



**VABINXO® (WALSARTAN + INDAPAMID)  
W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO  
U DOROSŁYCH PACJENTÓW, U KTÓRYCH UZYSKANO  
ODPOWIEDNIĄ KONTROLĘ CIŚNIENIA TĘTNICZEGO  
PODCZAS LECZENIA SKOJARZONEGO PREPARATAMI  
ZAWIERAJĄCYMI WALSARTAN + INDAPAMID, JAKO  
LECZENIE ZASTĘPUJĄCE PRZYJMOWANIE TYCH  
SUBSTANCJI CZYNNYCH W DWÓCH ODDZIELNYCH  
PREPARATACH**

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, październik 2024

**Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce, określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (sygnatura pisma OT.423.0.13.2024.8.KD) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego Vabinxo (valsartanum + indapamidum), 30 tab. o zmodyfikowanym uwalnianiu 160 mg + 1,5 mg.**

**Uwagi AOTMiT:**

## **1. UWAGI DO ANALIZY EKONOMICZNEJ I ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA**

### **a) Uwaga I:**

*Treść: Wnioskodawca przedstawia analizę wrażliwości w analizie ekonomicznej, jednak bez uzasadnienia zakresów zmienności (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia), w wyniku czego w części scenariuszy nie występują żadne zmiany parametrów wejściowych. Wydaje się, że niektóre scenariusze analizy wrażliwości są w rzeczywistości powtórzeniem analizy podstawowej, np. scenariusz zakładający refundację wnioskowanego leku w grupie 45.0, odpłatność 30% czy uwzględnienie jako komparatora całego rynku leków zawierających walsartan i indapamid. Uprzejmie proszę o ograniczenie analizy wrażliwości do scenariuszy, w których rzeczywiście zmieniają parametry analizy. Uwaga dotyczy zarówno analizy ekonomicznej, jak i analizy wpływu na budżet.”*

### **Odpowiedź:**

W wersji analiz przedkładanym AOTMiT dodano scenariusze przyjmujące założenia analizy podstawowej celem umożliwienia wygodnego porównania wpływu zmiany danego aspektu (np. wyniki dla wszystkich teoretycznie możliwych grup limitowych dla wnioskowanej technologii w jednym miejscu; wyniki dla wszystkich teoretycznie możliwych kategorii odpłatności świadczeniodawcy za wnioskowaną technologię w jednym miejscu). Niemniej jednak, zgodnie z uwagą AOTMiT w dołączonym do niniejszego pisma skoroszytcie MS Excel zawierającym modele analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet usunięto dodatkowe, weryfikacyjne scenariusze analizy wrażliwości.

Tabele z wynikami zamieszczono poniżej; w skoroszytcie MS Excel zostały zaktualizowane. Wprowadzona zmiana nie ma wpływu na diagramy tornado z analizy wrażliwości oraz na wnioski z analiz wrażliwości.

**Tabela 1. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej.**

Nr	Parametry / scenariusze		Koszt leków (NFZ) - NFZ		Koszt leków (NFZ) - wspólna		Różnica w koszcie, NFZ		Cena progowa		
			Produkt złożony	Składniki osobno	Produkt złożony	Składniki osobno	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna	
<b>DSA 00</b>	Analiza podstawowa										
<b>DSA 01</b>	Grupa limitowa:	Nowa grupa limitowa									
<b>DSA 02</b>		Grupa limitowa indapamidu (36.0)									
<b>DSA 03</b>	Kategoria odpłatności w pozostałych wskazaniach	Odpłatność ryczałtowa									
<b>DSA 04</b>	Dane sprzedażowe z 2023 r. [56]										
<b>DSA 05</b>	Koszt komparatorów: min. - maks.	Minimalny koszt jedn. komparatorów									
<b>DSA 06</b>		Maksymalny koszt jedn. komparatorów									
<b>DSA 07</b>	Uwzględnione D.1 i D.2 + % pacjentów 65+: 0 - 100%	100% (tylko pacjenci 65+)									
<b>DSA 08</b>		77,2% [49]									
<b>DSA 09</b>		0% (brak pacjentów 65+)									
<b>DSA 10</b>	Charakter komparatora	Komparator: 2 tabletki 80 mg walsartanu i tabletki 1,5 mg indapamidu									
<b>DSA 11</b>		Komparator: tabletki 160 mg walsartanu i tabletki 1,5 mg indapamidu									

Nr	Parametry / scenariusze		Koszt leków (NFZ) - NFZ		Koszt leków (NFZ) - wspólna		Różnica w koszcie, NFZ		Cena progowa	
			Produkt złożony	Składniki osobno	Produkt złożony	Składniki osobno	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna
<b>DSA 12</b>	Horyzont czasowy: miesiąc - 2 lata	1 miesiąc								
<b>DSA 13</b>		2 lata								
<b>DSA 14</b>	Stopy dyskontowe = 0%									
<b>DSA 15</b>	Pominięte aspekty związane z wykazami D1. i D2 Obwieszczenia Min.Zdr.									
<b>DSA 16</b>	Uwzględnione D.1 i D.2 + Lek nieobecny w części D.2 Wykazu (bezpłatny u 65+ lat)									

**Tabela 2. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet.**

Nr	Scenariusz		Liczebność populacji, ogółem		Liczebność populacji, wnioskowana technologia		Koszt ref. produktu złożonego, PLN (NFZ)		Koszt ref. produktu złożonego, PLN (wspólna)		Wynik BIA, PLN (NFZ)		Wynik BIA, PLN (wspólna)	
			Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
<b>SA 00</b>	Analiza podstawowa	Wariant "prawdopodobny"												
<b>SA 01</b>		Wariant "minimalny"												
<b>SA 02</b>		Wariant "maksymalny"												
<b>SA 03</b>		Wariant "prawdopodobny"												
<b>SA 04</b>		Wariant "minimalny"												

Nr	Scenariusz		Liczebność populacji, ogółem		Liczebność populacji, wnioskowana technologia		Koszt ref. produktu złożonego, PLN (NFZ)		Koszt ref. produktu złożonego, PLN (wspólna)		Wynik BIA, PLN (NFZ)		Wynik BIA, PLN (wspólna)	
			Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA 05					Wariant "maksymalny"									
SA 06	Przejęcia: 3. Średnia z wariantów 1. i 2.				Wariant "prawdopodobny"									
SA 07					Wariant "minimalny"									
SA 08					Wariant "maksymalny"									
SA 09			Przejęcie całego rynku kopreskrypcji (teoretyczny)				Wariant "prawdopodobny"							
SA 10					Wariant "minimalny"									
SA 11					Wariant "maksymalny"									
SA 12	Grupa limitowa:	Nowa grupa limitowa			Wariant "prawdopodobny"									
SA 13		Grupa limitowa indapamidu (36.0)			Wariant "prawdopodobny"									
SA 14	Kategoria odpłatności w pozostałych wskazaniach	Odpłatność ryczałtowa			Wariant "prawdopodobny"									
SA 15	Dane sprzedażowe z 2023 r. [56]				Wariant "prawdopodobny"									
SA 16	Koszt komparatorów: min. - maks.	Minimalny koszt jedn. komparatorów			Wariant "prawdopodobny"									
SA 17		Maksymalny koszt jedn. komparatorów			Wariant "prawdopodobny"									

Nr	Scenariusz			Liczebność populacji, ogółem		Liczebność populacji, wnioskowana technologia		Koszt ref. produktu złożonego, PLN (NFZ)		Koszt ref. produktu złożonego, PLN (wspólna)		Wynik BIA, PLN (NFZ)		Wynik BIA, PLN (wspólna)	
				Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
<b>SA 18</b>	Uwzględnione D.1 i D.2 + % pacjentów 65+: 0 - 100%	100% (tylko pacjenci 65+)	Wariant "prawdopodobny"												
<b>SA 19</b>		77,2% [49]	Wariant "prawdopodobny"												
<b>SA 20</b>		0% (brak pacjentów 65+)	Wariant "prawdopodobny"												
<b>SA 21</b>	Charakter komparatora	Komparator: 2 tabletki 80 mg walsartanu i tabletki 1,5 mg indapamidu	Wariant "prawdopodobny"												
<b>SA 22</b>		Komparator: tabletki 160 mg walsartanu i tabletki 1,5 mg indapamidu	Wariant "prawdopodobny"												
<b>SA 23</b>	Pominięte aspekty związane z wykazami D1. i D2 Obwieszczenia Ministra Zdrowia		Wariant "prawdopodobny"												
<b>SA 24</b>	Uwzględnione D.1 i D.2 + Lek nieobecny w części D.2 Wykazu (bezpłatny u 65+ lat)		Wariant "prawdopodobny"												

## 2. W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

### a) Uwaga I:

Treść: „Dodatkowo zwracam się z uprzejmą prośbą o uzupełnienie analizy problemu decyzyjnego o najnowsze wytyczne praktyki klinicznej European Society of Hypertension z 2024 r. (Kreutz, R. et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine, Vol. 126, 1-15).”

### Odpowiedź:

Poniżej omówiono wskazane przez Agencje najnowsze wytyczne.

**Wytyczne European Society of Hypertension (ESH) 2024** (Kreutz, R. et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine, Vol. 126, 1-15). <https://www.ejinme.com/action/showPdf?pii=S0953-6205%2824%2900238-3>)

Zalecane główne klasy leków obniżających ciśnienie krwi obejmują inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi), blokery receptora angiotensyny (ARB), beta-blokery (BB), blokery kanału wapniowego (CCB) i diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne (diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne). Dodatkowe terapie można rozważyć u pacjentów z prawdziwym opornym nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek.

Ogólna strategia leczenia pacjentów z nadciśnieniem:

- **Krok 1:** rozpoczęcie terapii podwójnej (dwulekowej) u większości pacjentów (monoterapia jedynie u wybranych pacjentów: z nadciśnieniem tętniczym o niskim ryzyku i ciśnieniem krwi <150/95 mmHg lub wysokim prawidłowym ciśnieniem krwi i jednocześnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub pacjentów słabych bądź w podeszłym wieku); zalecane są ACEi lub ARB + CCB lub diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne (dawkowanie należy zwiększyć do pełnych dawek, jeśli są dobrze tolerowane);
- **Krok 2:** zalecane jest stosowanie terapii potrójnej (trójlekowej) ACEi lub ARB + CCB + diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne (dawkowanie należy zwiększyć do pełnych dawek, jeśli są dobrze tolerowane);
- **Krok 3:** oporne nadciśnienie (definiowane jako skurczowe ciśnienie krwi  $\geq 140$  mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi  $\geq 90$  mmHg, pomimo stosowania maksymalnych rekomendowanych dawek terapii trójskładnikowej, nieodpowiednia kontrola ciśnienia jest potwierdzona ambulatoryjnym [ABPM] lub domowym monitorowaniem ciśnienia krwi [HBPM], lub występują różne przyczyn pseudo-opornego nadciśnienia np. słaby stopień przestrzegania zaleceń i wykluczono

wtórne nadciśnienie) – dodanie kolejnych leków – należy rozważyć konsultację ze specjalistą hipertensjologiem u pacjentów z nadal niekontrolowanym nadciśnieniem.

**Co istotne, w wytycznych podkreślono, że na każdym kroku (etapie) leczenia preferowane są produkty złożone względem terapii skojarzonych podawanych w postaci osobnych tabletek. Zalecane dawkowanie to raz dziennie (preferowane podanie rano).**

W wytycznych nie podano klasy zaleceń i siły dowodów.

**Dodatkowo przytoczono kluczowe informacje z najnowszych wytycznych European Society of Cardiology z 2024** (McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM i wsp. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). European Heart Journal (2024) 00, 1–107 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>)

Aby zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, u większości dorosłych pacjentów zaleca się utrzymanie leczonego ciśnienia skurczowego w przedziale 120–129 mmHg, pod warunkiem dobrej tolerancji leczenia (klasa I, poziom A).

#### **Rekomendowane opcje leczenia farmakologicznego:**

- spośród wszystkich leków obniżających ciśnienie krwi ACE-I, **ARB**, dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego i **leki moczopędne** (tiazdy i leki tiazydopodobne, takie jak chlortalidon i **indapamid**) **wykazały najskuteczniejszą redukcję ciśnienia krwi i zdarzeń sercowo-naczyniowych, dlatego też zaleca się je jako leczenie pierwszego rzutu w celu obniżenia ciśnienia krwi (klasa I, poziom A);**
- zaleca się łączenie  $\beta$ -blokerów z innymi głównymi klasami leków obniżających ciśnienie krwi, gdy istnieją inne ważne wskazania do ich stosowania, np. w dławicy piersiowej, stanie po zawale mięśnia sercowego, niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lub w celu kontroli częstości akcji serca (klasa I, poziom A);
- zaleca się przyjmowanie leków o najdogodniejszej dla pacjenta porze dnia, aby wyrobić sobie nawyk przyjmowania leków i poprawić przestrzeganie zaleceń (klasa I, poziom B);
- biorąc pod uwagę dowody z badań klinicznych dotyczące skuteczniejszej kontroli ciśnienia tętniczego w porównaniu z monoterapią, leczenie skojarzone obniżające ciśnienie tętnicze jest zalecane u większości pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze  $\geq 140/90$  mmHg) jako terapia początkowa. Preferowane skojarzenia to bloker RAS (ACE-I lub ARB) z dihydropirydynowym blokerem kanału wapniowego lub lekiem moczopędnym. Wyjątki do rozważenia obejmują pacjentów w wieku  $\geq 85$  lat, osoby z objawowym niedociśnieniem ortostatycznym, umiarkowaną do ciężkiej słabością lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym



(ciśnienie tętnicze skurczowe 120–139 mmHg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe 70–89 mmHg) ze wskazaniem do leczenia (klasa I, poziom B);

- **u pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie obniżające ciśnienie krwi zaleca się stosowanie leczenia skojarzonego w postaci pojedynczej tabletki o ustalonej dawce (FDC) (klasa I, poziom B);**
- **jeżeli nie można kontrolować ciśnienia krwi za pomocą terapii skojarzonej dwoma lekami, zaleca się zwiększenie dawki do terapii skojarzonej trzema lekami, zwykle blokerem RAS z dihydropirydynowym blokerem kanału wapniowego i diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym, najlepiej w pojedynczej tabletkie (klasa I, poziom B);**
- jeżeli nie uda się kontrolować ciśnienia krwi za pomocą skojarzenia trzech leków, należy rozważyć dodanie spironolaktonu (klasa IIa, poziom B);
- jeżeli nie można kontrolować ciśnienia tętniczego za pomocą skojarzenia trzech leków i u których spironolakton nie jest skuteczny lub nie jest tolerowany, należy rozważyć leczenie eplerenonem zamiast spironolaktonu lub dodanie beta-blokera, jeżeli nie jest to wcześniej wskazane, a następnie centralnie działający lek obniżający ciśnienie tętnicze, alfa-bloker, hydralazynę lub lek moczopędny oszczędzający potas (klasa IIa, poziom B);
- nie zaleca się łączenia dwóch blokerów RAS (ACE-I i ARB) (klasa III, poziom A).

Bardziej intensywne leczenie podwyższonego ciśnienia krwi i nadciśnienia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem polipragmazji i obciążenia pacjentów koniecznością prawidłowego stosowania wielu leków jednoskładnikowych jednocześnie, co stwarza ryzyko stosowania leków niezgodnie z zaleceniami. Stosowanie produktów złożonych, o ustalonych dawkach (FDC) jest zalecane w celu poprawy przestrzegania zaleceń.

#### Klasy zaleceń:

Klasa I: Dowód i/lub ogólna zgoda co do tego, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna i skuteczna. Jest zalecane/wskazane.

Klasa II: Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.

Klasa IIa: Waga dowodów/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością. Powinien być wzięty pod uwagę.

Klasa IIb: Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona na podstawie dowodów/opinii. Może być rozważone.

Klasa III: Dowód lub ogólna zgoda co do tego, że dane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa. Nie jest zalecane.

#### Poziomy dowodów:

A: Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.

B: Dane pochodzą z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.

C: Konsensus opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.

**Podsumowując, w obu przytoczonych najnowszych praktyki klinicznej zaznaczono, że:**

- **zalecaną terapią początkową jest terapia dwuskładnikowa obejmująca ACEI lub ARB z CCB lub diuretykami;**
- **stosowanie produktów złożonych jest preferowane na wszystkich etapach leczenia nadciśnienia tętniczego;**
- **w przypadku niepowodzenia leczenia dwuskładnikowego należy rozpocząć terapię trójskładnikową.**