do wyznaczenia trendu wzrostowego danych sprzedażowych z nakładających się na siebie okresów: styczeń – grudzień 2016 r. oraz czerwiec 2016 r. – maj 2017 r. Może to powodować zaniżenie tempa wzrostu populacji docelowej, a w konsekwencji prowadzić do zaniżenia liczebności populacji stosującej wnioskowaną interwencję zarówno w I, jak i II roku analizy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że wytyczne HTA zalecają wybór horyzontu czasowego wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. W ocenie wnioskodawcy docelowy udział w rynku preparatów Valarox powinien zostać osiągnięty w II roku od momentu objęcia refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Dane kosztowe dla komparatorów w wariancie podstawowym, jak również dane kosztowe dla ocenianych preparatów w ramach wariantów analizy wrażliwości przewidujących włączenie produktów Valarox do istniejących grup limitowych nie są aktualne na dzień złożenia wniosku. Problem opisano szerzej w rozdziale 5.1.2.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oparł swoje założenia na podstawie opinii 12 ekspertów klinicznych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Analiza kliniczna i analiza wpływu na budżet nie są spójne pod względem zastosowanego komparatora.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ wskazują na wyższą liczebność populacji docelowej niż oszacowana przez wnioskodawcę, a co za tym idzie także populacji stosującej wnioskowaną interwencję. Dane NFZ dotyczą jednak również stosowania dawek walsartanu i rozuwastatyny niestanowiących przedmiotu niniejszej oceny, co prawdopodobnie jest przyczyną zaistniałych różnic.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Zadeklarowana we wnioskach liczba opakowań, jaka zostanie dostarczona w I i II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej jest równa prognozowanemu w wariancie podstawowym zużyciu poszczególnych prezentacji leku. Liczba ta jest niewystarczająca na pokrycie zużycia oszacowanego w wariantach analizy wrażliwości zakładających wyższą liczebność populacji docelowej, a także w przypadku niektórych prezentacji leku w wariantach testujących alternatywne założenia odnośnie udziałów poszczególnych dawek.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń co do wyznaczonego poziomu odpłatności preparatów Valarox. Niezależnie od przyjętego założenia dot. grupy limitowej, poziom odpłatności dla wnioskowanej interwencji wynosi 30%.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Podstawowy wariant analizy zakłada utworzenie nowej grupy limitowej. W ramach analizy wrażliwości testowano również włączenie wnioskowanej interwencji do grupy limitowej 45.0 – Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone oraz 46.0 – Leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów uznanych przez wnioskodawcę za kluczowe.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie  
HMG-CoA – 3-Hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A

## 6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Podstawowym ograniczeniem przedłożonej analizy wpływu na budżet jest wykorzystanie do wyznaczenia trendu wzrostowego liczebności populacji docelowej, danych sprzedażowych z nakładających się na siebie okresów: styczeń – grudzień 2016 r. oraz czerwiec 2016 r. – maj 2017 r. Możliwe, że powoduje to zaniżenie liczebności populacji stosującej Valarox w scenariuszu nowym. Ze względu na ograniczenia danych uzyskanych z NFZ dotyczących liczby pacjentów stosujących jednocześnie preparaty jednoskładnikowe walsartanu i rozuwastatyny w kolejnych latach, tj. uwzględnienie również dawek innych niż składające się na wnioskowaną interwencję, weryfikacja trafności oszacowań wnioskodawcy jest utrudniona.

Ponadto analiza wpływu na budżet jest niespójna z analizą kliniczną pod względem obranego komparatora. W AKL wnioskodawca dokonał porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej walsartanem i rozuwastatyną z monoterapią z wykorzystaniem tych substancji. W AE i AWB komparatorem jest terapia skojarzona walsartanem i rozuwastatyną podawanymi w oddzielnych preparatach, co odpowiada rozpatrywanemu problemowi.

Należy również podkreślić, że wykorzystane w analizie dane kosztowe dla komparatorów nie były aktualne na dzień złożenia wniosku o refundację, co zostało szerzej opisane w rozdziale 5.1.2

Wnioskodawca argumentuje wybór prezentacji wyznaczającej podstawę limitu najkorzystniejszym współczynnikiem ceny za LDD. Należy wskazać, że jednocześnie wg założeń wnioskodawcy prezentacja Valarox: walsartan 80 mg + rozuwastatyna 10 mg dopełnia 15% obrotu ilościowego liczonego wg LDD, spełnia więc warunki opisane w art. 15 punkt 4 i 8 ustawy o refundacji. Jednak rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości wariant, w którym 97% udziałów w rynku preparatów Valarox ma prezentacja walsartan 160 mg + rozuwastatyna 20 mg nie uwzględnia zmiany podstawy limitu.

Zdaniem analityków Agencji, w celu kompleksowego rozpatrzenia problemu decyzyjnego, wnioskodawca powinien również rozpatrzyć wariant, w którym wielkość DDD w opakowaniu w ramach nowej grupy limitowej wyznaczać będzie walsartan, jako substancja o wyższym koszcie za DDD. Podejście takie jest podyktowane zapisami art. 5 ustawy o refundacji. Z uwagi na nieuwzględnienie takiego scenariusza w analizie wnioskodawcy, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w tym zakresie.

Ponadto zasadnym byłoby uwzględnienie w analizie wrażliwości wariantu zakładającego maksymalne odsetki przejścia rynku preparatów jednoskładnikowych przez wnioskowaną interwencję w kolejnych latach analizy zgodnie z odpowiedziami ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę. Zostało to spełnione jedynie dla II roku analizy ( ). Sześciu z dwunastu ekspertów wskazało wyższy stopień przejścia rynku w I roku analizy niż najwyższa z testowanych w analizie opcji (wariant podstawowy – ). Również dr Lewandowski, którego odpowiedź uzyskano w trakcie prac nad AWA, wskazał, że odsetek ten może wynieść nawet 80%.

Wnioskodawca także dokonał analizy ograniczeń przeprowadzonych oszacowań, które opisał w rozdziale 7 BIA. Wskazał m.in., że z uwagi na brak odpowiednich danych w analizie nie uwzględniono możliwości poprawy *compliance* pacjentów w przypadku przejścia z terapii preparatami jednoskładnikowymi na terapię produktami Valarox. W ocenie wnioskodawcy pominięcie tego czynnika ma charakter konserwatywny, ponieważ mimo zwiększonego zużycia prowadzącego do wzrostu kosztów inkrementalnych w BIA, należałoby spodziewać się lepszej skuteczności leku. Analitycy Agencji nie zgadzają się z taką argumentacją, ze względu na nieprzedstawienie dowodów klinicznych w tym zakresie. Jednak zasadna jest uwaga wnioskodawcy podkreślająca, że populację docelową stanowią pacjenci skutecznie leczeni preparatami pojedynczymi WAL i ROZ, w związku z czym można przyjąć, że jest to grupa o wysokim *compliance*.

### 6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano alternatywne wartości parametrów: liczebności populacji docelowej, udziałów poszczególnych dawek, kosztu dawek preparatów jednoskładnikowych, przejęcia udziałów w rynku preparatów jednoskładnikowych, a także założenia dot. grupy limitowej oraz uwzględnienia preparatów jednoskładnikowych WAL i ROZ lub preparatów jednoskładnikowych i wnioskowanej interwencji w ramach listy S (bezpłatne leki dla pacjentów >75 r.ż.).

Maksymalny wzrost wydatków zarówno płatnika publicznego, jak i płatnika i pacjentów oraz jednocześnie zmianę wnioskowania z perspektywy NFZ generuje wariant, w którym przyjęto minimalny koszt preparatów jednoskładnikowych, stanowiący koszt stosowania najtańszych preparatów zawierających walsartan i rozuwastatinę. Koszty inkrementalne wynoszą wówczas [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku, a wzrost względem wariantu podstawowego wynosi ok. [redacted]. Wydatki z perspektywy wspólnej wzrastają prawie [redacted].

Wariantem minimalnym wg oszacowań wnioskodawcy jest scenariusz, wg którego preparaty Valarox zostaną objęte refundacją w ramach istniejącej grupy limitowej – 46.0 – Leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA. Z perspektywy płatnika publicznego w wariancie tym wydatki inkrementalne spadają ok [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej spadek ten jest ok. [redacted].

**Tabela 31 Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ i wspólnej.**

Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	-707 823	-1 096 562	1 045 294	1 596 910
Liczebność populacji docelowej mniejsza o 10%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczebność populacji docelowej większa o 10%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udziały poszczególnych dawek na równym poziomie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udziały dawki WAL 160 mg + ROZ 20 mg na poziomie 97%*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Min. koszt dawek preparatów jednoskładnikowych (wariant maksymalny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maks. koszt dawek preparatów jednoskładnikowych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włączenie preparatów Valarox do grupy 45.0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włączenie preparatów Valarox do grupy 46.0 (wariant minimalny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przejęcie udziałów preparatów jednoskładnikowych na poziomie [redacted] w I roku i [redacted] w II roku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przejęcie udziałów preparatów jednoskładnikowych na poziomie [redacted] w I roku i [redacted] w II roku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uwzględnienie preparatów jednoskładnikowych na liście S	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uwzględnienie wnioskowanej interwencji i preparatów jednoskładnikowych na liście S	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*Pozostałe dawki po 1% udziałów.

## 6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na wykorzystanie przez wnioskodawcę danych kosztowych nieaktualnych na dzień złożenia wniosku, analitycy Agencji postanowili przeprowadzić obliczenia własne z wykorzystaniem cen preparatów WAL i ROZ pochodzących z najnowszego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. (wariant 1). Dodatkowo analitycy Agencji oszacowali również wydatki inkrementalne w przypadku wyznaczenia wielkości DDD w opakowaniu w ramach nowej grupy limitowej na podstawie zawartości walsartanu, jako substancji o większym koszcie za DDD w przypadku preparatu wyznaczającego podstawę limitu (wariant 2).

**Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant podstawowy, koszty inkrementalne (PLN) – obliczenia analityków Agencji**

Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy wnioskodawcy	-707 823	-1 096 562	1 045 294	1 596 910
Wariant 1	-388 188	-606 082	1 086 204	1 659 681
Wariant 2				

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, wprowadzenie aktualnych danych kosztowych dla komparatorów powoduje zmniejszenie oszczędności z perspektywy płatnika publicznego o ok. 45% względem wyników analizy wnioskodawcy. Natomiast przyjęcie aktualnych kosztów wraz z założeniem o wyznaczeniu wielkości DDD na podstawie zawartości walsartanu w nowej grupie limitowej powoduje zmianę wnioskowania i zmianę kosztów inkrementalnych o ponad [redacted].

Z perspektywy wspólnej wariant 1 obliczeń analityków powoduje wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 4%, natomiast wariant 2 – o ok. [redacted].

Z perspektywy świadczeniobiorcy pozytywna decyzja o refundacji w wariantcie 1 generuje wzrost wydatków o 1,47 mln PLN w I roku i 2,27 mln PLN w II roku. W wariantcie II zaś w wyniku refundacji wnioskowanej interwencji uzyskuje się oszczędności pacjentów w wysokości [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku.

Ponadto, z uwagi na zmiany związane z podstawą limitu w grupach 45.0 oraz 46.0 oszacowano również koszty inkrementalne, uwzględniające aktualne dane kosztowe dla scenariuszy analizy wrażliwości przewidujących włączenie wnioskowanej interwencji do tych grup limitowych. Dodatkowo, obliczenia przeprowadzono zarówno dla wariantu zakładającego wyznaczenie wielkości DDD w opakowaniu na podstawie zawartości walsartanu, jak i przy przyjęciu, że DDD stanowi 1 tabletkę (wariant nieuwzględniony w analizie wnioskodawcy). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: wybrane warianty analizy wrażliwości, koszty inkrementalne (PLN) – obliczenia analityków Agencji**

Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Grupa 45.0 – oszacowania wnioskodawcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Grupa 46.0 – oszacowania wnioskodawcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba DDD wg zawartości walsartanu				
Grupa 45.0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Grupa 46.0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba DDD wg liczby tabletek				
Grupa 45.0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Grupa 46.0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W wariantcie zakładającym wyznaczenie wielkości DDD na podstawie zawartości walsartanu, objęcie refundacją preparatów Valarox zarówno w ramach grupy 45.0, jak i 46.0 generuje oszczędności z perspektywy NFZ w wysokości odpowiednio [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku oraz [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku. Z perspektywy wspólnej w obu przypadkach następuje wzrost kosztów – o [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku w wariantcie dot. grupy 45.0 oraz o [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku w wariantcie dot. grupy 46.0.



W scenariuszu, w którym założono wyznaczenie liczby DDD na podstawie liczby tabletek uzyskano oszczędności z perspektywy NFZ w wysokości [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku w wariantcie refundacji w grupie 45.0 oraz [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku w wariantcie włączenia do grupy 46.0. Wzrost wydatków z perspektywy wspólnej wynosi odpowiednio [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku oraz [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku.

Należy wskazać, że przeprowadzone oszacowania obarczone są pewnymi ograniczeniami. Przede wszystkim, do wyznaczenia udziałów w rynku poszczególnych preparatów pojedynczych WAL i ROZ zastosowano dane dostarczone przez wnioskodawcę, obejmujące okres czerwiec 2016 r. – maj 2017 r., które nie uwzględniają zużycia preparatów objętych refundacją w okresie późniejszym, stąd ich koszt nie wpływa na wyniki analizy. Należy również pokreślić, że zmiany cen detalicznych niektórych preparatów mogły wpłynąć na zmianę struktury zużycia leków.

### 6.3. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej interwencji niezależnie od decyzji odnośnie utworzenia nowej grupy limitowej lub dołączenia preparatów do jednej z istniejących grup: (45.0 lub 46.0) wygeneruje oszczędności z perspektywy NFZ, przy jednoczesnym wzroście wydatków ze strony pacjentów.

W wariantcie wskazanym przez wnioskodawcę jako podstawowy, preparaty Valarox będą refundowane w ramach nowej grupy limitowej, a wielkość DDD określi liczba tabletek w opakowaniu (niezależnie od prezentacji zalecana dawka wg ChPL Valarox to 1 tabletkę na dobę). Po uwzględnieniu kosztów preparatów jednoskładnikowych WAL i ROZ zgodnych z najnowszym obwieszczeniem MZ przez analityków Agencji, oszczędności z perspektywy NFZ wynoszą 0,4 mln PLN w I roku i 0,6 mln PLN w II roku. Wzrost wydatków z perspektywy wspólnej wynosi natomiast 1,1 mln PLN w I roku i 1,7 mln PLN w roku następnym.

Wg przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości, największy wzrost kosztów inkrementalnych niezależnie od przyjętej perspektywy następuje przy przyjęciu kosztu preparatów jednoskładnikowych na poziomie najtańszych preparatów WAL i ROZ. W tym przypadku dochodzi do zmiany wnioskowania z perspektywy NFZ. Największe oszczędności z perspektywy NFZ oraz najniższe wydatki z perspektywy wspólnej uzyskuje się w scenariuszu, wg którego preparaty Valarox zostaną objęte refundacją w ramach istniejącej grupy limitowej – 46.0 – Leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA.

Zdaniem analityków Agencji, najistotniejszym ograniczeniem przedłożonej analizy jest możliwość niedoszacowania liczebności populacji stosującej wnioskowaną interwencję w kolejnych latach analizy.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej ze względu na wykazanie w analizie wpływu na budżet oszczędności z perspektywy płatnika publicznego. Jednak należy zwrócić uwagę, że zgodnie z obliczeniami analityków Agencji, przyjęcie założenia o refundacji wnioskowanej interwencji w ramach nowej grupy limitowej i wyznaczeniu wielkości DDD w opakowaniu zgodnie z art. 5 ustawy o refundacji na podstawie zawartości walsartanu, jako substancji o większym koszcie za DDD, prowadzi do wzrostu wydatków ze strony NFZ względem scenariusza istniejącego.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Valarox (rozuwastatyna / walsartan) we wskazaniu: leczenie nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (profilaktyka ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych), lub w przypadku współwystępowania jednej z poniższych chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),

- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna,

przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMM – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- Gezondheidsraad – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT-CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;

- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia;
- HSAC – Health Services Assessment Collaboration – Nowa Zelandia.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.04.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: valsartan, rosuvastatin, Valarox. W wyniku wyszukiwania nie znaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Valarox (walsartanu w skojarzeniu z rozuwastatiną).

Odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących rozuwastatyny lub walsartanu w monoterapii, jednakże z uwagi na fakt, że rekomendacje nie odnosiły się do preparatu złożonego odstąpiono od ich przedstawienia w niniejszym opracowaniu.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Estonia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Grecja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Litwa</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Rumunia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Węgry</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2016 rok (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 28.07.2017)

\*We wnioskach w miejscu informacji o dopuszczeniu do obrotu wpisano „nie dotyczy”, co zostało uznane przez analityków Agencji za równoznaczne z brakiem dopuszczenia do obrotu.

Zgodnie z powyższym zestawieniem, oceniana interwencja nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu w żadnym kraju UE i EFTA.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 13 marca 2018 r., znak PLR.4600.152.2018.4.PB (data wpływu do AOTMiT 14 marca 2018 r.), PLR.4600.150.2018.4.PB, PLR.4600.151.2018.4.PB (data wpływu do AOTMiT 15 marca 2018 r.) oraz z dnia 21 maja 2018 r., znak PLR.4600.897.2018.2.MC (data wpływu do AOTMiT 24 maja 2018 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Valarox (walsartan + rozuwastatyna) we wskazaniu: Leczenie nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (profilaktyka ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych), lub w przypadku współwystępowania jednej z poniższych chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),
- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

Valarox nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji. Nie jest obecnie refundowany w Polsce, ani w innych krajach Unii Europejskiej i EFTA.

### Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze to stan podwyższonego ciśnienia tętniczego skurczowego o wartości  $\geq 140$  mm Hg i/lub ciśnienia tętniczego rozkurczowego  $\geq 90$  mm Hg. Nadciśnienie tętnicze dzieli się na pierwotne (ok. 90% przypadków) i wtórne (ok. 10% przypadków).

Hipercholesterolemia to stan podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL-C w osoczu. Wartość nieprawidłowego stężenia LDL-C przyjmuje się na  $\geq 3$  mmol/l (115mg/dl). Choroba ta wiąże się z podwyższonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych.

### Alternatywne technologie medyczne

Preparat Valarox stanowi jednodawkowe połączenie walsartanu i rozuwastatyny wskazane do stosowania u osób, które stosują obecnie leczenie skojarzone tymi lekami w postaci osobnych tabletek. W związku z tym, produkt Valarox w praktyce będzie zastępował walsartan i rozuwastatynę podawane jednocześnie w postaci osobnych tabletek u osób z NT z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia CV w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii,

Wnioskodawca jako technologię alternatywną wskazał walsartan + rozuwastatynę stosowane w osobnych tabletkach, w takich samych dawkach co w produkcie leczniczym Valarox.

Analitycy uważają, że wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest prawidłowy. Z ChPL Valarox wynika, że opisywana interwencja jest wskazana jako leczenie zastępcze u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie walsartanu i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Zgodnie z polskimi i kanadyjskimi rekomendacjami, w terapii nadciśnienia tętniczego z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zalecane są statyny. Tylko polskie wytyczne wskazują na możliwość leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym (>15–20%) rozuwastatyną, także w przebiegu umiarkowanej hipercholesterolemii.

Wg wytycznych PTNT 2015 oraz ESH/ESC 2013 w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone (FDC), w postaci jednej tabletki. Pozwala to osiągnąć poprawę w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy zastosować leczenie statyną (rozuwastatyna).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W związku z brakiem badań dotyczących produktu złożonego Valarox, wnioskodawca przedstawił wyniki badań Jang 2015, porównujących terapię skojarzoną (WAL i ROZ) z monoterapią walsartanem i monoterapią rozuwastatyną. Ponieważ przedstawione porównania nie dotyczą właściwego komparatora i nie wnoszą istotnych informacji do ocenianego problemu decyzyjnego, nie zostały uwzględnione w AWA.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki badań porównujących złożone produkty lecznicze do produktów leczniczych stosowanych w oddzielnych preparatach wśród pacjentów z przebyłym, ostrym zawałem mięśnia sercowego. Uwzględnione badania dotyczyły innych niż produktów złożonych niż terapia WAL + ROZ. Badanie wykazało, iż w 9 miesięcznym okresie obserwacji w grupie, która otrzymywała 1-tabletkową terapię wielolekową (FDC) zaobserwowano istotnie statystycznie większą szansę przestrzegania zaleceń lekarza niż w grupie leczonej osobnymi tabletkami (FEC). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych oraz stężenia LDL. Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy FDC a FEC w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu ogółem. Częstości zgonów były niewielkie w obydwu grupach – w obydwu grupach wystąpiło po 1 zgonie ogółem (0,3% pacjentów), i nie zaobserwowano zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu porównującym jednotabletkową terapię wielolekową (FDC) z terapią kilkulekową analogicznymi substancjami (FOCUS) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych skutkujących utratą z badania.

Nie odnaleziono żadnych danych dotyczących działań niepożądanych dla produktu leczniczego Valarox. Również w ChPL Valarox wskazano, że nie były prowadzone badania dotyczące bezpieczeństwa z użyciem produktu złożonego WAL+ROZ, dlatego wymieniono działania niepożądane oddzielnie dla WAL i ROZ.

Podobnie przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess nie odnaleziono zestawienia liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Valarox. Nie odnaleziono także zestawień dla innych produktów leczniczych zawierających ROZ+WAL. U pacjentów leczonych ROZ najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (16 575/48 560, tj. ok. 34%), z czego najwięcej stanowiły przypadki mialgii (6 834, tj. ok. 41%). Odnotowano również wiele zgłoszeń dotyczących zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (12 816/48 560, ok. 26%). Najwięcej działań niepożądanych podczas stosowania WAL dotyczyło zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (5 411/19 966, tj. ok. 27%).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Wnioskodawca na podstawie wyników analizy klinicznej przyjął założenie o braku różnic w skuteczności klinicznej między porównywanymi interwencjami, w związku z czym przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA). W modelu uwzględniono jedynie koszty leków.

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, a przyjęta technika analityczna jest prawidłowa.

Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Valarox w przypadku trzech prezentacji leku w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami walsartanu i rozuwastatyny w tych samych dawkach wiąże się z mniejszymi kosztami z perspektywy NFZ. Natomiast w perspektywie wspólnej, oszczędności dotyczą jednej prezentacji leku.

W obliczeniach własnych Agencji wykazano, iż kwalifikacja wnioskowanego leku do grupy limitowej 45.0 lub 46.0 wiązałaby się z oszczędnościami dla NFZ, natomiast ze wzrostem kosztów terapii dla pacjenta. Z kolei utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatów Valarox prowadziłoby do zwiększenia kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, lecz do mniejszych kosztów dla pacjenta.

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

Analiza przedłożona przez wnioskodawcę była nieaktualna na dzień złożenia wniosku dla czwartej prezentacji leku Valarox (walsartan 80 mg + rozuwastatyna 10 mg) pod względem zaimplementowanych danych kosztowych dla preparatów pojedynczych WAL i ROZ. Z tego powodu, jak również z uwagi na dostępność kolejnego, obowiązującego obecnie obwieszczenia MZ, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne poprzez implementację aktualnych danych kosztowych do kalkulatora wnioskodawcy.

Wyniki wariantu wskazanego przez wnioskodawcę jako podstawowy, w którym założono refundację wnioskowanej interwencji w ramach nowej grupy limitowej oraz ustanowienie wielkości DDD jako 1 tabletki wskazują na oszczędności z perspektywy NFZ wielkości 0,4 mln PLN w I roku i 0,6 mln PLN w II roku. Z perspektywy wspólnej następuje natomiast wzrost wydatków o 1,1 mln PLN w I roku i 1,7 mln PLN w roku następnym.

Głównym ograniczeniem analizy jest możliwość niedoszacowania liczebności populacji stosującej wnioskowaną interwencję.



**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji.

**Uwagi dodatkowe**

Ekspert Agencji w przesłanej opinii zaznaczył, że w badaniach klinicznych wykazano wpływ leków hipotensyjnych i statyn na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego i poprawę przeżycia w populacji docelowej (w AKL nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących porównania terapii złożonej WAL i ROZ z terapią skojarzoną z oddzielnych preparatów). Ponadto podkreślił, że brak dotychczasowych efektów leczenia w populacji docelowej może wynikać z braku współpracy pacjent – lekarz. Terapia preparatami złożonymi, może poprawić leczenie, współpracę, ciągłość leczenia, a także kontrolę poziomu ciśnienia krwi i stężenia cholesterolu, i wpłynąć na zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo- naczyniowych. Zaś drugi ekspert wskazał, że osiągnięcie celu terapeutycznego jest obecnie w Polsce na niezadawalającym poziomie ze względu na brak świadomości pacjentów odnośnie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> wybór podstawy limitu i oszacowania kosztów preparatów zawierających walsartan i rozuwastatinę w oddzielnych opakowaniach oparto na danych zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia nieaktualnego na dzień złożenia wniosku tj. z dnia 25 października 2017 r. Należy zaznaczyć, że wiąże się to z przyjęciem niewłaściwej podstawy limitu dla grupy 45.0 Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone. Nieaktualne są także informacje dotyczące liczby zrefundowanych LDD ww. prezentacji leków (wrzesień 2016 – sierpień 2017). Ponadto przegląd systematyczny badań pierwotnych w AKL jest nieaktualny na dzień złożenia wniosku. Przegląd został przeprowadzony w styczniu 2017 roku oraz uzupełniony o przeszukanie aktualizacyjne jednak bez wskazania daty jego wykonania („xx 2017” str. 22 AKL).</p>	?	<p>Przeprowadzono aktualizację odpowiednich fragmentów APD. Jednak mimo wezwania wnioskodawcy do uzupełnienia wymagań minimalnych, w tym m.in. do korekty kosztów komparatorów, które zostały wyznaczone w oparciu o nieaktualne na dzień złożenia wniosku 3 prezentacji leku Valarox obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r., koszty obecnie refundowanych leków zawierających WAL zaczerpnięto z ww. dokumentu. W obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r., aktualnego na dzień złożenia wniosku doszło do obniżki UCZ dwóch preparatów. Wnioskodawca uwzględnił natomiast zmiany jakie zaszły w grupie 46.0 obejmującej preparaty ROZ (objęcie refundacją 7 produktów). Ponadto wykorzystane dane kosztowe były nieaktualne na dzień złożenia wniosku dla prezentacji walsartan 80 mg + rozuwastatina 10 mg.</p>
<p>AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie nie podano współczynników zapadalności dla wskazań ujętych we wniosku.</p>	TAK	<p>W ramach uzupełnienia podano informację, że nie odnaleziono danych dotyczących wskaźników epidemiologicznych odpowiadających ściśle populacji docelowej</p>
<p>Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia, nie spełnia kryteriów zgodności, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku oraz w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii (§ 4 ust. 2 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> do przeglądu badań pierwotnych włączono badanie Jang 2015, które przeprowadzono w obrębie populacji odmiennej od wnioskowanej – kryteria włączenia do badania nie przewidywały konieczności wcześniejszej terapii skojarzonej walsartanem i rozuwastatiną, uwzględniały natomiast możliwość braku wcześniejszego leczenia hipotensyjnego. Ponadto należy podkreślić, że pod względem zdiagnozowanych problemów zdrowotnych populacja uczestnicząca w badaniu Jang 2015 nie jest tożsama z wnioskowaną, ponieważ obejmuje jedynie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą hipercholesterolemią, nie uwzględnia natomiast grupy chorych z nadciśnieniem tętniczym i dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, co nie zostało skomentowane w analizie. Interwencję zastosowaną w badaniu stanowiło leczenie skojarzone walsartanem i rozuwastatiną w postaci oddzielnych tabletek, nie zaś w formie jednotabletkowej. Ponadto interwencjami kontrolnymi w wymienionym badaniu były walsartan i rozuwastatina stosowane w monoterapii, które nie mogą stanowić komparatora w rozpatrywanym problemie decyzyjnym.</p>	?	<p>W ramach uzupełnień wnioskodawca wyjaśnił, że z uwagi na brak dowodów klinicznych dotyczących odpowiedniej technologii alternatywnej wnioskowanie oparto na grupie pacjentów najbardziej zbliżonej do populacji docelowej wskazanej we wniosku.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> przegląd systematyczny zawiera porównanie z technologią refundowaną, jednak nie spełnia ona definicji technologii opcjonalnej.</p>	?	<p>W uzupełnieniu podano, że nie odnaleziono badań porównujących ocenianą interwencję z technologią opcjonalną, w związku z tym zdecydowano się na poszerzenie zakresu analizy klinicznej o badania porównujące terapię skojarzoną z monoterapią substancjami składowymi.</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> przegląd ten nie jest wystarczający do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie. Zgodnie z informacją zawartą w analizie klinicznej wnioskodawcy: Obecnie prowadzone jest jedno randomizowane badanie 3 fazy (NCT02662894) porównujące skuteczność walsartanu i rozuwastatyny FDC z terapią złożoną z obu leków podawanych w osobnych tabletkach. Zakończenie badania planowane jest na maj 2017 roku.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił stosowne wyjaśnienie.</p>
<p>Biorąc pod uwagę wystąpienie 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, brak jest w analizie ekonomicznej kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w kalkulacji do analizy ekonomicznej przedstawiono oszacowania cen progowych w oparciu o wskaźniki CUR, wyznaczone na podstawie średniego kosztu komparatorów ważonego udziałami w rynku poszczególnych produktów, nie zaś na podstawie kosztów komparatorów o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, czyli w tym przypadku o najniższym koszcie stosowania. Ponadto należy podkreślić konieczność uwzględnienia tej kwestii w wersji papierowej analizy.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił stosowne uzupełnienie.</p>
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie wpływu na budżet nie przedstawiono oszacowania aktualnych rocznych wydatków płatnika publicznego związanych z leczeniem populacji docelowej.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił odpowiednie oszacowania w rozdziale 1.3 BIA.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 Rozporządzenia, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> nie przedstawiono założeń, na podstawie których dokonano wyboru prezentacji leku Valarox, która będzie wyznaczać podstawę limitu w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej. Ponadto, zgodnie z przedłożonymi analizami, podstawę limitu w wariantcie zakładającym utworzenie nowej grupy limitowej wyznacza prezentacja leku Valarox, dla której nie złożono wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, w związku z czym przedstawione oszacowania w zakresie kosztów wnioskowanego leku w scenariuszu istniejącym oraz kosztów inkrementalnych w analizie wpływu na budżet, jak również wszystkie oszacowania uwzględniające koszty wnioskowanej technologii w analizie ekonomicznej obarczone są błędem.</p>	TAK/?	<p>Wnioskodawca złożył wniosek o refundację dla prezentacji Valarox walsartan 80 mg + rozuwastatyna 10 mg, która została przyjęta za podstawę limitu.</p> <p>Wybór prezentacji wyznaczającej podstawę limitu uargumentowano najkorzystniejszym współczynnikiem ceny za LDD. Wnioskodawca nie odniósł się do zapisów art. 15 punkt 4 i 8 ustawy o refundacji, wg których prezentacja ta powinna dopełniać 15% obrotu ilościowego liczonego wg LDD. Jednak wg przyjętych przez wnioskodawcę założeń, zapisy te są w tym przypadku spełnione.</p>
<p>Z uwagi na wykorzystanie w analizach ceny prezentacji leku Valarox 80 mg + 20 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991305079 odmiennej niż deklarowana we wniosku, przedstawione oszacowania są nieprawidłowe, co prowadzi do niespełnienia następujących elementów Rozporządzenia: § 5 ust. 2 pkt 1 lit. a, ust. 3, ust. 4, ust. 6 pkt 1 i 3, ust. 9 pkt 3 oraz § 6 ust. 5, ust. 6 i ust. 7.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił stosowne wyjaśnienie.</p>

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### Informacje wstępne:

Wnioskodawca nie załączył informacji o konfliktach autorów analiz interesów ekspertów biorących udział w przygotowywaniu raportu.

### Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie zachowano zgodności komparatorów pomiędzy AKL a AE i BIA;
- Nie wykazano związku przyjętych zastępczych punktów końcowych – redukcja SBP/DBP, uzyskanie docelowych wartości SBP/DBP, redukcja stężenia LDL, uzyskanie docelowych wartości LDL z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.

### Analiza kliniczna:

- W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca nie dokonał przeszukania bazy WHO Uppsala Monitoring Centre, co zostało uzupełnione przez analityków Agencji;
- Populacja w badaniach włączonych do analizy klinicznej znacznie odbiega od charakterystyki populacji z wniosku. W przypadku żadnego z badań populacji nie stanowią pacjenci, u których dotychczas stosowano leczenie walsartanem i rozuwastatyną w postaci pojedynczych preparatów.

### Analiza ekonomiczna:

- Wyniki zdrowotne uwzględnione w AE nie pochodzą z AKL. W AKL porównano terapię skojarzoną vs monoterapią, natomiast w AE komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest terapia skojarzona z substancji wchodzących w skład technologii ocenianej. W związku z przyjętą techniką analityczną oraz brakiem spójności w wyborze komparatora w AKL i AE nie było możliwe przedstawienie wyników zdrowotnych pochodzących z AKL.

### Analiza wpływu na budżet:

- Zdaniem analityków Agencji wnioskodawca nie uzasadnił wyznaczenia trendu wzrostowego przy użyciu m.in. danych sprzedażowych z nakładających się na siebie okresów: styczeń – grudzień 2016 r. oraz czerwiec 2016 r. – maj 2017 r., co jednocześnie budzi wątpliwości.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Banerjee 2016 A. Banerjee, S. Khandelwal, L. Nambiar, M. Saxena, V. Peck, M. Moniruzzaman, J. Rocha F. Neto, K. Curi Quinto, A. Smyth, D. Leong, J.P. Werba. Health system barriers and facilitators to medication adherence for the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Open Heart* 2016.
- Charan 2013 J. Charan, J. Prasad Goyal, D. Saxena. Effect of Polypill on cardiovascular parameters: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 2013.
- de Cates 2014 de Cates A. N, Farr M.R. B, Wright N, Jarvis M. C, Rees K, Ebrahim S, Huffman M.D. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014.
- FOCUS J. M. Castellano, G. Sanz, J. L. Peñalvo, S. Bansilal, A. Fernández-Ortiz, L. Alvarez, L. Guzmán, J. C. Linares, F. García, F. D'Aniello, J. Albert Arnáiz, S. Varea, F. Martínez, A. Lorenzatti, I. Imaz, L. M. Sánchez-Gómez, M. Carla Roncaglioni, M. Baviera, S. C. Smith, K. Taubert, S. Pocock, C. Brotons, M. E. Farkouh, V. Fuster. A Polypill Strategy to Improve Adherence, Results From the FOCUS Project. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014.
- IMPACT Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016.
- Jang 2015 J.-Y. Jang, S.-H. Lee, B. Soo Kim, H. S. Seo, Woo-Shik Kim, Y. Ahn, N.-H. Lee, K. Kon Koh, T.-S. Kang, S.-H. Jo, B.-K. Hong, J.-H. Bae, H.-M. Yang, K. Soo Cha, B. Soo Kim, C. Hwan Kwak, D.-K. Cho, Ung Kim, J.-H. Zo, D.-H. Kang, W. Bum Pyun, K. Jin Chun, J. Namgung, T.-J. Cha, J.-H. Juhn, Y. Jung, and Y. Jang. Additive Beneficial Effects of Valsartan Combined with Rosuvastatin in the Treatment of Hypercholesterolemic Hypertensive Patients. *Korean Circulation Journal*, 2015.
- Rash 2016 J. A. Rash, D.J.T. Campbell, M. Tonelli, T. S. Campbell, A systematic review of interventions to improve adherence to statin medication: What do we know about what works?. *Elsevier* 2016.
- Santo 2016 K. Santo, S. Kirkendall, T.-L. Laba, J. Thakkar, R. Webster, J. Chalmers, C. K Chow, J. Redfern. Interventions to improve medication adherence in coronary disease patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2016.
- Soliman 2011 E.Z. Soliman, S. Mendis, W. P. Dissanayake, N. P. Somasundaram, P. S. Gunaratne, I. K. Jayasingne, C. D. Furberg. A Polypill for primary prevention of cardiovascular disease: A feasibility study of the World Health Organization. *Trials*, 2011.
- Webster 2016 R. Webster, A. Patel, V. Selak, L. Billot, M. L. Bots, A. Brown, C. Bullen, A. Cass, S. Crengle, C. Raina Elley, D. E. Grobbee, B. Neal, D. Peiris, N. Poulter. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *International Journal of Cardiology*, 2016.
- Dorairaj Prabhakaran i, Natasha Rafter b, Alice Stanton j, Sandrine Stepien a, Simon Thom h, Tim Usherwood k, Angela Wadham b, Anthony Rodgers a, on behalf of the SPACE Collaboration

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CCS 2017 A. A. Leung, S. S. Daskalopoulou, K. Dasgupta, K. McBrien, S. Butalia, K. B. Zarnke, K. Nerenberg, K. C. Harris, M. Nakhla, L. Cloutier, M. Gelfer, M. Lamarre-Cliché, A. Milot, P. Bolli, G. Tremblay, D. McLean, S.W. Tobe, M. Ruzicka, K. D. Burns, M. Vall, G.V. Ramesh Prasad, S. E. Gryn, R.D. Feldman, P. Selby, A. Pipe, E. L. Schiffrin, P. A. McFarlane, P. Oh, R. A. Hegele, M. Khara, T. W. Wilson, S. Brian Penner, E. Burgess, P. Sivapalan, R. J. Herman, S. L. Bacon, S. W. Rabkin, R. E. Gilbert, T.S. Campbell, S. Grover, G. Honos, P. Lindsay, M. D. Hill, S. B. Coutts, G. Gubitza, N. R.C. Campbell, G. W. Moe, J. G. Howlett, J.-M. Boulanger, A. Prebtani, G. Kline, L. A. Leiter, C. Jones, A.-M. Côt, V. Woo, J. Kaczorowski, L. Trudeau, R.T. Tsuyuki, S. Hiremath, D. Drouin, K. L. Lavoie, P. Hamet, J. C. Gregoire, R. Lewanczuk, G. K. Dresser, M. Sharma, D. Reid, S. A. Lear, G. Moullec, M. Gupta, L. A. Magee, A. G. Logan, J. Dionne, A. Fournier. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Canadian Journal of Cardiology*, 2017.
- ESC/EAS 2016 A. L. Catapano, I. Graham, G. De Backer, O. Wiklund, M. J. Chapman, H. Drexel, A. W. Hoes, C. S. Jennings, U. Landmesser, T. R. Pedersen, Ž. Reiner, G. Riccardi, M.-R. Taskinen, L. Tokgozoglu, W.M. M. Verschuren, C. Vlachopoulos, D. A. Wood, J. L. Zamorano. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku, *Kardiologia Polska* 2016.
- ESH/ESC 2013 G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Böhm, T. Christiaens, R. Cifkova, G. De Backer, A. Dominiczak, M. Galderisi, D. E. Grobbee, T. Jaarsma, P. Kirchhof, S. E. Kjeldsen, S. Laurent, A. J. Manolis, P. M. Nilsson, L. Miguel Ruilope, R. E. Schmieder, P. A. Sirnes, P. Sleight, Margus, Viigimaa, B. Waeber, F. Zannad. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Kardiologia Polska* 2013.
- NICE 2011 Hypertension in adults: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence, 2011.

PTNT 2015 A. Tykarski, K. Narkiewicz, Z. Gaciong, A. Januszewicz, M. Litwin, K. Kostka-Jeziorny, M. Adamczak, L. Szczepaniak-Chichel, M. Chrostowska, D. Czarna, G. Dzida, K. J. Filipiak, J. Gąsowski, J. Głuszek, S. Grajek, T. Grodzicki, K. Kawecka-Jaszcz, B. Wożakowska-Kaplon, B. Begier-Krasińska, J. Manitus, M. Myśliwiec, A. Niemirska, A. Prejbisz, D. Pupek-Musial, G. Brzezińska-Rajszyk, K. Stolarz-Skrzypek, A. Szadkowska, T. Tomasik, K. Widecka, A. Więcek, A. Windak, J. Wolf, T. Zdrojewski, A. Żurowska. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, 2015.

#### Pozostałe publikacje

EMA 2010 Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), May 2010 plenary meeting. European Medicines Agency, 2010.

EMA 2011 Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), May 2011 plenary meeting. European Medicines Agency, 2011.

FDA 2015 Diovan (valsartan) Tablets and Diovan HCT (valsartan/hydrochlorothiazide). Food and Drug Administration, 2015.

Golicki 2017 D. Golicki, M. Niewada. EQ-5D-5L Polish population norms. Termedia & Banach, 2015.

Szczeklika 2017 Interna Szczeklika 2017, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2017

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Valarox (walsartan / rozuwastatyna) w terapii dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub z współistniejącą hipercholesterolemią, Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, kwiecień 2018
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Valarox (walsartan / rozuwastatyna) w terapii dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub z współistniejącą hipercholesterolemią, Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, kwiecień 2018
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Valarox (walsartan / rozuwastatyna) w terapii dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub z współistniejącą hipercholesterolemią, Wersja 2.0. [REDACTED] HTA Consulting, Kraków, kwiecień – maj 2018
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Valarox (walsartan / rozuwastatyna) w terapii dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego lub z współistniejącą hipercholesterolemią, Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, kwiecień 2018
- Zał. 5. Uzupelnienie analityków HTA Consulting do minimalnych wymagań raportu HTA dla produktu leczniczego Valarox w odpowiedzi na pismo znak OT.4330.6.2018.AKa.JW.4 z dnia 5.04.2018 r