



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Vabinxo (walsartan + indapamid)**  
we wskazaniu  
leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego  
Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.0.13.2024

Data ukończenia: 25.11.2024 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 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

**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:** dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

**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.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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:** osoba fizyczna

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACC/AHA</b>	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
<b>ACE-I</b>	inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ARB</b>	blokery receptora angiotensyny
<b>AUC</b>	pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>bd</b>	brak danych
<b>C</b>	parametr farmakokinetyczny dot. stężenia leku
<b>CCB</b>	blokery kanału wapniowego
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów
<b>CT</b>	ciśnienie tętnicze
<b>CV</b>	współczynnik zmienności
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ESH</b>	European Society of Hypertension
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GM</b>	średnia geometryczna
<b>HC</b>	Hypertension Canada's
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ISH</b>	International Society of Hypertension
<b>KK/KW</b>	konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N/O</b>	nie osiągnięto
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NT</b>	nadciśnienie tętnicze
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PO</b>	poziom odpłatności

<b>PTNT</b>	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<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 2023 r., poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SPC</b>	lek złożony w jednej tabletkce (ang. single pill combinations)
<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>T/TL</b>	tiazydowe/tiazydopodobne
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji (UoR)</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)
<b>WAL+IND</b>	walsartan i indapamid w osobnych tabletkach
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa 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>1. Informacje o wniosku</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
<b>3. Problem decyzyjny</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	10
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	12
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
4.2.1.3. Dodatkowe informacje w zakresie skuteczności produktów złożonych w nadciśnieniu tętniczym	26
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	27
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	27
<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b>	<b>29</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	29

---

5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	29
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	29
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	30
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	30
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	30
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	30
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	31
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	32
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	32
5.3.3.	Ocena walidacji.....	32
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	32
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>33</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	33
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	33
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	33
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	33
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	35
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	36
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	36
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	36
<b>7.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>37</b>
<b>8.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>38</b>
<b>9.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>39</b>
<b>10.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>42</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>43</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>44</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>46</b>
13.1.	Zestawienie produktów leczniczych refundowanych w przedmiotowym wskazaniu .....	46

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 26.09.2024 r.  
PLR.4500.3553.2024.2.DŻY

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Vabinxo (walsartan + indapamid), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 160 mg + 1,5 mg, 30 tabl., GTIN 03838989768560

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

- lek dostępny w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:           

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

KRKA-POLSKA sp. z o.o.  
ul. Równoległa 5  
02-235 Warszawa

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.09.2024 r., znak PLR.4500.3553.2024.2.DŻY (data wpływu do AOTMiT: 26.09.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego

- Vabinxo (walsartan + indapamid), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 160 mg + 1,5 mg, 30 tabl., GTIN 03838989768560

we wskazaniu leczenia 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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.10.2024 r.

Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 22.10.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. 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, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, maj-sierpień 2024;
- Analiza kliniczna. 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, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, maj-sierpień 2024;
- Analiza ekonomiczna. 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, wersja 1.0. Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, lipiec 2024;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. 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, wersja 1.0. Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, lipiec 2024;
- Uzupełnienie analiz. 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, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, październik 2024.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Vabinxo tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 160 mg + 1,5 mg, 30 tabl., GTIN 03838989768560
<b>Kod ATC</b>	C09DA03, antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), leki złożone, antagoniści receptora angiotensyny II (ARB) i leki moczopędne
<b>Substancja czynna</b>	Vabinxo jest złożonym produktem leczniczym zawierającym 160 mg walsartanu i 1,5 mg indapamidu.
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dzienna dawka Vabinxo to jedna tabletki o podanej mocy. Stosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vabinxo, należy uzyskać kontrolę stanu pacjentów podczas podawania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych, stosowanych jednocześnie. Dawkę produktu Vabinxo należy określić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych przed zmianą leczenia. Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, należy oddzielnie dostosować dawki poszczególnych substancji czynnych.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT1, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT1 przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT2, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT1. Walsartan nie wykazuje żadnej częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT1 i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT1 niż do receptora AT2. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowo-naczyniowej. Indapamid jest pochodną sulfonamidową, zawiera pierścień indolowy; farmakologicznie, podobny jest do grupy tiazydowych leków moczopędnych, które hamują reabsorpcję sodu w cewkach nerkowych warstwy korowej.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego, jako leczenie substytucyjne u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą walsartanu i indapamidu podawanych jednocześnie w takiej samej dawce jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

Źródło: ChPL Vabinxo

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.07.2024
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Vabinxo jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, jako leczenie substytucyjne u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą walsartanu i indapamidu podawanych jednocześnie w takiej samej dawce jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	NIE

Źródło: ChPL Vabinxo

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vabinxo nie był wcześniej poddany ocenie przez Agencję.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca 45.0
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	nie zaproponowano

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe. Treść wskazania zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że w wariancie podstawowym analiz wnioskodawca zaproponował refundację leku Vabinxo w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 „Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone”. W ramach analizy wrażliwości testowano kwalifikację do nowej grupy limitowej lub istniejącej grupy 36.0 „Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe”, tj. grupy limitowej, w której znajdują się produkty jednoskładnikowe zawierające indapamid.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

Nadciśnienie tętnicze (NT) definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe  $\geq 140$  mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe  $\geq 90$  mm Hg.

### Klasyfikacja

W zależności od etiologii NT dzieli się na:

- pierwotne – bez jednoznacznej przyczyny, spowodowane różnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi (>90% przypadków);
- wtórne – o znanej przyczynie.

Tabela 4. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego (mm Hg)

Kategoria	Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]		Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]
ciśnienie optymalne	<120	i	<80
ciśnienie prawidłowe	120-129	i/lub	80-84
ciśnienie wysokie prawidłowe	130-139	i/lub	85-89
nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	140-159	i/lub	90-99
nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	160-179	i/lub	100-109
nadciśnienie tętnicze 3. stopnia	$\geq 180$	i/lub	$\geq 110$
izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe	$\geq 140$	i	<90
izolowane nadciśnienie tętnicze rozkurczowe	<140	i	$\geq 90$

### Obraz kliniczny i rozpoznanie

NT ma głównie charakter bezobjawowy. Wśród ewentualnych objawów może występować ból głowy, zaburzenia snu, łatwe męczenie się a inne objawy pojawiają się wraz z rozwinięciem się powikłań narządowych nadciśnienia. Z czasem NT może prowadzić do przerostu lewej komory serca, przyspieszonego rozwoju miażdżycy w tętnicach szyjnych, wieńcowych, nerkowych i tętnicach kończyn dolnych, zwiększenia sztywności tętnic, udaru mózgu, upośledzenia czynności nerek i ich niewydolności, rozwarstwienia aorty czy zmian w naczyniach siatkówki. Ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych jest zwiększone.

Rozpoznanie opiera się głównie na wartościach ciśnienia tętniczego z wielokrotnych pomiarów wykonanych podczas kilku wizyt ( $\geq 2$  oddzielne wizyty w gabinecie w ciągu 4 tyg.). Wyjątek stanowią chorzy z NT 3. stopnia, z widocznymi objawami lub z powikłaniami związanymi z nadciśnieniem bądź z inną chorobą sercowo-naczyniową (ChSN), u których rozpoznanie można ustalić już podczas jednej wizyty. NT pierwotne rozpoznaje się po wykluczeniu nadciśnienia wtórnego.

### Leczenie

Leczenie przewlekłe NT obejmuje przede wszystkim modyfikację stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych oraz modyfikowanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Decyzja o sposobie leczenia zależy od wysokości ciśnienia tętniczego i od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Obniżenie ciśnienia tętniczego jest ważniejsze niż wybór określonego leku hipotensyjnego, ponieważ korzyści z leczenia w dużej mierze wynikają z samego obniżenia ciśnienia.

### Epidemiologia

NT jest najbardziej rozpowszechnioną ChSN i według WHO dotyka 1,28 miliarda osób w wieku 30-79 lat na całym świecie (34% mężczyzn i 32% kobiet). Według danych NFZ z 2020 r., w Polsce odnotowano ponad 9,9 mln dorosłych z NT, w tym ok. 4,4 mln kobiet i 5,5 mln mężczyzn. Największy odsetek chorych odnotowano w grupie wiekowej >55 roku życia.

Źródło: wytyczne kliniczne ESH 2024; raport AOTMiT nr OT.422.1.28.2023; Interna Szczeklika 2024; NFZ 2020

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### 3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów (unikalne numery PESEL), u których jako rozpoznanie główne sprawozdano nadciśnienie tętnicze pierwotne (ICD-10 I10).

**Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 I10 w okresie 2019-2023 r. (źródło: baza SWIAD)**

Pacjenci (unikalne numery ID)		2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod główny wg ICD-10: I10 wraz z podkodami	< 18 lat	14 580	10 344	11 421	11 903	12 764
	≥ 18 lat	5 352 510	4 884 280	4 973 060	5 150 877	5 810 795
	ogółem	5 366 572	4 894 216	4 984 039	5 162 369	5 823 205

#### 3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź odnoszącą się do liczebności populacji wnioskowanej.

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego (KW) w dz. hipertensjologii – prof. Lewandowskiego – obecna liczba chorych w Polsce z nadciśnieniem tętniczym oscyluje w granicach 11 milionów dorosłych osób. W skali rocznej odnotowuje się nawet 90 tys. nowych przypadków. Terapię dwulekową stosuje ok. 26% pacjentów, w tym 11% – połączenie ARB z diuretykiem. Przewidywaną liczebność osób stosujących połączenie walsartanu z indapamidem konsultant szacuje na ok. 250 tys. chorych, natomiast ok. 30% z nich przyjmowało dwulekowe preparaty złożone.

**Tabela 6. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej**

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których oceniana technologia byłaby stosowana w wyniku refundacji	Źródło informacji
<b>prof. Jacek Lewandowski</b> KW w dz. hipertensjologii	Ok. 11 mln dorosłych chorych z NT, tj. ok. 34-35% dorosłych w Polsce (niektóre dane epidemiologiczne szacują nawet 13 mln)	Ok. 50-90 tys. rocznie w skali Polski na podstawie szacunków zachorowań w woj. mazowieckim	Leki hipotensyjne przyjmuje w Polsce 9,5-10,3 mln chorych z NT, w tym monoterapia jest stosowana u ok. 54%. Terapię 2-lekową stosuje ok. 26% chorych na NT, w tym połączenie sartanu z diuretykiem u 11% chorych. Przewidywana liczba osób, które mogłyby stosować połączenie walsartanu i indapamidem to ok. 250 tys. osób. Zgodnie z danymi z 2021 r. wśród chorych, którzy stosowali terapię 2-lekową, ok. 30% chorych przyjmowało preparaty złożone.	Dane literaturowe* Dane IQVIA HT market sell-out units 09.2021

\*Dane literaturowe: 1. Ceglowska U, Burzyńska M, Prejbisz A et al. Incidence and prevalence of registered hypertension in Poland. Polish Archives of Internal Medicine. 2024.; 2. Niklas A et al. Blood pressure and cholesterol control in hypertensive participants with hypercholesterolemia: results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II. Pol Arch Intern Med.; 3. Zdrojewski T, et al. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce - wyniki badania NATPOL 2011. Nacis Tętn. 2014; 18: 116–117.; 4. Małyszko, J. et al. Do we know more about hypertension in Poland after the May Measurement Month 2017 - Europe. European Heart Journal Supplements 2019; 21: D97–D100.; 5. Dobrowolski P, et al. Use of individual antihypertensive drug classes and combination therapies during the COVID-19 pandemic in Poland: a cross-sectional, nationwide study in the years 2019-2021. Pol Arch Intern Med. 2024 Mar 27;134(3):16647.; 6. McEvoy JW. et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024 Aug 30;ehae178.; 7. Mancina G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2023 Jun 21.

KK/KW, Konsultant Krajowy/Wojewódzki; NT, nadciśnienie tętnicze

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (<https://www.nadcisnienietetnicze.pl/wytyczne-ptnt/>);
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (<https://ptkardio.pl/wytyczne/>);
- European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org/>);
- European Society of Hypertension (<https://www.eshonline.org/>);
- American College of Cardiology (<https://www.acc.org/>);
- American Society of Hypertension (<http://www.ash-us.org/>);
- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>);
- Trip medical database (<https://www.tripdatabase.com/>).




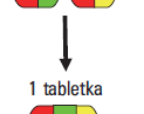
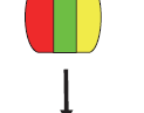

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: „hypertension” oraz „practice guidelines”, „guidelines”, „recommendation”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.10.2024 r.

W wyniku ww. wyszukiwania odnaleziono 9 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego (NT) dorosłych, w tym dwie rekomendacje polskie (PTNT 2019, Wytyczne KK 2023), trzy europejskie (ESH 2024, ESC 2024, NICE 2019-2023), dwa dokumenty o charakterze globalnym (WHO 2022, ISH 2020) oraz pojedyncze wytyczne amerykańskie (HC 2020-2022 – Kanada i ACC/AHA 2017 – USA).

Zarówno wytyczne krajowe, jak i zagraniczne, rekomendują w ramach leczenia NT, pięć głównych grup leków, tj. inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACE-I), sartany – inhibitory receptora angiotensyny AT1 (ARB), tiazydowe lub tiazydopodobne leki moczopędne (diuretyki T/TL),  $\beta$ -adrenolityki i blokery kanałów wapniowych (antagoniści wapnia). Zgodnie z wytycznymi preferowane są preparaty złożone w postaci jednej tabletki, najlepiej dawkowane raz dziennie. W zakresie rozpoczynania leczenia NT w populacji ogólnej zalecane są przede wszystkim leki dwuskładnikowe, głównie ACE-I lub ARB w połączeniu z blokerami kanału wapniowego lub diuretykami T/TL. W przypadku kolejnego kroku w terapii NT rekomendowane są głównie leki trójskładnikowe, tj. ACE-I lub ARB w połączeniu z blokerami kanału wapniowego oraz diuretykami T/TL.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne krajowe</b>	
<p><b>PTNT 2019 (Polska)</b></p>	<p>Wytyczne powstały w oparciu o rekomendacje ESC/ESH z 2018 r. oraz opinie ekspertów obok wiedzy opartej na dowodach naukowych (EBM) z uwzględnieniem realiów polskich w zakresie diagnostyki i farmakoterapii NT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podstawowym celem terapii pacjenta z NT jest zmniejszenie śmiertelności oraz globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Leczenie powinno prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego (CT) do wartości uznanych za docelowe u osób z nadciśnieniem lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych.</li> <li>• Zaleca się osiągnięcie wartości CT poniżej 140/90 mmHg w ciągu 3 mies., a następnie, po podjęciu takiej decyzji, szybkie osiągnięcie ostatecznego celu terapeutycznego, tj. wartości poniżej 130/80 mmHg.</li> <li>• Wskazania do terapii hipotensyjnej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazaniem do leczenia hipotensyjnego powinna być wysokość CT a nie ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego;</li> <li>• w przypadku NT 1. stopnia należy wdrożyć postępowanie niefarmakologiczne, a decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii powinna zostać podjęta po dokonaniu pełnej stratyfikacji ryzyka pacjenta;</li> <li>• w przypadku NT 3. stopnia lub 2. stopnia, należy (obok postępowania niefarmakologicznego) niezwłocznie podjąć leczenie farmakologiczne, a pełną ocenę profilu ryzyka przeprowadzić w następnej kolejności;</li> <li>• nie zaleca się farmakoterapii u osób z NT białego fartucha w przypadku braku uszkodzeń narządowych i/lub niskiego do umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego;</li> <li>• u pacjentów z wysokim prawidłowym CT (130-139/85-89 mmHg) wskazane są modyfikacje stylu życia.</li> </ul> </li> <li>• Leczenie niefarmakologiczne NT</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wdrożenie zmian stylu życia tj. normalizacja masy ciała, zachowanie odpowiedniej diety, zwiększenie spożycia warzyw i owoców, ograniczenie spożycia alkoholu i soli, zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej.</li> <li>nie powinno opóźniać jednak rozpoczynania farmakoterapii u chorych z uszkodzeniami narządowymi lub z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</li> <li>Leczenie farmakologiczne NT             <ol style="list-style-type: none"> <li>linia leczenia NT                 <ul style="list-style-type: none"> <li>W niepowikłanym NT i w większości przypadków NT powikłanego lub z chorobami towarzyszącymi (wyj. NT w ciąży), w 1. i 2. linii leczenia zaleca się terapię hipotensyjną z zastosowaniem preparatów z 5 podstawowych grup leków hipotensyjnych, w przypadku których udowodniono korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne,</li> <li>beta-adrenolityki,</li> <li>antagoniści wapnia,</li> <li>inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I),</li> <li>leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II (sartany, ARB).</li> </ul> </li> <li>Z wyjątkiem określonych grup pacjentów (m.in. kobiety planujące ciążę, osób młodych, osób z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia w wieku 65-80 lat) <b>zaleca się rozpoczęcie terapii od 2-składnikowego leku złożonego w jednej tabletkie (SPC): ACE-I lub ARB + diuretyk tiazydopodobny (ew. tiazydowy) lub dihydropirydynowy antagonistą wapnia.</b></li> </ul> </li> <li>linia leczenia NT                 <ul style="list-style-type: none"> <li>W razie niepowodzenia w unormowaniu CT, podstawowa strategia zakłada wdrożenie leczenia <b>3-składnikowym SPC: ACE-I lub ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy + dihydropirydynowy antagonistą wapnia.</b></li> </ul> </li> <li>linia leczenia NT                 <ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecanym podejściem w przypadku nieskuteczności 3-składnikowego SPC jest uzupełnienie terapii o dodatkowy lek, np. spironolakton.</li> </ul> </li> </ol> </li> </ul> <p><b>Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z NT w wieku poniżej 65 lat:</b></p> <div style="text-align: center;"> <p><b>Nadciśnienie tętnicze</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p><i>β</i>-adrenolityk w I rzucie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z powikłaniami kardiologicznymi</li> </ul> <p>Rozważ <i>β</i>-adrenolityk w <i>II</i> rzucie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z ↑ akcją serca &gt; 80 u/min (osoby młode)</li> <li>u kobiet planujących ciążę</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>Rozważ monoterapię w I rzucie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. stopnia z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym (osoby młode)</li> </ul> </div> </div> <p style="text-align: center;"><b>SPC</b></p> <p style="text-align: center;">ACE-I/ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy lub dhp antagonistą wapnia w dawkach podstawowych</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;"> <p>1 tabletkę</p>  <p>1 tabletkę</p>  <p>1 tabletkę</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>CT &gt; niż docelowe</p> <p><b>SPC dwuskładnikowe</b> w pełnych dawkach</p> <p>CT &gt; niż docelowe</p> <p><b>SPC trójskładnikowe</b> w pełnych dawkach</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>1 tabletkę</p>  <p>1 tabletkę</p>  <p>1 tabletkę</p>  </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: center; margin-top: 10px;"> <div style="margin-right: 20px;"> ACE-I lub ARB</div> <div style="margin-right: 20px;"> Diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy</div> <div> Dihydropirydynowy antagonistą wapnia</div> </div> <p style="text-align: center;"><i>ACE-I, inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB, bloker receptora angiotensyny II; CT, ciśnienie tętnicze; SPC, lek złożony</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Wśród zalet skojarzonej terapii hipotensyjnej i leków złożonych (SPC) wytyczne wymieniają:</u> silniejszy efekt hipotensyjny szybsze i częstsze uzyskanie kontroli CT, mniejsze dawki poszczególnych leków, lepszą tolerancję (mniej objawów niepożądanych), mniejszą liczbę tabletek i wygodę terapii, niższe koszty, poprawę przestrzegania zaleceń przez pacjenta oraz zmniejszenie inercji terapeutycznej.</li> </ul> </div>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Wytyczne KK 2023 (Polska)</b></p>	<p>Wytyczne konsultantów krajowych (KK) w dz. medycyny rodzinnej, hipertensjologii i kardiologii:</p> <p><u>Zalecenia w zakresie rozpoczęcie i intensyfikacja leczenia NT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyodrębnienie chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego;</li> <li>ustalenie celów terapeutycznych;</li> <li>omówienie zasad modyfikacji stylu życia i ustalenie realnych dla pacjenta celów, kładąc nacisk na: zmniejszenie spożycia soli, zmniejszenie masy ciała (w tym ocena wskazań do leczenia farmakologicznego i chirurgicznego otyłości), zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia alkoholu, zaprzestanie palenia;</li> <li><b>rozpoczęcie leczenia farmakologicznego:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy lub antagonistą wapnia (preferowany preparat złożony – uwaga na zasady refundacji!);</b></li> <li>ACEI + beta-adrenolityk u chorych ze wskazaniami do beta-adrenolityku (np. choroby serca);</li> <li>monoterapia – u chorych niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego ze skurczowym ciśnieniem tętniczym &lt;150 mm Hg, u osób z zespołem kruchości lub u osób ≥80 r.ż.;</li> <li>β-adrenolityk w skojarzeniu z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym/tiazydowym lub antagonistą wapnia w skojarzeniu z diuretykiem tiazydopodobnym/tiazydowym u kobiet w okresie rozrodczym;</li> </ul> </li> <li>intensyfikacja terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>dołączenie kolejnego leku hipotensyjnego jest bardziej skuteczne niż zwiększanie dawki leku już stosowanego;</li> <li>dołączenie kolejnego leku hipotensyjnego, optymalny schemat trójlekowy ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy + antagonistą wapnia (preferowany preparat złożony);</li> <li>czwarty lek hipotensyjny: antagonistą aldosteronu (wg ESC/ESH preferowany spironolakton) lub w przypadku przeciwwskazań diuretyk pętłowy lub beta-adrenolityk lub klonidyna.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Schemat dot. rozpoczynania i intensyfikacji terapii NT</u></p>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<p><b>ESH 2024 (Europa)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W populacji ogólnej z NT zaleca się, aby pierwszorzędnym celem terapii było obniżenie wartości CT do &lt;140/80 mmHg, a przy dobrej tolerancji leczenia, wartości CT powinny być obniżone do 130/80 mm Hg lub niższej u większości pacjentów.</li> <li><u>Rekomendowane opcje leczenia farmakologicznego:</u></li> <li>Zalecane główne klasy leków obniżających CT obejmują inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I), blokery receptora angiotensyny (ARB), beta-blokery (BB), blokery kanału wapniowego (CCB) i diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne (diuretyki T/TL). Dodatkowe terapie można rozważyć u pacjentów z opornym NT, niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek.</li> <li>Na każdym etapie leczenia <b>preferowane są połączenia pojedynczych tabletek (SPC), podawane raz dziennie.</b></li> <li>Zalecane jest rozpoczęcie leczenia od <b>terapii dwuskładnikowej u większości pacjentów z NT, tj. ACE-I lub ARB w połączeniu z CCB lub diuretykiem T/TL.</b></li> <li>W przypadku drugiego kroku (2. linii) rekomendowane są <b>terapię trójskładnikową, tj. ACE-I lub ARB w połączeniu z CCB oraz diuretykiem T/TL.</b></li> <li>W kolejnych krokach, w przypadku prawdziwie opornego NT należy rozważyć zastosowanie dodatkowych terapii jak np. spironolakton czy terapia BB, czy też denerwacja nerek.</li> </ul>
<p><b>ESC 2024 (Europa)</b></p>	<p>Wytyczne te aktualizują rekomendacje ESC/ESH z 2018 r. dot. leczenia NT:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Celem zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (ChSN), u większości dorosłych pacjentów zaleca się utrzymanie leczonego ciśnienia skurczowego w przedziale 120–129 mmHg, pod warunkiem dobrej tolerancji leczenia (klasa I, poziom A).</li> <li>• Rekomendowane opcje leczenia farmakologicznego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• spośród wszystkich leków obniżających CT – <b>ACE-I, ARB, dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego i leki moczopędne</b> (tiazdy i leki tiazydopodobne, takie jak chlortalidon i indapamid) wykazały najskuteczniejszą redukcję ciśnienia krwi i zdarzeń sercowo-naczyniowych, dlatego też <b>zaleca się je jako leczenie 1. linii w celu obniżenia CT</b> (klasa I, poziom A); <b>jeśli stosuje się terapię skojarzoną obniżającą CT, preferowane są połączenia pojedynczych tabletek</b>;</li> <li>• zaleca się łączenie <math>\beta</math>-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);</li> <li>• zaleca się przyjmowanie leków o najdogodniejszej dla pacjenta porze dnia, aby wyrobić sobie nawyk przyjmowania leków i poprawić przestrzeganie zaleceń (klasa I, poziom B);</li> <li>• biorąc pod uwagę dowody z badań klinicznych dotyczące skuteczniejszej kontroli CT w porównaniu z monoterapią, leczenie skojarzone obniżające ciśnienie tętnicze jest zalecane u większości pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze <math>\geq 140/90</math> 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 <math>\geq 85</math> 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);</li> <li>• <b>u pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie obniżające ciśnienie krwi zaleca się stosowanie leczenia skojarzonego w postaci pojedynczej tabletki o ustalonej dawce</b> (klasa I, poziom B);</li> <li>• 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, <b>najlepiej w pojedynczej tabletkie</b> (klasa I, poziom B);</li> <li>• jeżeli nie uda się kontrolować ciśnienia krwi za pomocą skojarzenia trzech leków, należy rozważyć dodanie spironolaktonu (klasa IIa, poziom B);</li> <li>• jeżeli nie można kontrolować CT za pomocą skojarzenia trzech leków i u których spironolakton nie jest skuteczny lub nie jest tolerowany, należy rozważyć leczenie eplerenonem zamiast spironolaktonu lub dodanie <math>\beta</math>-blokeru, 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);</li> <li>• nie zaleca się łączenia dwóch blokerów RAS (ACE-I i ARB) (klasa III, poziom A).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Klasy zaleceń:</u></p> <p><i>Klasa I: Dowód i/lub ogólna zgoda co do tego, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna i skuteczna. Jest zalecane/wskazane.</i></p> <p><i>Klasa II: Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.</i></p> <p><i>Klasa IIa: Waga dowodów/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością. Powinien być wzięty pod uwagę.</i></p> <p><i>Klasa IIb: Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona na podstawie dowodów/opinii. Może być rozważone.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>A: Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</i></p> <p><i>B: Dane pochodzą z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.</i></p> <p><i>C: Konsensus opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p>
WHO 2022 (globalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W populacji ogólnej z NT u osób bez chorób współistniejących zaleca się, aby pierwszorzędnym celem terapii było obniżenie wartości CT do 140/90 mmHg a w przypadku osób z chorobami układu krążenia do 130 mmHg (silna rekomendacja; umiarkowana pewność dowodów); dla pacjentów bez chorób układu krążenia, ale z ich wysokim ryzykiem, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek: poniżej 130 mmHg (warunkowa rekomendacja; umiarkowana pewność dowodów);</li> <li>• Rekomendowany próg ciśnienia krwi dla rozpoczęcia leczenia farmakologicznego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dla pacjentów ze zdiagnozowanym NT: <math>\geq 140/\geq 90</math> mmHg (silna rekomendacja; umiarkowana do wysokiej pewność dowodów);</li> <li>• dla pacjentów z chorobami układu krążenia i ciśnieniem skurczowym: <math>\geq 130</math>-139 mmHg (silna rekomendacja; umiarkowana do wysokiej pewność dowodów);</li> <li>• dla pacjentów bez chorób układu krążenia, ale z ich wysokim ryzykiem, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek i ciśnieniem skurczowym: <math>\geq 130</math>-139 mmHg (warunkowa rekomendacja; umiarkowana do wysokiej pewność dowodów).</li> </ul> </li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W zakresie rozpoczęcia leczenia NT rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>przepisywanie każdego leku z wymienionych klas: diuretyki/ACE-I, ARB/antagonista wapnia (silna rekomendacja; wysoka pewność dowodów);</li> <li>aby poprawić przestrzeganie i trwałość terapii skojarzonej, zaleca się najlepiej w postaci pojedynczej tabletki (SPC) (warunkowa rekomendacja; umiarkowana pewność dowodów).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Klasyfikacja dowodów oraz siła rekomendacji zgodnie z metodologią GRADE.</i></p>
ISH 2020 (globalne)	<p><u>Wytyczne dot. strategii leczenia farmakologicznego NT są zgodne z wytycznymi z USA (zalecenia American College of Cardiology oraz American Heart Association z 2017 r.) oraz europejskimi (ESC/ESH 2018 oraz NICE 2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia od 2-lekowej terapii skojarzonej inhibitorem ACE-I lub ARB z dihydropirydynowymi blokerami kanałów wapniowych (połowa maksymalnej dawki), w miarę możliwości jako lek złożony, z wyjątkiem osób w podeszłym wieku i pacjentów z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym i nadciśnieniem tętniczym I. stopnia, gdzie rekomendowana jest monoterapia;</li> <li>Należy rozważyć skojarzenie inhibitora ACE-I lub <b>ARB z diuretykami tiazydowymi</b> u chorych po zawale, w podeszłym wieku, z nietolerancją leczenia za pomocą blokerów kanałów wapniowych lub niewydolnością serca;</li> <li>W następnym kroku zaleca się leczenie inhibitorem <b>ACE-I lub ARB z dihydropirydynowymi blokerami kanałów wapniowych albo ACE-I lub ARB z diuretykami tiazydowymi</b> u chorych po zawale, w podeszłym wieku, z nietolerancją leczenia za pomocą blokerów kanałów wapniowych lub niewydolnością serca (w maksymalnej dawce);</li> <li><b>W przypadku braku kontroli ciśnienia krwi pomimo terapii 2-lekowej, zaleca się stosowanie schematu 3-lekowego (w miarę możliwości jako lek złożony) obejmującego zazwyczaj inhibitor ACE-I lub ARB z blokerem kanałów wapniowych i diuretykiem;</b></li> <li>W razie niepowodzenia terapii 3-lekowej zaleca się włączenie do leczenia dodatkowo spironolaktonu w dawce 12,5-50 mg doustnie (lub amilorydu, klonidyny, doksazosyny, eplerenonu lub <math>\beta</math>-blokera);</li> <li>Połączenie <math>\beta</math>-blokerów z innymi klasami leków jest zalecane w przypadku wskazań klinicznych takich jak dławica piersiowa, przebyty zawał mięśnia sercowego, niewydolność mięśnia sercowego oraz u młodszych kobiet w ciąży lub planujących ciążę.</li> <li>Celem poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich w zakresie leczenia pacjentów z NT, należy m.in. rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> <li>redukcję polipragmacji poprzez stosowanie kombinacji pojedynczych tabletek;</li> <li>dawkowanie raz dziennie zamiast wielokrotnego dawkowania na dzień.</li> </ul> </li> </ul>
NICE 2019-2023 (UK)	<p><u>Wytyczne dot. rozpoznawania i leczenia pierwotnego NT u osób <math>\geq 18</math> r.ż., w tym u chorych na cukrzycę typu 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomendowane terapie w 1. linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie ACE-I lub ARB u osób <math>&lt;55</math> r.ż.;</li> <li>stosowanie blokerów kanału wapniowego lub diuretyków tiazydopodobnych (w razie nietolerancji blokerów kanału wapniowego lub w przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca) u osób starszych (<math>\geq 55</math> r.ż.) i bez cukrzycy typu 2. Podczas włączania diuretyków do terapii zaleca się w pierwszej kolejności diuretyki tiazydopodobne (indapamid) względem tiazydowych (bendroflumetiazyd, hydrochlorotiazyd).</li> </ul> </li> <li>Rekomendowane terapie w 2. linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie terapii skojarzonej ACE-I lub ARB z blokerem kanału wapniowego lub diuretykiem tiazydopodobnym.</li> </ul> </li> <li>Rekomendowane terapie w 3. linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie terapii trójlekowej tj. ACE-I lub ARB + blokery kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny.</li> </ul> </li> <li>Rekomendowane terapie w 4. linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu opornego NT należy uwzględnić dodatkowo spironolakton (jeżeli poziom potasu jest nie większy niż 4,5 mmol/l) lub alfa-bloker lub beta-bloker (jeżeli poziom potasu w surowicy przekracza 4,5 mmol/l).</li> </ul> </li> </ul>
HC 2020-2022 (Kanada)	<p><u>Zalecenia dot. leczenia dorosłych z NT (z nadciśnieniem rozkurczowym +/- nadciśnienie skurczowe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Rozpoczęcie leczenia NT</u> powinno obejmować monoterapię lub lek złożony: <ul style="list-style-type: none"> <li>zalecane opcje monoterapii to: diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny (stopień A), preferowane leki moczopędne dłużej działające (stopień B), beta-bloker (u pacjentów w wieku poniżej 60 lat; stopień B), inhibitor ACE-I (stopień B), inhibitor ARB (stopień B), długo działający bloker kanałów wapniowych (stopień B);</li> <li>zalecane opcje leków złożonych to te, w których stosuje się <b>ACE-I w połączeniu z blokerem kanałów wapniowych</b> (stopień A), <b>ARB w połączeniu z blokerem kanałów wapniowych</b> (stopień B) lub <b>ACE-I lub ARB w połączeniu z lekiem moczopędnym</b> (stopień B);</li> <li>u pacjentów leczonych tiazydowymi lub tiazydopodobnymi diuretykami w monoterapii należy unikać hipokaliemii (stopień C);</li> </ul> </li> <li>Jeżeli przy zastosowaniu standardowej dawki monoterapii nie można uzyskać docelowych wartości ciśnienia tętniczego, należy zastosować dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (stopień B). Leki dodatkowe należy</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wybierać spośród leków pierwszego rzutu. Wśród opcji wskazuje się <b>diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny lub bloker kanałów wapniowych z: ACE-I, ARB lub beta-blokerem</b> (stopień B dla połączenia tiazydowego/tiazydopodobnego diuretyku i dihydropirydynowego blokera kanałów wapniowych; stopień A dla połączenia dihydropirydynowego blokera kanałów wapniowych i inhibitora ACE-I; stopień D dla wszystkich pozostałych kombinacji);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy zachować ostrożność podczas łączenia niedihydropirydynowego blokera kanałów wapniowych i beta-blokera (stopień D);</li> <li>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania inhibitora ACE-I i ARB (stopień A);</li> <li>Jeśli w dalszym ciągu nie udaje się uzyskać kontroli CT za pomocą kombinacji 2 lub więcej leków pierwszego rzutu lub występują działania niepożądane, można dodać inne leki przeciwnadciśnieniowe (stopień D);</li> <li>Należy rozważyć możliwe przyczyny słabej odpowiedzi na leczenie (stopień D);</li> <li>Nie zaleca się stosowania <math>\alpha</math>-blokerów jako leków pierwszego rzutu w leczeniu niepowikłanego NT (stopień A);</li> <li>Nie zaleca się stosowania beta-adrenolityków jako terapii pierwszego rzutu w niepowikłanym NT u pacjentów w wieku 60 lat i starszych (stopień A) i ACE-I, które nie są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w leczeniu niepowikłanego NT u pacjentów rasy czarnej (stopień A). Jednakże środki te można stosować u pacjentów z pewnymi chorobami współistniejącymi lub w terapii skojarzonej.</li> <li>Celem leczenia dla skurczowego CT jest poziom &lt;140 mm Hg (stopień C) a dla rozkurczowego CT jest poziom &lt;90 mm Hg (stopień A).</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>Stopień A – zalecenia dotyczące interwencji opierają się na randomizowanych badaniach (lub systematycznych przeglądach badań) o wysokim poziomie trafności wewnętrznej i precyzji statystycznej, w przypadku których wyniki badania można bezpośrednio zastosować u pacjentów ze względu na podobną charakterystykę kliniczną i znaczenie kliniczne wyników badania.</i></p> <p><i>Stopień B – zalecenia opierają się na badaniach z randomizacją, przeglądach systematycznych lub z góry określonych analizach podgrup badań z randomizacją, które mają niższą precyzję, lub istnieje potrzeba ekstrapolacji z badań ze względu na różne populacje lub raczej raportowanie potwierdzonych wyników pośrednich/zastępczych niż klinicznie istotne wyniki.</i></p> <p><i>Stopień C – zalecenia opierają się na badaniach o niższym poziomie trafności wewnętrznej i/lub precyzji, badaniach, w przypadku których zgłoszono niezwalidowane wyniki zastępcze lub wynikach nierandomizowanych badań obserwacyjnych.</i></p> <p><i>Stopień D - zalecenia opierają się wyłącznie na opinii eksperckiej.</i></p>
ACC/AHA 2017 (USA)	<p><u>Ogólne zalecenia dot. leczenia inicjującego dorosłych z NT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Terapią 1. linii są diuretyki tiazydowe, blokery kanałów wapniowych i inhibitory ACE-I i ARB</b> (klasa zalecenia: I-A-SR);</li> <li>Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE-I, ARB i/lub inhibitora reniny jest potencjalnie szkodliwe i nie jest zalecane w leczeniu osób dorosłych z NT (III-A);</li> <li>U dorosłych z NT 2. stopnia i średnim CT o ponad 20/10 mmHg od docelowego CT zaleca się <b>rozpoczęcie leczenia 2 lekami 1. linii różnych klas, jako oddzielne leki lub w kombinacji o ustalonej dawce</b> (I-C-EO);</li> <li>Rozpoczęcie terapii pojedynczym lekiem hipotensyjnym jest uzasadnione u dorosłych z NT 1. stopnia i docelowym CT &lt;130/80 mmHg wraz ze zwiększaniem dawki i sekwencyjnym dodawaniem innych leków w celu osiągnięcia docelowego CT (IIa-C-EO).</li> </ul> <p><u>Klasy zaleceń:</u></p> <p><i>I (silna) – korzyść &gt;&gt;&gt; ryzyko;</i></p> <p><i>IIa (umiarkowana) – korzyść &gt;&gt; ryzyko;</i></p> <p><i>IIb (słaba) – korzyść <math>\geq</math> ryzyko;</i></p> <p><i>III: brak korzyści (umiarkowana) – korzyść = ryzyko;</i></p> <p><i>III: szkodliwa (silna) – ryzyko &gt; korzyść.</i></p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>A – dowody wysokiej jakości, dane pochodzące z <math>\geq 1</math> RCT wysokiej jakości lub metaanaliz (+SR – oparte na przeglądzie systematycznym);</i></p> <p><i>B-R – dowody umiarkowanej jakości, dane z <math>\geq 1</math> RCT lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości;</i></p> <p><i>B-NR – dowody umiarkowanej jakości, dane z <math>\geq 1</math> dobrze zaprojektowanej nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego, badania obejmującego rejestr lub metaanalizy powyżej wymienionych badań;</i></p> <p><i>C-LD – dowody z nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego lub badania obejmującego rejestr, przy czym powyżej wymienione badania posiadają ograniczenia odnośnie ich metodyki;</i></p> <p><i>C-EO – opinia ekspertów na podstawie praktyki klinicznej.</i></p>

ACC/AHA, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association; ACE-I, inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny; ARB, blokery receptora angiotensyny; BB, beta-blokery; CCB, blokery kanału wapniowego; CT, ciśnienie tętnicze; ESC, European Society of Cardiology; ESH, European Society of Hypertension; HC, Hypertension Canada's; ISH, International Society of Hypertension; KK, konsultanci krajowi; NT, nadciśnienie tętnicze; PTNT, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; SPC, lek złożony w jednej tabletkie; T/TL, tiazydowe/tiazydopodobne

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, w której odniesiono się do wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu.

Prof. Lewandowski (KW w dz. hipertensjologii) podkreśla zasadność wprowadzenia wnioskowanej technologii zaznaczając, że jedyną barierą w terapii preparatami złożonymi jest ich wysoka odpłatność i inercja terapeutyczna lekarzy. Najwięcej korzyści z refundacji preparatu złożonego walsartan + indapamid mogą odnieść pacjenci z nadciśnieniem tętniczym (NT) z zaburzeniami metabolicznymi (jak np. cukrzyca, otyłość).

**Tabela 8. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych**

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
<p><b>prof. Jacek Lewandowski</b> <b>KW w dz. hipertensjologii</b></p>	<p>Ekspert zaznacza, że wśród opcjonalnych technologii w Polsce, obecnie stosowane są głównie <b>poszczególne preparaty stosowane oddzielnie – tj. 5.5% diuretyki tiazydopodobne oraz 10.8% sartany</b>. Są dostępne również inne preparaty złożone zawierające sartany (antagoniści receptora dla angiotensyny II) w połączeniu z diuretykami tiazydowymi. Ekspert podkreśla, że obecnie na rynku dostępne są tylko <b>preparaty złożone zawierające sartan z hydrochlorotiazylem</b>. Hydrochlorotiazyl postrzegany jest jako lek o nieco gorszym profilu metabolicznym aniżeli indapamid. Np. pewne dane wskazują na większe ryzyko rozwoju cukrzycy podczas leczenia hydrochlorotiazylem niż innymi lekami hipotensyjnymi i większe ryzyko powikłań (Tsujiimoto 2019<sup>a</sup>). W przypadku indapamidu lek ten istotnie redukuje licznę punkty końcowe w grupie chorych na cukrzycę (Patel 2007<sup>b</sup>).</p> <p>Problemem w zakresie przedmiotowego wskazania pozostaje według eksperta <b>inercja terapeutyczna lekarzy w leczeniu preparatami złożonymi</b>. Barię w terapii lekami złożonymi może pozostawiać wysoka odpłatność za dane leki względem stosowania tych molekuł oddzielnie.</p> <p>Według eksperta szczególne <b>korzyści z wnioskowanej technologii mogą odnieść pacjenci z NT z zaburzeniami metabolicznymi</b>: zespół metaboliczny, nieprawidłowa tolerancja glukozy, otyłość, cukrzyca, zła tolerancja inhibitorów konwertazy.</p>

a) Tsujimoto T, Kajio H. Thiazide Use and Cardiovascular Events in Type 2 Diabetic Patients With Well-Controlled Blood Pressure. Hypertension. 2019 Dec;74(6):1541-1550. b) Patel A; ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):829-40.

KK/KW, Konsultant Krajowy/Wojewódzki; NT, nadciśnienie tętnicze

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Aktualnie w omawianym wskazaniu, tj. w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą walsartanu i indapamidu, w refundacji aptecznej dostępne są leki zawierające:

- walsartan, tj. AuroValsart, Avasart, Bespres, Diovan, Dipper – Mono, Tensart, Valsacor, Valsartan Medical Valley, Valzek, Vanatex oraz
- indapamid, tj. Diuresin SR, Indapamide SR Genoptim, Indapen, Indapres, Indix SR, Opamid, Rawel SR, Symapamid SR, Tertensif SR.

Obwieszczenie MZ zawierające ceny refundowanych leków znajduje się w rozdziale 13.1 *Zestawienie produktów leczniczych refundowanych w przedmiotowym wskazaniu*.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
walsartan + indapamid w postaci osobnych produktów	<p>Zgodnie z wnioskowanym i zarejestrowanym wskazaniem, produkt leczniczy Vabinxo (lek złożony z walsartanu i indapamidu), może być stosowany 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.</p> <p>W związku z tym uznano, że jednym odpowiednim komparatorem dla produktu leczniczego Vabinxo będzie terapia obejmująca jednoczesne podawanie walsartanu i indapamidu w postaci osobnych produktów, w dawkach odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym Vabinxo.</p>	Wybór prawidłowy

## 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

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w innym stanie klinicznym</li> </ul>	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>podanie leku złożonego z walsartanu w dawce 160 mg i indapamidu w dawce 1,5 mg;</li> <li>w przypadku braku badań dot. efektywności ww. produktu złożonego, dopuszczano możliwość włączenia badań pierwotnych dla stosowania ww. leków w analogicznych dawkowaniach, ale podawanych w postaci osobnych tabletek, o tej samej porze dnia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>podanie leku złożonego w innej postaci farmaceutycznej niż doustna; w dawce i z częstotliwością niezgodną z ChPL</li> </ul>	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>politerapia walsartanem w dawce 160 mg i indapamidem w dawce 1,5 mg, raz na dobę, w postaci osobnych tabletek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dawkowanie politerapii inne niż wskazane</li> </ul>	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia zależnej od zdrowia, profilu bezpieczeństwa oraz parametrów związanych ze stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich: adherence, compliance, persistence;</li> <li>dodatkowo: punkty końcowe pozwalające na ocenę biorównoważności produktu złożonego względem politerapii jego składowymi, w postaci osobnych tabletek.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące trzeciorzędowych, klinicznie nieistotnych punktów końcowych</li> </ul>	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>dowolne badania pierwotne, w tym badania jednoramienne, w których stosowano wnioskowaną interwencję w postaci produktu złożonego [lub w przypadku braku takich badań – politerapię walsartanem i indapamidem], w postaci pełnotekstowych publikacji lub abstraktów;</li> <li>przeglądy systematyczne lub raporty HTA, w których uwzględniano dowolne badania pierwotne, w których stosowano wnioskowaną interwencję w postaci produktu złożonego [lub w przypadku braku takich badań – politerapię walsartanem i indapamidem], w postaci pełnotekstowych publikacji lub abstraktów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania pierwotne z zastosowaniem modeli zwierzęcych; oceniające efektywność kosztową; przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach in vitro; oceniające klinicznie nieistotne punkty końcowe;</li> <li>opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy lub raportu HTA);</li> <li>opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.</li> </ul>	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego







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

##### Ocena jakości badań pierwotnych

W zakresie badań pierwotnych włączonych do analizy celem oceny biorównoważności [REDACTED]

W pozostałych badaniach pierwotnych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy określono ryzyko popełnienia błędu systematycznego jako wysokie lub niemożliwe do oceny.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

*Dotyczące oceny biorównoważności*

Ograniczenia dot. dodatkowych badań pierwotnych i wtórnych przedstawionych przez wnioskodawcę znajdują się w AKL wnioskodawcy – rozdz. 11.

##### Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- brak badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności, oceniających efekty kliniczne stosowania produktu złożonego z walsartanu w dawce 160 mg i indapamidu w dawce 1,5 mg, w populacji pacjentów z NT;
- nie odnaleziono przeglądów systematycznych, w których uwzględniano by badania dla terapii skojarzonej walsartanem i indapamidem (w postaci złożonej lub osobnych tabletek);
- w zidentyfikowanych badaniach pierwotnych nie oceniano bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej walsartanem i indapamidem, w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym;
- wnioski dotyczące efektów klinicznych wnioskowanego produktu złożonego w porównaniu do politerapii skojarzonej oparte zostały na ekstrapolacji wyników opracowań wtórnych, dotyczących porównania dowolnych produktów złożonych z terapią osobnymi tabletkami w leczeniu pacjentów z NT.

##### Komentarz analityków Agencji

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wnioskowanego produktu złożonego walsartan+indapamid z wybranym komparatorem, jak również badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego, wnioskodawca przedstawił [REDACTED]. Jest to postępowanie zgodnie z wytycznymi EMA 2016 dot. badań klinicznych w NT, natomiast [REDACTED]

Większość badań pierwotnych włączonych do analizy, dot. leków zawierających substancje czynne walsartan i indapamid, charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego lub jego ocena nie była możliwa. Natomiast jakość opracowań wtórnych porównujących produkty złożone do politerapii osobnymi tabletkami została oceniona jako niska lub krytycznie niska wg AMSTAR II.

Nie odnaleziono również danych pochodzących z opracowań wtórnych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji.



## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio lub umożliwiających porównanie pośrednie preparatu złożonego walsartan + indapamid w jednej tabletkie i wybranego komparatora, czyli terapii skojarzonej walsartan i indapamid w osobnych tabletkach, przedstawiono dostępne, kluczowe wyniki w zakresie **oceny biorównoważności**

Podejście to jest **zgodne z wytycznymi EMA 2016** z zakresu projektowania badań klinicznych dot. produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (NT). EMA podkreśla, że istotne jest w ww. przypadku wykazanie, iż składniki wchodzące w skład preparatu złożonego nie oddziałują na siebie i są biorównoważne do substancji podawanych w oddzielnych tabletkach.

#### Ocena biorównoważności

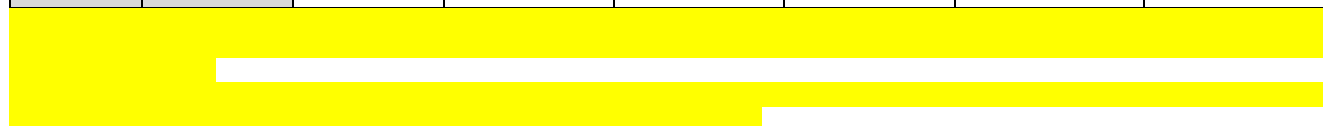
Poddane analizie interwencje uznano za biorównoważne, jeśli obliczony 90% przedział ufności mieścił się w zakresie 80-125%, tj. przedziale akceptowanym przez EMA.



Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.

**Tabela 12. Ocena biorównoważności walsartanu/indapamidu w produkcie złożonym względem osobnej tabletki**

		Walsartan			Indapamid		
		80-125%	80-125%	80-125%	80-125%	80-125%	80-125%
Walsartan	Walsartan	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	Indapamid	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	Walsartan + Indapamid	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Indapamid	Walsartan	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	Indapamid	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	Walsartan + Indapamid	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Walsartan + Indapamid	Walsartan	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	Indapamid	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	Walsartan + Indapamid	100%	100%	100%	100%	100%	100%



### **Ocena skuteczności politerapii walsartanem w skojarzeniu z indapamidem**

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z analizowanym komparatorem, wnioskodawca przedstawia wyniki pochodzące z 5 badań pierwotnych w kierunku skuteczności terapii skojarzonej walsartanem w dawce 160 mg/dobę z indapamidem w dawce 1,5 mg/dobę w postaci osobnych tabletek, w populacji pacjentów z NT (RCT: Opolskaya 2021, Skibitsky 2019, Malykh 2021/Babkin 2014, Maximov 2011/Dralova 2010 oraz badanie jednoramienne – Dralova 2011).

Wyniki ww. badań wskazują, że ww. politerapia wiąże się m.in. z istotnymi korzyściami klinicznymi w zakresie wysokiego prawdopodobieństwa uzyskania docelowego poziomu ciśnienia krwi (np. u ok. 73% pacjentów po 8 tyg. terapii – Opolskaya 2021; u ok. 50% po 4 tyg. terapii – Skibitsky 2019) czy obniżenia ciśnienia krwi (np. już po 2 mies. terapii – Malykh 2021/Babkin 2014).

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy – rozdz. 7.

#### **4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**



#### **4.2.1.3. Dodatkowe informacje w zakresie skuteczności produktów złożonych w nadciśnieniu tętniczym**

W ramach dodatkowej analizy (16 badań wtórnych i 6 badań pierwotnych) przedstawiającej porównanie farmakoterapii w nadciśnieniu tętniczym (NT) produktami złożonymi vs produktami jednoskładnikowymi oceniano m.in. stopień przestrzegania zaleceń (ang. compliance/adherence) oraz wytrwałość w leczeniu (ang. persistence).

Badania te nie dotyczyły jednak wnioskowanej technologii lub komparatora. Szczegółowy opis i wyniki zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy – rozdz. 6.

Wyniki tej analizy wskazują, że zastosowanie złożonych produktów leczniczych w terapii NT w porównaniu do preparatów jednoskładnikowych prowadzi do poprawy stopnia stosowania się do zleceń i większej wytrwałości w terapii u pacjentów z NT. Biorąc pod uwagę wyniki jednego z najbardziej kompleksowych przeglądów systematycznych z metaanalizą Parati 2021 (+ jego aktualizacji przeprowadzonej przez wnioskodawcę o 6 nowych badań pierwotnych), w blisko 84% tych badań wykazano istotną statystycznie poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich a w 88% badań pacjenci byli bardziej wytrwali w leczeniu w wyniku stosowania produktów złożonych względem terapii w osobnych tabletkach. Natomiast w blisko 12% uwzględnionych w przeglądzie badań stopień przestrzegania zaleceń był porównywalny.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanych badaniach klinicznych dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (NT) ogólna częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna do grupy przyjmującej placebo oraz zgodna z farmakologią walsartanu. Częstość występowania działań niepożądanych nie wydawała się być związana z dawką, czasem trwania terapii, płcią, wiekiem czy rasą. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z walsartanem, doświadczeniach po wprowadzeniu leku na rynek oraz w badaniach diagnostycznych przedstawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia indapamidem są hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie dotyczące skóry, u osób skłonnych do alergii i reakcji astmatycznych oraz wysypki grudkowo-plamkowe. Większość działań niepożądanych dotyczących parametrów klinicznych i wyników laboratoryjnych zależy od dawki.

#### Lista najczęstszych działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i preferowanym terminem. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania zostały określone jako bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zakwalifikowane jako bardzo częste lub częste w analizowanej populacji. Częste działania niepożądane odnotowywano w przypadku substancji czynnej indapamid, natomiast większość uwzględnionych w ChPL działań niepożądanych dot. walsartanu, jak i indapamidu było określanymi jako niezbyt częste lub występujące rzadko.

**Tabela 13. Częste działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych Vabinxo wg ChPL**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Walsartan	Indapamid
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia	-	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	reakcje nadwrażliwości	-	często
	wysypka plamisto-grudkowa	-	często

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas II i III fazy badań porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała wpływ indapamidu zależny od dawki:

- indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu  $< 3,4$  mmol/l obserwowano u 10% pacjentów i  $< 3,2$  mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l;
- indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu  $< 3,4$  mmol/l obserwowano u 25% pacjentów i  $< 3,2$  mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Vabinxo przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA. W przypadku URPL, EMA i FDA nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

#### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii złożonej walsartan + indapamid. Na dzień 19.11.2024 r. zgłoszono 150 działań niepożądane. Blisko 99% zgłoszeń pochodziła z Ameryki Pn. i Płd. Z kolei, 70% działań odnotowano u kobiet a 30% u mężczyzn. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło populacji od 45 roku życia.

Poniżej przedstawiono najczęściej ( $>5\%$ ) raportowane działania niepożądane wg WHO.

**Tabela 14. Zestawienie wybranych działań niepożądanych dla terapii złożonej walsartan + indapamid wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<b>62 (24%)</b>
zawroty głowy	37
ból głowy	28
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<b>56 (22%)</b>
złe samopoczucie	15
nieefektywność leku	14
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	<b>42 (17%)</b>
hipotensja	20
hipertensja	17
<b>Zaburzenia układu trawiennego</b>	<b>14 (5%)</b>
zapalenie żołądka	5
<b>Zaburzenia kardiologiczne</b>	<b>13 (5%)</b>
tachykardia	5

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 19.11.2024

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu złożonego Vabinxo (30 tab. z 160 mg walsartanu i 1,5 mg indapamid) stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego preparatami zawierającymi walsartan i indapamid, jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w dwóch oddzielnych preparatach.

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów Vabinxo (walsartan + indapamid) vs. terapia produktami zawierającymi walsartan i indapamid (WAL+IND), tj. z tymi samymi substancjami czynnymi w osobnych preparatach. Roczny horyzont czasowy, perspektywa NFZ oraz wspólna (NFZ + pacjenta).

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty stosowanych leków. Pozostałe koszty uznano za nieróżniące.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – analiza minimalizacji kosztów [zł]

Vabinox	WAL+IND	Różnica kosztów
<b>Perspektywa NFZ</b>		
■	■	-75,11
<b>Perspektywa wspólna</b>		
■	■	-69,16

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Vabinox jest tańsze od terapii WAL+IND, tj. terapią produktami zawierającymi valsartan i indapamid, ale w osobnych preparatach. Różnica kosztów wynosi 75,11 zł z perspektywy NFZ i 69,16 zł z perspektywy wspólnej.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca nie przedstawił badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Wnioskodawca przedstawił maksymalne ceny zbytu netto, przy których koszt terapii lekiem Vabinox nie jest wyższy od kosztu aktualnie refundowanych WAL + IND.

Tabela 16. Ceny zbytu netto zgodne art. 13 ust. 3 UoR [zł]

Perspektywa	Cena Vabinox
NFZ	■
wspólna	■

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości obejmującą 20 scenariuszy. Modelowano m.in. alternatywny koszt komparatorów, dwuletni horyzont czasowy, aspekty związane z bezpłatną refundacją w grupie 65+ czy refundację leku Vabinox w nowej lub w innej istniejącej grupie limitowej (36.0 „Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe”). Analiza wrażliwości prawidłowa.

W analizie minimalizacji kosztów do zmiany wnioskowania (na Vabinox droższy) doszło wyłącznie w scenariuszu uwzględniającym minimalny koszt komparatora (dot. zarówno perspektywy NFZ i wspólnej). W analizie podstawowej wnioskodawca wyznaczył koszt komparatora w oparciu o średni ważony udziałem w rynku koszt za DDD.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. 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?	NIE	Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Roczny horyzont czasowy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	5% dla kosztów. Ze względu na długość horyzontu czasowego dot. wyłącznie analizy wrażliwości
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, założenia, wybór komparatora i struktura modelu prawidłowe.

Wnioskodawca zwraca uwagę na ograniczoną dostępność dowodów naukowych, w szczególności badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem. W analizie przyjęto, że nie występują różnice w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy porównywanymi technologiami, tj. przedstawiono analizę minimalizacji kosztów. Analitycy Agencji zgadzają się z wyborem techniki analitycznej wobec braku dowodów na większą skuteczność Vabinxo nad tymi samymi substancjami czynnymi stosowanymi w osobnych preparatach.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

### 5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych umożliwiających przeprowadzenie walidacji konwergencji. Wnioskodawca nie zidentyfikował informacji pozwalających przeprowadzić walidację zewnętrzną.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu złożonego Vabinxo (30 tabletek z 160 mg walsartanu i 1,5 mg indapamid) stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego preparatami zawierającymi walsartan i indapamid, jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w dwóch oddzielnych preparatach.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie min. danych dotyczących liczby dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w Polsce stosujących jednoskładnikowe leki zawierające walsartanu lub telmisartanu, [redacted] y. Przyjęto, że wnioskowana technologia będzie bezpłatna dla pacjentów z analizowanej populacji w wieku 65 lat i starszych.

##### Udziały

Udział wnioskowanej technologii w rynku leczenia skojarzonego walsartan 160 mg/d + indapamid 1,5 mg/d określono na podstawie: ekstrapolowanego na 2 lata udziału produktu złożonego Ylpio (telmisartan + indapamid; refundowany od maja 2023 roku). Wykazano, że objęcie refundacją produktu złożonego przełoży się na przejęcie rynku sprzedaży składników stosowanych w osobnych preparatach w skojarzeniu na poziomie: [redacted]

##### Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej.

### 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 18. Liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
<b>Koszty leku Vabinox</b>				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Minimalny	-116 029	-158 311	-106 844	-145 778
Prawdopodobny	<b>-601 806</b>	<b>-993 348</b>	<b>-554 162</b>	<b>-914 706</b>
Maksymalny	-1 903 042	-3 290 855	-1 752 382	-3 030 326

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Vabinox spowoduje spadek wydatków NFZ o 601 tys. zł w I roku i o 993 tys. zł w II roku refundacji. Z perspektywy wspólnej nastąpi spadek kosztów inkrementalnych o 554 tys. W I roku i o 915 tys. w II roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Vabinox wyniesie [redacted]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 20. 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?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
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?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz.

#### Ograniczenia wg wnioskodawcy:

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie założeń analizy ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet (dotyczy przede wszystkim ograniczonej dostępności dowodów naukowych potwierdzających przewagę leczenia z wykorzystaniem produktu złożonego nad politerapią składnikami podawanych w osobnych preparatach).

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. Nie było możliwe przeprowadzenie oceny liczebności populacji docelowej na podstawie wskaźników epidemiologicznych. Niemniej jednak oceny tej liczebności dokonano na podstawie danych NFZ, które wskazują na realną liczbę chorych korzystających ze świadczeń medycznych w Polsce.

Analitycy zgadzają się z ograniczeniami wnioskodawcy, nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń modelu.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości przeprowadzono analizę scenariuszy (31 scenariusze), w których uwzględniono m.in. finansowanie leku Vabinxo w nowej grupie limitowej lub grupie 36.0, alternatywne dane sprzedażowe, alternatywne koszty komparatorów, odsetki pacjentów 65+.

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miała zmiana liczebności populacji, od -261% do +500%. Tylko w przypadku uwzględnienia kosztu politerapii na poziomie najtańszych jego składników zaobserwowano zmianę wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej – tylko w ramach tego scenariusza zaobserwowano dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Vabinxo (walsartan + indapamid) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 15.10.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Vabinxo”, „walsartan”, „valsartan”, „indapamid”.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji, które dotyczyły preparatu złożonego z walsartanu i indapamidu.

## 8. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 21. Warunki finansowania leku Vabinox w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	NIE	■	■	■
Belgia	NIE	■	■	■
Bulgaria	NIE	■	■	■
Chorwacja	NIE	■	■	■
Cypr	NIE	■	■	■
Czechy	NIE	■	■	■
Dania	NIE	■	■	■
Estonia	NIE	■	■	■
Finlandia	NIE	■	■	■
Francja	NIE	■	■	■
Grecja	NIE	■	■	■
Hiszpania	NIE	■	■	■
Holandia	NIE	■	■	■
Irlandia	NIE	■	■	■
Islandia	NIE	■	■	■
Liechtenstein	NIE	■	■	■
Litwa	TAK	■	■	■
Luksemburg	NIE	■	■	■
Łotwa	NIE	■	■	■
Malta	NIE	■	■	■
Niemcy	NIE	■	■	■
Norwegia	NIE	■	■	■
Portugalia	NIE	■	■	■
Rumunia	NIE	■	■	■
Słowacja	NIE	■	■	■
Słowenia	NIE	■	■	■
Szwajcaria	NIE	■	■	■
Szwecja	NIE	■	■	■
Węgry	NIE	■	■	■
Włochy	NIE	■	■	■

ND, nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Vabinox w ocenianym wskazaniu jest dostępny w obrocie w 1 kraju (Litwa), [REDACTED]

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.09.2024 r., znak PLR.4500.3553.2024.2.DŻY (data wpływu do AOTMiT: 26.09.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Vabinxo (walsartan + indapamid), tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 160 mg + 1,5 mg, 30 tabl., GTIN 03838989768560, we wskazaniu: leczenie 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.

### Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla produktu złożonego Vabinxo jest terapia obejmująca jednoczesne podawanie walsartanu i indapamidu w postaci osobnych produktów, w dawkach odpowiadających dawkom zawartym w ocenianym produkcie złożonym.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio lub umożliwiających porównanie pośrednie preparatu złożonego walsartan + indapamid w jednej tabletkie i wybranego komparatora, czyli terapii skojarzonej walsartan i indapamid w osobnych tabletkach. Mając na uwadze powyższe i biorąc pod uwagę wytyczne EMA 2016, istotne jest wykazanie, iż składniki wchodzące w skład preparatu złożonego nie oddziałują na siebie i są biorównoważne do substancji podawanych w oddzielnych tabletkach.

Wnioskodawca przedstawił kluczowe wyniki w zakresie oceny biorównoważności ww. preparatów

### Bezpieczeństwo terapii produktem złożonym

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vabinxo do najczęstszych działań niepożądanych należały hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości oraz wysypka plamisto-grudkowa. Natomiast zgodnie z danymi WHO (stan na 19.11.2024) najczęściej zgłoszeń działań niepożądanych dotyczyło populacji od 45 roku życia a wśród najczęstszych wymieniano zaburzenia układu nerwowego (ok. 24%; zawroty lub bóle głowy), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ok. 22%, złe samopoczucie i nieefektywność leku), zaburzenia naczyniowe (ok. 17%, hipotensja lub hipertensja), zaburzenia układu trawiennego (ok. 5%, zapalenie żołądka) oraz zaburzenia kardiologiczne (ok. 5%, tachykardia).

### Ocena skuteczności politerapii walsartanem w skojarzeniu z indapamidem

W związku z brakiem bezpośrednich badań umożliwiających porównanie technologii wnioskowanej vs komparator, przedstawiono wyniki 5 badań pierwotnych w zakresie skuteczności terapii skojarzonej walsartanem w dawce 160 mg/dobę z indapamidem w dawce 1,5 mg/dobę w postaci osobnych tabletek, w populacji pacjentów z NT (Opolskaya 2021, Skibitsky 2019, Malykh 2021/Babkin 2014, Maximov 2011/Dralova 2010 i Dralova 2011).

Ich wyniki wskazywały na istotne korzyści kliniczne politerapii walsartan + indapamid w zakresie wysokiego prawdopodobieństwa uzyskania docelowego poziomu ciśnienia krwi czy obniżenia ciśnienia krwi.

#### *Ocena skuteczności produktów złożonych w NT*

Wnioskodawca przedstawił również dowody naukowe dot. porównania farmakoterapii w NT produktami złożonymi vs produkty jednoskładnikowe, gdzie oceniano m.in. stopień przestrzegania zaleceń (ang. compliance/adherence) oraz wytrwałość w leczeniu (ang. persistence). Badania te nie dotyczyły jednak wnioskowanej technologii lub komparatora. Wyniki tych badań podkreślają, że zastosowanie złożonych produktów leczniczych w terapii NT w porównaniu do preparatów jednoskładnikowych prowadzi do poprawy stopnia stosowania się do zleceń i większej wytrwałości w terapii u pacjentów z NT.

#### **Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu**

Odnaleziono 9 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego (NT) dorosłych, w tym dwie rekomendacje polskie (PTNT 2019, Wytyczne KK 2023), trzy europejskie (ESH 2024, ESC 2024, NICE 2019-2023), dwa dokumenty o charakterze globalnym (WHO 2022, ISH 2020) oraz pojedyncze wytyczne amerykańskie (HC 2020-2022 – Kanada i ACC/AHA 2017 – USA).

Zarówno wytyczne krajowe, jak i zagraniczne, rekomendują w ramach leczenia NT, pięć głównych grup leków, tj. inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACE-I), sartany – inhibitory receptora angiotensyny AT1 (ARB), tiazydowe lub tiazydopodobne leki moczopędne (diuretyki T/TL),  $\beta$ -adrenolityki i blokery kanałów wapniowych (antagoniści wapnia). Zgodnie z wytycznymi preferowane są preparaty złożone w postaci jednej tabletki, najlepiej dawkowane raz dziennie. W zakresie rozpoczynania leczenia NT w populacji ogólnej zalecane są przede wszystkim leki dwuskładnikowe, głównie ACE-I lub ARB w połączeniu z blokerami kanału wapniowego lub diuretykami T/TL. W przypadku kolejnego kroku w terapii NT rekomendowane są głównie leki trójskładnikowe, tj. ACE-I lub ARB w połączeniu z blokerami kanału wapniowego oraz diuretykami T/TL.

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Vabinxo jest tańsze od terapii WAL + IND, tj. terapią produktami zawierającymi walsartan i indapamid, ale w osobnych preparatach. Różnica kosztów wynosi 75,11 zł z perspektywy NFZ i 69,16 zł z perspektywy wspólnej.

Wnioskodawca nie przedstawił badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Wnioskodawca przedstawił maksymalne ceny zbytu netto, przy których koszt terapii lekiem Vabinxo nie jest wyższy od kosztu aktualnie refundowanych WAL + IND.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości obejmującą 20 scenariuszy. Modelowano m.in. alternatywny koszt komparatorów, dwuletni horyzont czasowy, aspekty związane z bezpłatną refundacją w grupie 65+ czy refundację leku Vabinxo w nowej lub w innej istniejącej grupie limitowej (36.0 „Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe”). Analiza wrażliwości prawidłowa.

W analizie minimalizacji kosztów do zmiany wnioskowania (na Vabinxo droższy) doszło wyłącznie w scenariuszu uwzględniającym minimalny koszt komparatora (dot. zarówno perspektywy NFZ i wspólnej). W analizie podstawowej wnioskodawca wyznaczył koszt komparatora w oparciu o średni ważony udziałem w rynku koszt za DDD.

Technika analityczna, założenia, wybór komparatora i struktura modelu prawidłowe.

Wnioskodawca zwraca uwagę na ograniczoną dostępność dowodów naukowych, w szczególności badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem. W analizie przyjęto, że nie występują różnice w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy porównywanymi technologiami, tj. przedstawiono analizę minimalizacji kosztów. Analitycy Agencji zgadzają się z wyborem techniki analitycznej wobec braku dowodów na większą skuteczność Vabinxo nad tymi samymi substancjami czynnymi stosowanymi w osobnych preparatach.

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

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu złożonego Vabinxo (30 tabletek z 160 mg walsartanu i 1,5 mg indapamidu) stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego preparatami zawierającymi walsartan i indapamid, jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w dwóch oddzielnych preparatach.



Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Vabinxo spowoduje spadek wydatków NFZ o 601 tys. zł w I roku i o 993 tys. zł w II roku refundacji. Z perspektywy wspólnej nastąpi spadek kosztów inkrementalnych o 554 tys. w I roku i o 915 tys. w II roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Vabinxo wyniesie [REDACTED]

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji, które dotyczyły preparatu złożonego z walsartanu i indapamidu.

## **10. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wymaganiami minimalnymi.

## **11. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

## 12. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>Opolskaya 2021</b>	Opolskaya SV, Skibitsky VV, Fendrikova AV i wsp. Cardioprotective potential of chronopharmacotherapy in patients with arterial hypertension who had a transient ischemic attack. <i>Kardiologija</i> . 2021;61(11):33-41.
<b>Skibitsky 2019</b>	Skibitsky VV, Fendrikova AV, Opolskaya SV. Antihypertensive and vasoprotective effectiveness of the chronopharmacotherapy in patients with arterial hypertension after acute cerebrovascular accident. <i>Kardiologija</i> , 2019, 59(1S), 25-33.
<b>Malykh 2021/Babkin 2014</b>	Malykh TV, Babkin AP. Effects of the fixed-dose combination therapy with indapamide and valsartan on renal function in patients with Type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. <i>Cardiovascular therapy and prevention</i> , 2011, 10(6), 42-46. Babkin AP, Golovko T. Clinical efficiency of combined antihypertensive therapy in the patients with diabetic nephropathy and various salt sensitivity of hypertension (including translation). <i>J New Med Technol</i> . 2014;(1):1-7.
<b>Maximov 2011/Dralova 2010</b>	Maximov ML, Dralova OV, Sychev DA. Effect of valsartan, enalapril and aliskiren therapy on plasma renin activity among patients with hypertension and chronic kid. <i>Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology</i> 2011 109 SUPPL. 1 (108). Dralova OV, Ermolaeva AS, Maximov ML. Comparative analysis of the hypotensive activity of analapril, valsartan and aliskiren among patients with hypertension (including translation). In: <i>Health and Education in the XXI Century</i> . 12. 2010. 382-83.
<b>Dralova 2011</b>	Dralova OV, Maximov ML, Sychev DA. The influence of the complex therapy based on valsartan and aliskiren on the level of aldosterone among patients with hypertensi. <i>Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology</i> 2011 109 SUPPL. 1 (109-).
<b>Parati 2021</b>	Parati G, Kjeldsen S, Coca A i wsp. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Hypertension</i> . 2021;77(2):692-705.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>ACC/AHA 2017</b>	Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. <i>Hypertension</i> . 2018;71:e13–e115.
<b>EMA 2016</b>	European Medicines Agency. 2016. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. Chapter 9.2.3 Substitution therapy; p. 17. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-hypertension-scientific-guideline">https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-hypertension-scientific-guideline</a> [dostęp 14.11.2024]
<b>ESC 2024</b>	McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, Daskalopoulou SS, Ferro CJ, Gerdtts E, Hanssen H, Harris J, Lauder L, McManus RJ, Molloy GJ, Rahimi K, Regitz-Zagrosek V, Rossi GP, Sandset EC, Scheenaerts B, Staessen JA, Uchmanowicz I, Volterrani M, Touyz RM; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. <i>Eur Heart J</i> . 2024 Oct 7;45(38):3912-4018.
<b>ESH 2024</b>	Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muesan ML, Tsioufis K, de Pinho RM, Albini FL, Boivin JM, Doumas M, Nemcsik J, Rodilla E, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Agnelli G, Benetos A, Hitij JB, Cífková R, Cornelissen V, Danser AHJ, Delles C, Huelgas RG, Járαι Z, Palatini P, Pathak A, Persu A, Polonia J, Sarafidis P, Stergiou G, Thomopoulos C, Wanner C, Weber T, Williams B, Kjeldsen SE, Mancia G. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. <i>Eur J Intern Med</i> . 2024 Aug;126:1-15. <a href="https://www.eshonline.org/spotlights/2024-esh-clinical-practice-guidelines/">https://www.eshonline.org/spotlights/2024-esh-clinical-practice-guidelines/</a> [dostęp 15.10.2024]
<b>HC 2020-2022</b>	Rabi, D. M., McBrien, K. A., Sapir-Pichhadze, R., Nakhla, M., et al. 2020. Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> , 36(5), 596-624.
<b>ISH 2020</b>	Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. <i>Hypertension</i> , 75(6), 1334-1357.
<b>NICE 2019-2023</b>	NICE guideline. NG136. Hypertension in adults: diagnosis and management. Published: 28 August 2019. Last updated: 21 November 2023. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ng136">www.nice.org.uk/guidance/ng136</a> [dostęp 15.10.2024]

- PTNT 2019** Tykarski, A., Filipiak, K. J., Januszewicz, A., Litwin, M., Narkiewicz, K., Prejbisz, A., et al. 2019. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce, 5(1), 1-86.
- WHO 2022** World Health Organization 2022. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults: summary.
- Wytyczne KK 2023** Mastalerz-Migas A, Hryniewiecki T, Januszewicz A. Wytyczne konsultantów krajowych w dziedzinie medycyny rodzinnej, hipertensjologii i kardiologii dotyczące opieki nad pacjentem z nadciśnieniem tętniczym w podstawowej opiece zdrowotnej, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 08.02.2023 r. <https://koordynowana.nfz.gov.pl/wp-content/uploads/2023/02/Wytyczne-konsultantow-krajowych-nadcisnienie-tetnicze-08.02.23....pdf> [dostęp 16.10.2024]

**Pozostałe publikacje**

- Interna Szczeklika 2024** Januszewicz, A., Prejbisz, A., Dobrowolski, P., Leśniak, W. Nadciśnienie tętnicze pierwotne. Interna Szczeklika – Mały Podręcznik. Portal Medycyna Praktyczna. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.20.1>. [dostęp 15.10.2024]
- NFZ 2020** NFZ raport o zdrowiu: Nadciśnienie tętnicze. Raport interaktywny. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-nfz-nadcisnienie-tetnicze,7352.html> [dostęp 15.10.2024]
- Raport AOTMiT nr OT.422.1.28.2 023** AOTMiT. OT.422.1.28.2023. Wybrane produkty złożone we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w ChPL. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/RPT/OT.422.1.28.2023\\_off\\_nadcisnienie\\_raport\\_BIP\\_2318\\_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/RPT/OT.422.1.28.2023_off_nadcisnienie_raport_BIP_2318_REOPTR.pdf) [dostęp 15.10.2024]

## 13. Załączniki

### 13.1. Zestawienie produktów leczniczych refundowanych w przedmiotowym wskazaniu

Tabela 22. Produkty lecznicze i substancje czynne refundowane w przedmiotowym wskazaniu (Obwieszczenie MZ z dnia 18.09.2024)

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
<b>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań</b>							
Valsartanum	AuroValsart, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909991345815	10,94	11,82	12,53	17,89
Valsartanum	AuroValsart, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909991345785	5,47	5,91	6,45	9,61
Valsartanum	Avasart, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909990773763	18,70	20,20	21,41	21,40
Valsartanum	Avasart, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909990773695	9,60	10,37	10,99	10,70
Valsartanum	Bespres, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990751877	18,20	19,66	20,83	21,40
Valsartanum	Bespres, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990751594	9,10	9,83	10,42	10,70
Valsartanum	Diovan, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909990929214	24,61	26,58	28,18	21,40
Valsartanum	Dipper - Mono, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909990831067	19,20	20,74	21,98	21,40
Valsartanum	Dipper - Mono, tabl. powl., 160 mg	56 szt.	05909990831081	29,90	32,29	34,23	42,39
Valsartanum	Dipper - Mono, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	05909990831159	35,00	37,80	40,07	42,80
Valsartanum	Dipper - Mono, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909990830961	9,60	10,37	10,99	10,70
Valsartanum	Dipper - Mono, tabl. powl., 80 mg	56 szt.	05909990830985	14,55	15,71	16,65	21,40
Valsartanum	Tensart, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990682065	17,35	18,74	19,86	21,40
Valsartanum	Tensart, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990681877	9,00	9,72	10,30	10,70
Valsartanum	Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990074969	18,98	20,50	21,73	21,40
Valsartanum	Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	60 szt.	05909990818983	40,67	43,92	46,56	45,86
Valsartanum	Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	90 szt.	05909990818990	59,28	64,02	67,87	68,79
Valsartanum	Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	05909991460914	21,90	23,65	25,07	33,23
Valsartanum	Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	05909990779147	37,96	41,00	43,46	42,80

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Valsartanum	Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	30 szt.	05909991483036	23,44	25,32	26,84	35,35
Valsartanum	Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	05909990074945	9,49	10,25	10,86	10,70
Valsartanum	Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg	60 szt.	05909990818853	20,34	21,97	23,28	22,93
Valsartanum	Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg	90 szt.	05909990818860	29,64	32,01	33,93	34,39
Valsartanum	Valsartan Medical Valley, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909991282608	10,94	11,82	12,53	17,89
Valsartanum	Valsartan Medical Valley, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909991282455	5,47	5,91	6,45	9,61
Valsartanum	Valzek, tabl., 160 mg	28 szt.	05909991202330	17,00	18,36	19,46	21,40
Valsartanum	Valzek, tabl., 80 mg	28 szt.	05909991202286	8,50	9,18	9,73	10,70
Valsartanum	Vanatex, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909990827480	19,20	20,74	21,98	21,40
Valsartanum	Vanatex, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909990827459	9,60	10,37	10,99	10,70
Indapamidum	Diuresin SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnieniu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990975815	7,65	8,26	8,80	9,18
Indapamidum	Diuresin SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnieniu, 1,5 mg	60 szt.	05909991276621	11,88	12,83	13,60	18,35
Indapamidum	Indapamide SR Genoptim, tabl. o przedłużonym uwalnieniu, 1,5 mg	30 szt.	05909990799398	4,40	4,75	5,29	8,02
Indapamidum	Indapen, tabl. powl., 2,5 mg	20 szt.	05909990863013	5,99	6,47	7,01	10,00
Indapamidum	Indapen SR, tabl. o przedłużonym uwalnieniu, 1,5 mg	30 szt.	05909990665907	7,64	8,25	8,79	9,18
Indapamidum	Indapres, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	05909990223121	7,50	8,10	8,64	12,82
Indapamidum	Indix SR, tabl. o przedl. uwalnieniu, 1,5 mg	30 szt.	05909991025014	4,66	5,03	5,57	8,30
Indapamidum	Indix SR, tabl. o przedłużonym uwalnieniu, 1,5 mg	90 szt.	05908289660401	13,98	15,10	16,01	22,42
Indapamidum	Opamid, tabl. o przedłużonym uwalnieniu, 1,5 mg	30 szt.	05909990770182	5,65	6,10	6,64	9,18
Indapamidum	Rawel SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnieniu, 1,5 mg	30 szt.	05909990424801	4,51	4,87	5,41	8,14
Indapamidum	Rawel SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnieniu, 1,5 mg	60 szt.	05909990424849	9,02	9,74	10,32	15,07
Indapamidum	Symapamid SR, tabl. o przedłużonym uwalnieniu, 1,5 mg	30 szt.	05909990734993	4,47	4,83	5,37	8,10
Indapamidum	Tertensif SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnieniu, 1,5 mg	30 szt. (1 blist. po 30 szt.)	05909990738212	9,39	10,14	10,75	9,18