



Rekomendacja nr 146/2024

z dnia 17 grudnia 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Vabinxo (walsartan + indapamid)
we wskazaniu: 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**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vabinxo (walsartan + indapamid) we wskazaniu: 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.

Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Vabinxo zawiera walsartan i indapamid oraz 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.

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o

[redacted] Podejście to jest zgodne z wytycznymi EMA z 2016 roku z zakresu projektowania badań klinicznych dotyczących produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (konieczność wykazania, że składniki wchodzące w skład preparatu złożonego nie oddziałują na siebie i są biorównoważne ze stosowaniem pojedynczych substancji). Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię złożoną (walsartan + indapamid) z komparatorem tj. terapią skojarzoną z walsartanu i indapamidu (WAL + IND) w postaci osobnych produktów, w dawkach odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym.

Zgodnie z oszacowaniami analizy minimalizacji kosztów (CMA) średni roczny koszt terapii lekiem Vabinxo na jednego pacjenta wyniesie [redacted] i jest niższy od kosztu terapii skojarzonej WAL+IND w osobnych produktach (różnica ok. 75 zł).

Uwzględniono także, że w związku z finansowaniem przedmiotowej technologii prognozowany jest spadek wydatków z perspektywy NFZ/wspólnej (NFZ i pacjenta), szacowany na około 1 mln zł w II roku refundacji.

Ponadto, odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie preparatów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (PTNT 2019, ESC 2024).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Vabinxo (walsartan + indapamid), tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 160 mg + 1,5 mg, 30 tabl., GTIN 03838989768560; cena zbytu netto: [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: 30%, Leki refundowane dostępne w aptece na receptę, w istniejącej grupie limitowej 45.0 Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone.

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

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 ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg.

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.

NT jest najbardziej rozpowszechnioną chorobą sercowo-naczyniową 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.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazanie produktu leczniczego Vabinxo (lek złożony z walsartanu i indapamidu) oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano terapię obejmującą jednoczesne podawanie walsartanu i indapamidu w postaci osobnych produktów, w dawkach odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym Vabinxo.

Wybór komparatora jest prawidłowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Każda tabletkę Vabinxo zawiera 160 mg walsartanu i 1,5 mg indapamid.

Walsartan jest silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II).

Indapamid jest pochodną sulfonamidową, zawiera pierścień indolowy; farmakologicznie, podobny jest do grupy tiazydowych leków moczopędnych, które hamują reabsorpcję sodu w cewkach nerkowych warstwy korowej.

Produkt leczniczy Vabinxo (walsartan + indapamid) jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego, jako leczenie substytucyjne u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą walsartanu i indapamid podawanych jednocześnie w takiej samej dawce jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię złożoną (walsartan + indapamid) z komparatorem (terapię skojarzona z walsartanu i indapamid w postaci osobnych produktów, w dawkach odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym).

W ocenie analizy klinicznej uwzględniono:



- 5 badań pierwotnych oceniających skuteczność walsartanu w skojarzeniu z indapamidem, stosowanych osobno (badania RCT: Opolskaya 2021, Skibitsky 2019, Malykh 2021/Babkin 2014, abstrakt Maximov 2011/Dralova 2010, badanie jednoramienne: Dralova 2011).

Uwzględniono także 16 opracowań wtórnych dotyczących stosowania produktów złożonych (FDC) i politerapii produktami jednoskładnikowymi (FEC) w zakresie przestrzegania zaleceń lekarskich i wpływu na skuteczność leczenia (ocena *adherence, compliance, persistence*), w tym 1 przegląd systematyczny zaktualizowany o 6 badań pierwotnych dotyczących porównania FDC vs FEC (Parati 2021).

Ponadto wzięto pod uwagę, że większość refundowanych leków złożonych zawiera walsartan i hydrochlorotiazyd, zarem do analizy włączono 4 przeglądy systematyczne, w których porównano indapamid z hydrochlorotiazidem w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (Roush 2018, Liang 2017, Roush 2015, Chen 2015). Szczegółowe wyniki przedstawiono w analizach wnioskodawcy.

Ocenę wiarygodności badań RCT (Opolskaya 2021, Skibitsky 2019, Malykh 2021/Babkin 2014) przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego w większości domen określono jako wysokie lub niejasne.

Jakość opracowań wtórnych porównujących produkty złożone do politerapii osobnymi tabletkami została oceniona jako niska lub krytycznie niska wg AMSTAR II.

Skuteczność

Interwencje uznano za biorównoważne, jeśli obliczony 90% przedział ufności mieścił się w zakresie 80-125%, tj. przedziale akceptowanym przez EMA (EMA 2010).

Walsartan 160 mg/dobę + indapamid 1,5 mg/dobę (stosowane osobno)

Wyniki włączonych do analizy badań wskazują, że ww. politerapia wiąże się m.in. z istotnymi korzyściami klinicznymi w zakresie 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. po 2 mies. leczenia – Malykh 2021/Babkin 2014).

Opracowania wtórne (FDC vs FEC)

Zastosowanie złożonych produktów leczniczych w terapii NT w porównaniu do preparatów jednoskładnikowych prowadziło do poprawy stopnia stosowania się do zleceń (*adherence*) i większej wytrwałości (*persistence*) w terapii u pacjentów z NT.

Biorąc pod uwagę wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Parati 2021, wraz z jego aktualizacją o wyniki 6 badań pierwotnych, w większości (21/25) badań wykazano istotną statystycznie poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich, a pacjenci byli bardziej wytrwali w leczeniu w wyniku stosowania produktów złożonych względem terapii w osobnych tabletkach. W 3 uwzględnionych w przeglądzie badaniach stopień przestrzegania zaleceń był porównywalny, natomiast w 1 badaniu pacjenci stosujący FDC w mniejszym stopniu przestrzegali zaleceń niż osoby leczone FEC.

Bezpieczeństwo

ChPL Vabinxo

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.

Ograniczenia

Nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z komparatorem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta).

Ocenianą interwencję tj. Vabinxo (walsartan + indapamid) porównano z terapią osobnymi produktami zawierającymi walsartan i indapamid (dawki takie same jak w produkcie złożonym).

W analizie uwzględniono tylko koszty leków.

CMA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy średni roczny koszt terapii lekiem Vabinox na jednego pacjenta wynosi [redacted] jest niższy od kosztu terapii skojarzonej WAL+IND w osobnych produktach. Różnica wynosi 75,11 zł z perspektywy NFZ (69,16 zł z perspektywy wspólnej).

Ograniczenia

[redacted] W analizie podstawowej wnioskodawca wyznaczył koszt komparatora w oparciu o średni ważony udziałem w rynku koszt za DDD.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cena zbytu netto leku Vabinox stanowiąca cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora (terapia skojarzona WAL+IND w osobnych produktach), wynosi [redacted]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Vabinxo wiązać się będzie ze zmniejszeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- 602 tys. zł w I roku,
- 993 tys. zł w II roku refundacji.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Vabinxo wiązać się będzie ze zmniejszeniem wydatków o ok.:

- 554 tys. zł w I roku,
- 915 tys. zł w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej za wyjątkiem scenariusza uwzględniającego koszt politerapii najtańszymi produktami. Wzrost wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją wnioskowanej technologii oszacowano wówczas na [redacted]

Ograniczenia

Nie przeprowadzono oceny liczebności populacji docelowej na podstawie wskaźników epidemiologicznych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego (NT) dorosłych wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT 2019);
- Wytyczne konsultantów krajowych w dziedzinach medycyny rodzinnej, hipertensjologii i kardiologii (KK 2024);
- European Society of Cardiology (ESC 2024);
- European Society of Hypertension (ESH 2024);

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2023);
- World Health Organization (WHO 2022);
- International Society of Hypertension (ISH 2020);
- American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACC/AHA 2017);
- Hypertension Canada's (HC 2022).

W leczeniu NT zaleca się 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), β -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.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do analizowanej technologii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Vabinxo nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.09.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3553.2024.2.DŻY), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Vabinxo (walsartan + indapamid) we wskazaniu: 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., na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 142/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku w sprawie oceny leku Vabinxo (walsartan + indapamid) we wskazaniu: leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.423.0.13.2024 Vabinxo (walsartan + indapamid) we wskazaniu leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 142/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku w sprawie oceny leku Vabinxo (walsartan + indapamid) we wskazaniu: leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego